

ANNÉE 2023/2024



École nationale
de la statistique
et de l'analyse
de l'information

Inserm

La science pour la santé
From science to health

PROJET STATISTIQUE

**Traitement intensif *vs* traitement allégé :
comparaison des effets de deux traitements sur
la qualité de la survie des patients**

Auteures :

**Suzanne Heidsieck
Cheryl Kouadio
Néné Traore**

Sous la direction de :

**Sylvie Chevret
Institut national de la santé et de la re-
cherche médicale (INSERM)**

Sous le coaching de :

Emilie Desouche

Résumé

La leucémie lymphoblastique aiguë est un cancer dont les traitements sont généralement intensifs. Toutefois, un traitement allégé a été proposé pour réduire l'intensité habituelle de ceux-ci, qui est généralement associée à une forte toxicité (effets secondaires, etc.) en excluant l'Ara-C. Pour évaluer de manière comparative, l'impact de ces traitements sur la qualité de vie des patients, des méthodes adaptées doivent être utilisées : le TWiST et le Q-TWiST. Ces méthodes consistent à définir trois états cliniques (toxicité, absence de traitement et de symptômes (TWiST), rechute), puis à additionner les temps moyens passés dans chaque état, pondérés par des coefficients d'utilité reflétant la valeur relative selon la qualité de vie. Le temps sans symptômes ni toxicité (TWiST) a été ensuite comparé entre les groupes randomisés de patients ayant reçu les traitements, et la différence entre les deux groupes thérapeutiques en termes de TWiST a été étudiée. Plus de 60 mois après la randomisation, les patients traités de manière intensive pour la LAL bénéficiaient d'un gain moyen de TWiST d'environ 8-9 mois par rapport à ceux sous traitement allégé. Par ailleurs, le temps de survie ajusté sur la qualité (Q-TWiST) a été comparé entre les groupes, et des analyses de seuil sur le choix des coefficients d'utilité ont été réalisées. Ces analyses de seuil ont montré que, quels que soient les coefficients d'utilité pondérant les durées dans les états de toxicité ou après rechute de la maladie, le Q-TWiST moyen était toujours supérieur avec le traitement intensif par rapport au traitement allégé. Cependant, cette différence n'était significative que si les valeurs d'utilité étaient nulles pour le temps passé en rechute, donc pour les malades ne supportant par leur vie après rechute. En élargissant la définition des états cliniques, le traitement intensif était systématiquement meilleur que le traitement allégé, sauf dans le cas peu probable où des poids d'utilité élevés étaient attribués à la fois à la toxicité et au temps passé après rechute. Néanmoins, d'un point de vue statistique, les différences entre les deux traitements n'étaient pas significatives. Nous concluons que les patients atteints de LAL bénéficient d'une meilleure survie ajustée sur la qualité, en termes de TWiST et Q-TWiST, lorsqu'ils sont traités avec le traitement intensif plutôt qu'avec le traitement allégé, mais que ce bénéfice n'est pas statistiquement significatif.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is a cancer whose treatments are generally intensive. However, a light treatment has been proposed to reduce the usual intensity of these treatments, which is generally associated with high toxicity (side effects, etc.) by excluding Ara-C. To assess the comparative impact of these treatments on patients' quality of life, appropriate methods have to be used : TWiST and Q-TWiST. These methods involve defining three clinical states (toxicity, no treatment or symptoms (TWiST), relapse), then summing the average time spent in each state, weighted by utility coefficients reflecting the relative value according to quality of life. Time without symptoms or toxicity (TWiST) was then compared between the randomized groups of patients who had received the treatments, and the difference between the two treatment groups in terms of TWiST was studied. More than 60 months after randomization, patients treated intensively for ALL benefited from an average TWiST gain of around 8-9 months compared with those on light therapy. In addition, quality-adjusted survival time (Q-TWiST) was compared between groups, and threshold analyses on the choice of utility coefficients were performed. These threshold analyses showed that, whatever the utility coefficients weighting time spent in toxic states or after disease relapse, the mean Q-TWiST was always higher with intensive treatment than with light treatment. However, this difference was only significant if the utility values were zero for the time spent in relapse, i.e. for patients unable to cope with life after relapse. By broadening the definition of clinical states, intensive treatment was systematically better than light treatment, except in the unlikely case where high utility weights were attributed to both toxicity and time spent after relapse. However, from a statistical point of view, the differences between the two treatments were not significant. We conclude that patients with ALL enjoy better quality-adjusted survival, in terms of TWiST and Q-TWiST, when treated with the intensive regimen rather than the light regimen, but that this benefit is not statistically significant.

Table des matières

1	Introduction	4
2	Population et méthodes utilisées	5
2.1	Contexte	5
2.1.1	Essai thérapeutique randomisé	5
2.1.2	Données recueillies dans l'essai	5
2.1.3	Caractéristiques des patients	6
2.1.4	Diagnostic des patients avant le traitement	7
2.1.5	Bilan de fin de traitement	8
2.2	Méthodes statistiques d'inférence sur le TWiST et le Q-TWiST	9
2.2.1	TWiST	10
2.2.2	Q-TWiST	11
2.2.3	Précision des TWiST et Q-TWiST dans chaque groupe	11
2.2.4	Comparaison des TWiST et Q-TWiST entre groupes	12
2.2.5	Partitions utilisées	13
3	Résultats	15
3.1	Partition 1	15
3.1.1	Horizon temporel de 60 mois	15
3.1.2	Analyse de seuil d'utilité (Q-TWiST)	16
3.1.3	Analyse de sensibilité au choix de l'horizon temporel	18
3.2	Partitions 2 et 3	20
4	Discussion	22
5	Conclusion	23
A	Annexes	25
B	Références	30
C	Iconographies	31

Liste des abréviations

Termes médicaux

- **AGVHD** : Maladie aiguë du greffon contre l'hôte (Acute graft-versus-host disease)
- **Allo** : Allogène (provient de l'individu)
- **Auto** : Autologue (provient du donneur)
- **Ara-C** : Cytosine Arabinoside (médicament dans le traitement intensif des cancers hématologiques)
- **CGVHD** : Maladie chronique du greffon contre l'hôte (Chronic graft-versus-host disease)
- **CNS** : Système nerveux central (central nervous system)
- **CSR** : Cortico sensibilité
- **EIG** : Effet indésirable grave
- **GB** : Globules blancs
- **GVHD** : Maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease)
- **Hb** : Hémoglobine
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **LAL** : Leucémie aiguë lymphoblastique
- **LCR** : Liquide Céphalo Rachidien
- **PL** : Ponction lombaire
- **PFS/Progression** : Survie sans progression (Progression-free survival)
- **PS** : Performance Status (Échelle de statut de performance-ECOG)
- **QoL** : Qualité de vie (Quality of Life)
- **Q-TWiST** : Temps de survie sans symptôme ni toxicité ajusté sur la qualité de vie (Quality-adjusted TWiST)
- **REL** : Temps passé après la rechute (Relapse)
- **Retrait CST** : Retrait par consentement
- **TLP** : Ponction lombaire traumatizante
- **TOX** : Temps passé avec toxicité
- **TWiST** : Temps sans symptômes ni toxicité (Time without symptoms (of disease) and toxicity (of treatment))

Termes statistiques ou mathématiques

- **G/L** : Giga/Litre
- **g/dL** : Gramme/déciLitre
- **(95%) IC** : Intervalle de confiance (à 95%)
- **IQR** : Écart inter-quartile (Interquartile Range)
- **Q1** : Premier quartile
- **Q3** : Troisième quartile
- **RMST** : Temps moyen de survie restreint (Restricted Mean Survival Time)
- **se** : Écart-type (Standard Error)
- **U(TOX, TWiST, REL)** : Utilité (TOX, TWiST, REL)

1 Introduction

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer le plus fréquent chez les enfants en représentant environ 75-80% des leucémies des enfants de moins de 15 ans aux États-Unis d'Amérique (USA) et en Europe, et 20% des leucémies des adultes [8]. C'est un cancer dont l'origine a lieu dans les cellules souches du sang. Ces dernières se transforment pour se différencier en l'un des trois types de cellules sanguines (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes). Cette différenciation a lieu dans la moelle osseuse. Lors d'une leucémie lymphoblastique, il y a une prolifération excessive de globules blancs ou de leurs précurseurs (cellules souches lymphoïdes) qui se différencient de manière anormale en ne devenant pas matures. Elle est qualifiée d'aiguë lorsque les cellules anarchoïques sont très peu différenciées (on les appelle des cellules blastiques ou des "blastos"), la maladie débutant alors de manière soudaine et se développant rapidement, en quelques semaines voire quelques jours.

Pour traiter ce cancer, dont le taux de survie chez les enfants vivant dans les pays développés est de 90%, il y a une nécessité de mettre en place des traitements intensifs. C'est le cas des chimiothérapies ou encore de la greffe de moelle osseuse, dont le but est de remplacer les cellules souches défectueuses des malades par des cellules saines. Les greffes peuvent s'effectuer sous deux formes : la greffe autologue quand les cellules proviennent du malade (après chimiothérapie) et la greffe allogénique quand les cellules proviennent d'un donneur sain.

Pour mesurer l'effet du traitement sur l'évolution de la maladie dans les essais cliniques randomisés conduits chez les malades atteints de LAL, le critère reconnu comme le plus important est la survie globale des malades. Toutefois, cet indicateur ne reflète pas pleinement la qualité de la survie des patients en cours et après traitement. On peut détailler ainsi le temps de survie suivant la survenue éventuelle d'une progression (rechute), tout en considérant également les événements indésirables en lien avec la toxicité des traitements. Cela revient à partitionner le délai de survie des malades selon différents événements qui surviennent au cours du temps : par exemple, le traitement, la toxicité, la rémission, la progression, le décès. On peut ainsi également tenir compte de la qualité de vie - différente - entre ces états.

Nous proposons donc d'utiliser une mesure résumée du temps passé sans toxicité ni maladie (« *time without symptoms and treatment toxicity* », TWiST) comme critère de jugement d'un essai, possiblement pondérée par des coefficients d'utilité (« *quality-adjusted TWiST* », Q-TWiST) [13]. Cette approche sera appliquée rétrospectivement aux données d'un essai clinique randomisé conduit sur des malades adultes atteints de LAL, qui a comparé une stratégie de traitement allégée à la stratégie standard utilisant l'Ara-C. Elle nous permettra ainsi d'évaluer l'effet sur le TWiST et Q-TWiST d'une réduction de l'intensité du traitement habituel des patients (utilisant l'Ara-C), traditionnellement associée à une forte toxicité, au profit d'un traitement plus ciblé et moins toxique, sans pour autant augmenter le risque de rechute. L'objectif final du rapport est donc de déterminer le bénéfice d'un traitement allégé par rapport à un traitement contenant l'Ara-C, sur le temps moyen passé sans toxicité ni maladie (TWiST). Il s'agira par la suite d'évaluer s'il existe une ou des combinaison(s) de coefficients d'utilité pour lesquelles le bénéfice du traitement est modifié.

Dans ce rapport, nous débuterons par présenter le profil des patients issus de l'essai thérapeutique randomisé, qui constitue le cadre de notre étude. Nous décrirons ensuite les méthodes employées pour répondre à la problématique, mettant particulièrement l'accent sur le TWiST et le Q-TWiST. Nous expliquerons également comment nous procéderons pour évaluer la précision et effectuer une comparaison statistique de ces critères entre les deux groupes de traitement. De plus, nous détaillerons l'utilisation de trois partitions du parcours de vie des patients de l'essai afin d'affiner notre analyse. Par la suite, nous exposerons les résultats de la première partition, incluant une analyse de seuil d'utilité ainsi qu'une analyse de sensibilité, suivis des résultats des deux autres partitions. Enfin, nous discuterons des résultats de nos analyses avant d'envisager les axes d'amélioration de notre étude.

2 Population et méthodes utilisées

2.1 Contexte

L'essai clinique sur lequel nos données sont extraites est l'essai GRAAPH 2014, un essai thérapeutique randomisé de phase III. Il visait à évaluer la diminution des doses de chimiothérapie en association avec du nilotinib (Tasigna ®) par rapport au traitement classique contenant de l'Ara C, dans les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome de Philadelphie (Ph+). Cet essai porte sur des jeunes adultes (18-59 ans) [1].

La figure 9 en annexe décrit le schéma thérapeutique de cet essai.

2.1.1 Essai thérapeutique randomisé

Dans le contexte de l'évaluation d'un nouveau traitement, la randomisation (mot qui vient de l'anglais, *random*, qui signifie aléatoire) est une méthode d'échantillonnage aléatoire. Elle consiste au tirage au sort, pour chaque unité d'observation, du traitement à lui administrer. Cette affectation aléatoire des traitements permet d'obtenir deux groupes (l'un qui reçoit ce nouveau traitement et l'autre qui reçoit le traitement habituel, s'il existe, ou un placebo) qui sont identiques en moyenne en dehors de cette affectation. Son but est d'évaluer l'effet causal d'un traitement, "toutes choses égales par ailleurs".

Un essai thérapeutique randomisé procède en quatre grandes étapes. La première correspond au choix de la population cible sur laquelle on souhaite estimer l'effet du traitement et du comparateur - c'est à dire le traitement standard utilisé -, s'il existe. Dans notre cas, le traitement standard est un traitement intensif, avec de l'Ara-C (bras A) et le nouveau traitement à évaluer est un traitement allégé, sans Ara-C (bras B). Il s'agit de savoir si le fait d'alléger la chimiothérapie, qui est très nocive, peut améliorer la qualité de vie du malade, tout en restant aussi efficace que le traitement intensif. Dans notre cas, la population cible est l'ensemble des adultes de 18-59 ans avec une leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome de Philadelphie.

Deuxièmement, l'essai randomisé définit aléatoirement un groupe traité (bras B) sur lequel on évalue la nouvelle intervention et un groupe contrôle (bras A) qui est similaire en tous points au précédent sauf qu'il ne reçoit pas le même traitement. Ainsi, le bras A de notre étude correspond au groupe traité de façon standard puisque les patients reçoivent l'Ara-C, tandis que le bras B qui n'en reçoit pas est le groupe expérimental. Comme la distinction des deux groupes s'est faite de manière aléatoire, les patients sont théoriquement (en moyenne) comparables en ce qui concerne leur diagnostic et leur pronostic. Le risque de biais, c'est-à-dire d'avoir introduit des erreurs systématiques entre groupes dans l'estimation de l'effet relatif du bras B *versus* A, est réduit : la randomisation a supprimé tout biais de sélection dans la constitution des groupes.

Troisièmement, on applique les traitements au cours de cures de chimiothérapie.

Enfin, quatrièmement, on compare les deux groupes de traitement (groupe contrôle et groupe traité) en termes de critères de jugement pour évaluer l'efficacité et la tolérance, i.e. les effets secondaires du traitement.

En dehors du biais de sélection, contrôlé par la randomisation, il faut s'assurer que les autres sources de biais sont également contrôlées au mieux, notamment les biais d'évaluation et de mesure (nécessitant donc de suivre et évaluer les malades des deux groupes de la même façon en cours d'étude) ; et le biais d'attrition (nécessitant d'analyser tous les malades randomisés dans le groupe attribué par tirage au sort, dite analyse en "intention-de-traiter").

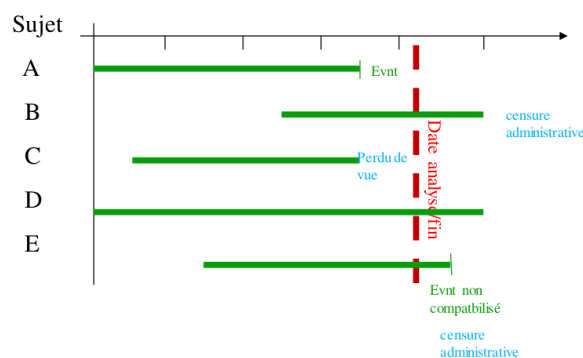
2.1.2 Données recueillies dans l'essai

On dispose d'un échantillon de 155 malades, dont 76 ont reçu de l'Ara-C (bras A) et 79 n'en ont pas reçu (bras B). Pour chacun, nous disposons de données démographiques, du diagnostic, cliniques et biologiques lors de l'inclusion dans l'essai, et de suivi : les cures reçues, les greffes éventuelles, ainsi que les dates de rechute et de décès, le cas échéant.

Notre jeu de données comptabilise ainsi, chez les 155 patients, un total de 91 variables dont 31 dates, 44 variables qualitatives et 16 variables quantitatives. Notons également que certaines données sont censurées à droite. En effet, l'analyse des délais d'événement (toxicité, rechute et décès) est réalisée à une date fixe dite "date de point", date à laquelle on mesure l'état des malades (avec ou sans événement). A cette date, tous les malades n'ont pas présenté l'événement étudié : on dit que ces observations sont "censurées à droite" (leur temps d'événement est supérieur à leur temps d'observation). On peut en distinguer 2 types (Figure 1) :

- Aléatoire (interruption du suivi avant la date de point) : Certains patients peuvent sortir avant la fin de l'étude pour différentes raisons ; on dit parfois qu'ils sont "perdus de vue".
- Non aléatoire (Interruption du suivi après la date de point) : on dispose de leur état (sans événement) à la date de point, fixe, prédéterminée dans le protocole.

FIGURE 1 – Illustration schématique des censures présentes dans l'essai



On supposera par la suite que les censures observées dans l'essai GRAAPH 2014 sont soit fixes, non aléatoires, soit aléatoires mais indépendantes des événements d'intérêt en probabilité, donc dans les 2 cas non informatives en termes d'inférence statistique sur la distribution des temps d'événement étudiés.

2.1.3 Caractéristiques des patients

L'essai GRAAPH se compose de 155 patients, dont 48% de femmes et de 52% d'hommes, avec un âge médian de 47 ans (distance interquartile, 39-54). L'inclusion des patients s'est échelonnée de mars 2016 à février 2019 (Table 1), avec un suivi planifié durant 4 ans, pour les derniers inclus donc jusqu'en février 2023.

TABLE 1 – Dates d'enregistrement de l'étude

Dates	Première date enregistrée	Dernière date enregistrée
Inclusion	2016-03-08	2019-02-01
Pré-phase	2016-03-01	2019-01-29
Chimiothérapie (1er cycle)	2016-03-11	2019-02-05
Chimiothérapie (4e cycle)	2016-06-04	2019-05-16
Date de fin d'étude	2016-04-16	2023-01-23

Avant l'initiation du traitement constitué de quatre cycles de chimiothérapie suivis ou non d'une greffe, 131 (85,6%) patients n'avaient pas d'atteinte du système nerveux central (Table 2), alors que 22 (14,4%) en avaient (et pour 2, on ne dispose pas de l'information).

TABLE 2 – Caractéristiques des patients

Variables	N	Overall, N = 155 ¹	Sexe	
			F, N = 75 ¹	M, N = 80 ¹
Age	155	47 (39, 54)	48 (42, 54)	47 (37, 53)
IMC²	155	24.9 (22.1, 28.4)	24.7 (21.2, 28.3)	24.9 (23.1, 28.3)
CNS³	153			
CNS1		131 (85.6%)	69 (92.0%)	62 (79.5%)
CNS2		10 (6.5%)	3 (4.0%)	7 (9.0%)
CNS3		12 (7.8%)	3 (4.0%)	9 (11.5%)

¹ Médiane (Q1, Q3) or Fréquence (%)

² **IMC** : Indice de masse corporelle (Kg/m²)

³ **CNS** : Atteinte du système nerveux central ; **CNS1** : pas de blastes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ; **CNS 2** : nombre de GB inférieur à 5/ml dans le LCR avec blastes dans le LCR ; **CNS 3** : nombre de GB équivalent ou supérieur à 5/ml dans le LCR avec blastes dans le LCR ou signes de propagation de la leucémie au CNS

Note de lecture de la Table 2 : Parmi les patients ayant des blastes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (ie, CNS2 et CNS3), 45% présentaient un taux de globules blancs dans le LCR inférieur à la normale (< 5/ml, CNS2), tandis que 55% avaient un taux de globules blancs supérieur à la normale (> 5/ml, CNS3). En ce qui concerne l'indice de masse corporelle (IMC), 50% des patients affichaient un IMC supérieur à 24,9, ce qui correspond à une situation de surpoids [11].

2.1.4 Diagnostic des patients avant le traitement

Avant d'être traités pour la leucémie, les patients ont été soumis à des examens cliniques et biologiques. Les résultats de ces examens sont résumés dans la table 10 en annexe. Dans les deux bras de l'essai, les patients présentaient des taux élevés de globules blancs (GB) et de blastes circulants, avec des médianes respectivement de 19 Giga/L (normales inférieures à 10) et 8 Giga/L (normalement absents). Les patients présentaient également des taux d'hémoglobine (Hb) diminué avec une médiane de 10,5 g/dL (normales 13-18), et un taux médian de blastes dans la moelle osseuse de 88%(normalement absents). Les atteintes de la rate, du foie et du médiastin, concernaient respectivement 22 (14%), 12 (7.7%) et 1 (0.7%) patients.

En ce qui concerne les examens de biologie moléculaire (tables 11 & 12 en annexe), parmi les individus pour lesquels la recherche de délétion¹ de la protéine IKZF1 a été réalisée, une majorité présente une mutation de ce gène. Deux délétions majeures ont été observées :

- La première est caractérisée par la perte des exons 4 à 7 ;
- La deuxième est caractérisée par la perte des exons 2 à 7.

Ces délétions sont souvent associées à une incidence cumulée de rechute augmentée et à une survie globale réduite [10].

Différentes mesures ont été effectuées sur les patients avant le début du traitement, lors de la période dite de pré-phase, qui, pour la moitié des individus, a duré entre 7 et 8 jours. Les résultats de ces prélèvements se trouvent en annexe (table 13). Parmi les examens subis par les patients, les ponctions lombaires ont été pratiquées chez 142 (92%) malades, entraînant des traumatismes chez 38 patients (dont 29 avec une ponction lombaire traumatisante négative [TLP-] et 9 avec

1. La délétion est une mutation génétique caractérisée par la perte de matériel génétique sur un chromosome [3].

une ponction lombaire traumatisante positive [TLP+]). Par ailleurs, 17 patients présentaient une atteinte du système nerveux central au diagnostic, parmi lesquels seulement 4 présentaient des signes cliniques. Nous avons également noté 7 cas d’atteinte tardive du système nerveux central, passant de CNS 2 à CNS 1, et un seul cas diagnostiqué CNS 2 devenu CNS 3 tardivement. De même, au premier jour de la pré-phase, 50% des patients présentaient un taux de globules blancs situé entre 3 et 12 G/L, sans présence de blastes. En outre, 93 patients ont montré une sensibilité aux corticoïdes.

2.1.5 Bilan de fin de traitement

Lors de l’examen des données, il est intéressant de noter que la moitié des patients ont été suivis dans l’étude au-delà de 46 mois. De manière plus spécifique, l’analyse de la distribution de la durée de suivi des participants révèle la présence de deux pics dominants, ou modes, situés respectivement aux alentours de 18 et 46 mois (Figure 10 en annexe). Cette observation peut au moins partiellement s’expliquer par la survenue de décès interrompant le suivi.

Les 20 patients vivants ayant interrompu leur participation de manière anticipée, sont répartis équitablement entre le bras A (11 patients) et le bras B (9 patients). Les motifs d’interruption prématurée sont variés, incluant le retrait par consentement (CST), des événements de ré-évaluation moléculaire, des effets secondaires sévères, et d’autres raisons (Table 3).

TABLE 3 – Résumé du suivi de l’étude

Variables	N	Overall, N = 155 ¹	Bras de randomisation	
			Intensive arm (A), N = 76 ¹	Light arm (B), N = 79 ¹
Nbre de mois de suivi	155	46 (34, 57)	49 (39, 58)	44 (30, 56)
Nbre d’arrêts prématurés	155	20 (12.9%)	11 (14.5%)	9 (11.4%)
Cause de l’arrêt prématuré ²	15			
EIG		3 (20.0%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)
souhait malade		2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
retrait cst		1 (6.7%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
révolution moléculaire		2 (13.3%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)
autre		7 (46.7%)	5 (55.6%)	2 (33.3%)

¹Médiane (Q1, Q3) ou Fréquence (%)

²**EIG** = Effet indésirable grave; **Retrait cst** = Retrait par consentement; **Autre** = Autre raison que celles citées précédemment ainsi que la toxicité, de grossesse, perte de vue ou non RC (réponse complète).

Par ailleurs, 133 patients ont reçu une greffe durant leur suivi, dont 93 greffes allogéniques (46 dans le bras A et 47 dans le bras B) et 40 greffes autologues (19 dans le bras A et 21 dans le bras B). Parmi ces patients greffés, 39 ont développé une maladie du greffon contre l’hôte (GVHD) aiguë (22 dans le bras A et 17 dans le bras B), et 11 ont souffert d’une GVHD chronique (6 dans le bras A et 5 dans le bras B), qui sont des complications graves de l’allogreffe de cellules souches [12].

Au total, 35 patients ont rechuté (11 dans le bras A et 24 dans le bras B) et 36 patients sont décédés (table 14 en annexe). Parmi ces sujets décédés, 17 n’avaient pas rechuté (8 dans le bras A et 9 dans le bras B). Les causes de décès sont diverses, dont la toxicité liée au traitement, les complications de la greffe, et la leucémie. La cause principale des décès était la leucémie, représentant 36,1% des cas, suivie par les complications liées à la greffe, avec 25,0%.

La table 4 résume l’analyse comparative des événements cliniques d’intérêt (la fin du traitement et les délais de rechute et décès) entre les deux groupes de randomisation. On y retrouve par ailleurs les p -valeur du test du log-rank, qui visent à tester les différences de survie entre les groupes, ainsi que les rapports des fonctions de risque instantané (ou *hazard ratio*, HR), comme mesure d’effet, donc de la force d’association entre le groupe de traitement et le risque d’événement. Dans cette étude, le groupe A, ayant bénéficié d’un traitement intensif, sert de référence pour l’évaluation comparative des risques. On observe un risque de rechute statistiquement augmenté dans le bras B par rapport au bras A ($p=0.03$).

TABLE 4 – Comparaison des résultats de survie entre les bras de randomisation selon différents événements d’intérêt

Événements	Bras de randomisation			P-valeur ²
	N	Intensive arm (A), N = 76 ¹	Light arm (B), N = 79	
Fin de Traitement				
Nb	155	76	79	
Hazard Ratio (95% IC)		1.00	1.32 (0.95 - 1.83)	0.10
Rechute				
Nb	35	11	24	
Hazard Ratio (95% IC)		1.00	1.88 (1.10 - 3.26)	0.03
Décès				
Nb	36	15	21	
Hazard Ratio (95% IC)		1.00	1.43 (0.74 - 2.78)	0.30

¹ le bras A est le bras de référence pour le hazard ratio d’où HR=1.

² la p-valeur est issu du test logrank avec (H_0) : $S_{\text{Intensive arm (A)}} = S_{\text{Light arm (B)}}$ en fonction de l’événement (Décès, Rechute, Traitement).

Ainsi, le traitement intensif réduit significativement le risque de rechute par rapport au traitement allégé, mais les conclusions relatives à une différence du risque de décès ne sont pas statistiquement significatives.

Par ailleurs, bien que ces analyses évaluent la durée de survie en relation avec nos événements d’intérêt, elles ignorent la qualité de vie de ces malades suite à la survenue de ces événements : aucune mesure de la qualité de cette survie n’est prise en compte. Nous nous proposons par la suite d’adopter des méthodes d’analyse qui prennent en compte cet aspect.

2.2 Méthodes statistiques d’inférence sur le TWiST et le Q-TWiST

L’objectif est de mesurer le bénéfice d’un nouveau traitement en intégrant, outre la quantité, la qualité de la survie en tenant compte, par exemple, la survenue de toxicités ou d’une rechute. Pour mesurer cela, nous allons utiliser le principe du TWiST (*Time Without Symptoms and Toxicity*, temps sans symptômes ni toxicité) et la méthode du Q-TWiST (*quality-adjusted TWiST*, temps sans symptômes ni toxicité ajusté sur la qualité (de vie)).

Le principe du TWiST est de définir une partition des délais de survie, tenant compte d’événements d’intérêt [5]. Il est défini comme le temps moyen passé après la fin du traitement (ici, après les 4 cycles de chimiothérapie) et avant la rechute. La mesure du TWiST fait intervenir des modèles de durée, des fonctions de survie et des durées moyennes, estimées par les aires sous les fonctions de survie. Des méthodes d’estimation non paramétriques permettent une estimation dans chaque groupe de traitement puis leur comparaison, de moyennes tronquées.

La méthode Q-TWiST, quant à elle, permet ensuite aux médecins et aux patients qui envisagent une approche thérapeutique donnée d’intégrer dans leur prise de décision la valeur relative

en termes de qualite de vie (*QoL*, *quality of life*) du temps passé avec des effets indésirables, du temps passé après une rechute de la maladie relativement au « bon » temps qui n'est pas dans l'un ou l'autre de ces états de santé.

Trois partitions seront définies en prenant en compte les traitements autres que les cycles de chimiothérapie, comme les greffes de moelle (et leurs toxicités comme la maladie du greffon contre l'hôte) ou en prenant compte les différents états entre les cures de traitement. Après avoir mesuré les TWiST moyens selon ces partitions, dans chaque groupe de randomisation, on étudiera s'il existe des valeurs des coefficients d'utilité (donc des préférences des patients) qui conduisent à préférer un traitement sur l'autre [9].

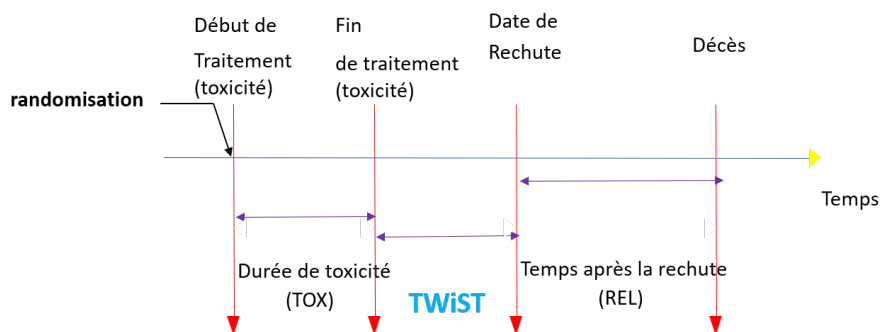
2.2.1 TWiST

Notre étude de survie s'appuie sur le partitionnement des données en ces trois états spécifiques, ce qui nous permettra d'estimer le bénéfice d'un traitement par rapport à un autre en fonction des événements ciblés. Faire varier ce partitionnement nous permettra, par ailleurs, de vérifier la robustesse des résultats au choix de la partition.

Pour commencer, nous avons choisi de nous intéresser à quatre événements ponctuels qui sont susceptibles d'arriver au cours du suivi de ces malades, aboutissant à une partition du délai de survie des malades en 3 temps (section 2.2.5). Il s'agit du début du traitement, de la fin du traitement, de la rechute et du décès. La période entre le début du traitement et sa fin correspond au nombre de jours des quatre cycles, tandis que celle entre la fin du traitement et la rechute correspond à l'estimation du TWiST, c'est à dire du temps écoulé sans traitement et avant l'apparition de nouveaux symptômes de la maladie. Trois états d'intérêt entre ces événements sont ainsi définis (Figure 2) :

- TOX qui correspond à la période du traitement assimilé à une période de toxicité due à la chimiothérapie et/ou les greffes (du fait de leurs effets indésirables fréquents).
- TWiST : *Time without symptoms (of disease) and toxicity (of treatment)*, qui correspond à la période sans traitement et où les symptômes de la maladie n'existent plus. C'est la période de temps où le patient est en rémission et sans traitement ni effets secondaires, donc, la période entre la fin de la toxicité et l'apparition de la rechute
- REL : la période suivant la rechute jusqu'au décès du patient.

FIGURE 2 – Partition 1



Pour évaluer les durées moyennes de survie associées à chaque état, nous utiliserons des méthodes bien établies dans le domaine de l'analyse de survie, notamment la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier [7]. Cette approche est reconnue pour sa capacité à fournir une estimation fiable, c'est à dire non biaisée, de la fonction de survie sous l'hypothèse de censure non informative. Cependant, la censure à droite des observations peut interdire une estimation non biaisée de la durée de vie moyenne des temps d'événement. Par conséquent, l'estimation

des moyennes de ces temps d'événement sera restreinte (ou tronquée) à une fenêtre temporelle pré-spécifiée $[0, t]$ (*Restricted Mean Survival Time*, RMST). Cette troncature est essentielle pour prévenir la sous-estimation des durées moyennes de survie dans chaque état et estimer de façon non biaisée les différences de TWiST entre groupes de traitement.

Il nous faudra donc en premier lieu choisir le temps de troncature t limitant cette fenêtre temporelle. Les temps moyens sont calculés à partir de l'aire sous les courbes de Kaplan-Meier, qui ne peuvent en effet être extrapolées à des points temporels au-delà de la durée de suivi. Par conséquent, l'horizon temporel ne peut être supérieur à la durée de suivi maximale observée dans l'essai. Il faut également éviter de choisir un horizon temporel trop tardif, avec un petit nombre de sujets à risque. Cela serait source de variance élevée. On choisira le dernier temps de suivi associé à une proportion fixe de sujets encore exposés au risque de décès [6].

Pour l'estimation du RMST à l'horizon t , la formule suivante a été utilisée :

$$\hat{RMST}(t) = \int_0^t \hat{S}(u) du$$

où $\hat{S}(\cdot)$ est l'estimation de Kaplan Meier de la fonction de survie du temps d'événement étudié, et t le temps de troncature des données limitant la fenêtre temporelle.

2.2.2 Q-TWiST

Le Q-TWiST permet de pondérer le temps moyen passé dans chaque état selon la qualité de vie du patient. Il peut s'écrire sous la forme d'une somme pondérée des différents temps moyens passés dans chacun des états de santé de la partition retenue pour chaque groupe de traitement :

$$Q - TWiST = u_{TOX} \times TOX + TWiST + u_{REL} \times REL$$

où TOX, TWiST et REL sont les temps moyens tronqués estimés par les aires sous les courbes de survie dans les 3 états décrits précédemment et chaque coefficient $u \in [0, 1]$ représente le poids qu'on accorde respectivement aux différents états en termes de qualité de vie : 0 correspond au pire état, considéré comme équivalent à la mort pour le patient et 1 au meilleur état possible. Par définition, le coefficient associé au temps passé sans symptômes ni toxicité (TWiST) est de 1 puisque le patient n'a plus de symptômes ni de toxicité liée au traitement de la maladie. Les délais moyens étant en unités de temps donc le Q-TWiST s'exprime en unités de temps.

Aucune mesure de qualité de vie n'ayant été effectuée dans l'essai, on utilisera des valeurs fixes des coefficients d'utilité u_{TOX} et u_{REL} , en les faisant varier entre 0 et 1. Ces deux coefficients d'utilité permettront d'exprimer la valeur du temps accordée à la période de toxicité et à la période de rechute relativement à la période de TWiST. Par exemple, pour des utilités associées à la toxicité et à la rechute égales 0.5, le fait de passer un mois en TOX ou en REL équivaut à passer un demi mois en TWiST (correspondant à la meilleure qualité de vie).

2.2.3 Précision des TWiST et Q-TWiST dans chaque groupe

Pour évaluer la précision des durées moyennes restreintes estimées dans chaque état de santé, du TWiST et du Q-TWiST, des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés à l'aide de 1000 échantillons bootstrapés (avec remise) de patients participant à l'essai. Nous avons utilisé la fonction *censboot* qui calcule une estimation non paramétrique adapté aux données présentant des censures à droite, fourni par le logiciel *R* dans le package *boot*. Dans chacun de ces échantillons bootstrapés, les durées moyennes de chaque période, TOX, TWiST et REL ont été réestimées dans chaque groupe en fonction de l'horizon temporel t choisi. Nous les avons également calculés pour les différences entre les périodes du bras intensif et du bras allégé. Ces dernières estimations représentent les gains d'un traitement par rapport à l'autre.

Sur la base de la distribution des moyennes obtenues, les intervalles de confiance ont été estimés par approximation normale $N(0, 1)$ [2] utilisant l'estimation bootstrappée de l'écart-type [4]. Ainsi la formule utilisée est pour un intervalle de confiance à 95% :

$$IC = \{\hat{\theta} - 1.96 \cdot \hat{s}_{\theta}, \hat{\theta} + 1.96 \cdot \hat{s}_{\theta}\} \quad (1)$$

où \hat{s}_{θ} est l'écart-type estimé par bootstrap et 1.96 est le quantile de la loi normale standard correspondant aux points de coupure pour un intervalle de confiance de 95%.

2.2.4 Comparaison des TWiST et Q-TWiST entre groupes

Nous avons les hypothèses suivantes sur les différences entre groupes indépendants des TWiST et Q-TWiST (bras A - bras B) :[4].

$$H_0 : \theta = 0 \quad vs. \quad H_1 : \theta \neq 0$$

où θ correspond à la différence entre bras A et bras B des TWiST ou des Q-TWiST.

Pour tester ces hypothèses, nous avons utilisé la zone de rejet suivante, pour un risque α de 0,05 : 0 n'appartient pas à l'intervalle de confiance à 95% de ces différences (equation 1) :

$$\mathcal{R} = \{0 \notin IC\}$$

Ainsi, si 0 est dans l'IC, on ne pourra pas rejeter H_0 : la différence de TWiST (Q-TWiST) ne sera pas significative.

Pour l'estimation de la variance de la différence de Q-TWiST entre le bras A et le bras B, la formule suivante a été utilisée :

$$\begin{aligned} \hat{s}_{Q-TWiST}^2 &= \hat{s}_{u_{TOX} \times TOX + TWiST + u_{REL} \times REL}^2 \\ &= u_{TOX}^2 \times \hat{s}_{TOX}^2 + \hat{s}_{TWiST}^2 + u_{REL}^2 \times \hat{s}_{REL}^2 \\ &\quad + 2 \times \{u_{TOX} \times \hat{Cov}(TOX, TWiST) \\ &\quad + u_{TOX} \times u_{REL} \times \hat{Cov}(TOX, REL) \\ &\quad + u_{REL} \times \hat{Cov}(TWiST, REL)\} \end{aligned}$$

où $\hat{s}_{\theta=TOX, TWiST, REL}^2$ sont les variances estimées par bootstrap et \hat{Cov} , les covariances, ont été calculées sur la base de la distribution des temps moyens tronqués, générée par bootstrap.

Par ailleurs, sur les différences de Q-TWiST, Δ Q-TWiST (bras A - bras B), une étude de seuil a été réalisée en faisant varier les coefficients d'utilité de 0 à 1 (c'est-à-dire pour couvrir l'ensemble des valeurs possibles). Ces résultats seront présentés graphiquement dans un "plan" en indiquant les scénarios pour lesquels les bénéfices du traitement allégé sont statistiquement significatifs (sur la base de 1 000 bootstraps). L'analyse des seuils d'utilité permet de déterminer le traitement préféré (en gain de survie ajusté à la qualité de vie, Q-TWiST), selon le choix des valeurs des coefficients u_{TOX} et u_{REL} . Pour cela, nous tracerons une droite d'équivalence, i.e., quand le Δ Q-TWiST = 0, ainsi que les intervalles de confiance associés. Cette droite représente les couples d'utilités pour lesquels les deux traitements sont considérés comme égaux par le patient (Δ Q-TWiST = 0). On reproduira ces analyses pour différents horizons temporels t afin de créer une fonction de gain des TWiST et Q-TWiST au fil du temps.

Aucun ajustement lié à la multiplicité des tests n'a été réalisé.

2.2.5 Partitions utilisées

Dans un premier temps, en première approximation, la toxicité a été assimilée à la période des 4 cures de chimiothérapie. En effet, les patients subissent de nombreux effets indésirables sous chimiothérapie, ce qui permet de considérer cette période comme une période non indemne de contraintes et d'événements indésirables pour le malade. Toutefois, des traitements ultérieurs tels que les greffes et d'autres événements comme l'apparition de complications telle la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), sont également sources d'effets indésirables et peuvent donc être pris en compte dans l'évaluation de la période de toxicité subie par les malades.

La table 5 résume les résultats des tests du log-rank entre les deux groupes de randomisation pour deux partitions de la période de toxicité. Le test du log-rank permet de comparer entre 2 populations la distribution de survie sans événement - correspondant ici, à la survie sans greffe, sans maladie du greffon contre l'hôte, puis à la survenue de fin de cure, donc aux durées respectives de chaque cure ou de l'interphase : sous l'hypothèse nulle, les distributions sont les mêmes. Ainsi, si la p -valeur est supérieure à 0.05, on ne pourra pas rejeter H_0 au seuil de 5%. Pour la majorité des événements considérés, à l'exception de la maladie du greffon contre l'hôte et de la cure 1, on peut rejeter l'hypothèse nulle : les deux traitements ne suivent pas la même loi de survie.

TABLE 5 – Tests de log-rank de comparaison des fonctions de survie sans événement entre les deux groupes de randomisation.

Événements étudiés	p-valeur
Partition 2	
Grefe	0.01
Maladie du greffon contre l'hôte	0.20
Partition 3	
Cure 1	0.80
Cure 2	1.00 $\times 10^{-12}$
Cure 3	0.01
Cure 4	4.00 $\times 10^{-9}$
Interphase	0.05

Note de lecture de la table 5 : Au seuil de 5%, nous rejetons l'hypothèse d'égalité des fonctions de survie associés à la greffe.

On utilisera ces deux partitions supplémentaires de la période de toxicité en comparant les gains de survie pondérée par la qualité des patients. De ce fait, trois partitions des données de survie ont ainsi été adoptées, correspondant aux trois états spécifiés précédemment de toxicité (TOX). Toutefois, même si la période entre rechute ou décès (REL) est restée inchangée, la durée du TWiST va en être impactée.

Partition 1

La première partition est la plus simple (Figure 2), consistant à définir directement les trois états : TOX, REL et TWiST selon les dates de début de traitement, fin de traitement, rechute et décès.

Concernant la durée de toxicité, nous l'avons définie comme la période entre la date de randomisation et la fin du traitement, c'est-à-dire à la fin des cycles de chimiothérapie, étant donné que les cures de chimiothérapie sont en règle générale associées à des effets secondaires.

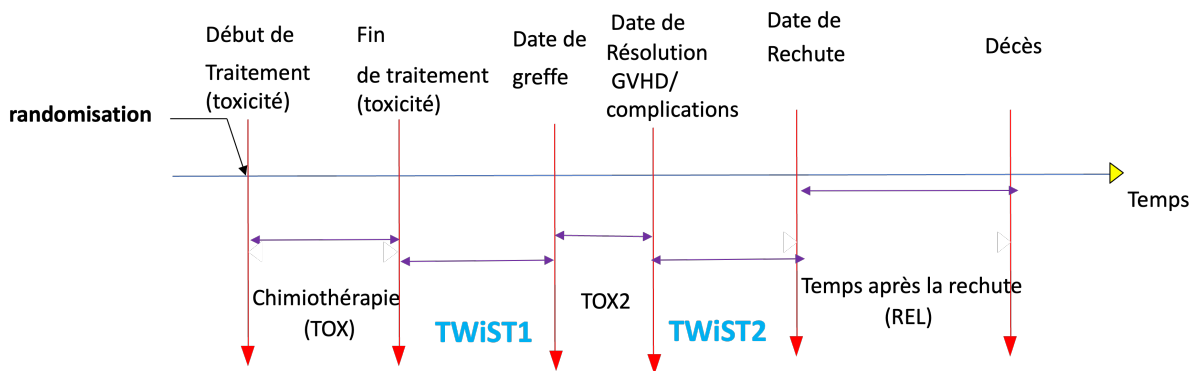
Le TWiST quant à lui a été défini comme étant la période entre la date de la fin de traitement et la date de rechute, calculé comme suit $\text{TWiST} = \text{REL} - \text{TOX}$.

Partition 2

Dans cette deuxième partition, nous avons inclus après la première période de toxicité liée aux 4 cycles de chimiothérapie, une seconde période de toxicité liée aux greffes et aux complications qui leur sont associées. Ainsi, nous distinguons deux états de toxicité et deux états de TWiST :

- TOX1, qui correspond à la toxicité définie précédemment.
- TOX2, qui correspond à la période entre la date de greffe qui s'accompagne de complications (maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique) et la résolution de ses complications.
- TWiST1 qui correspond à la période entre la date de fin de traitement et la date de greffe (figure 2).
- TWiST2 qui correspond à la période entre la date de résolution des complications liées à la greffe et la date de rechute (figure 3).

FIGURE 3 – Partition 2

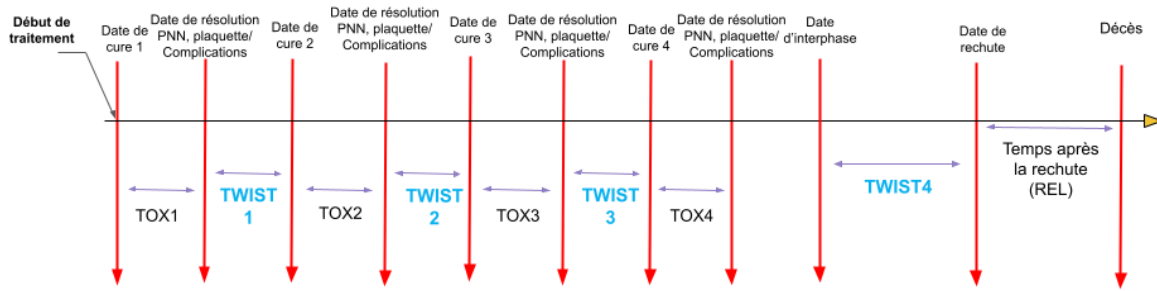


Partition 3

Pour la troisième partition (figure 4), nous avons restreint la période de TWiST aux périodes sans toxicité des différentes cures de chimiothérapies et durant l'inter-phase. Nous avons ainsi pris en compte, pendant chaque cure, la baisse des taux de neutrophiles et de plaquettes en dessous des seuils normaux (neutrophiles : 0,5 G/L, plaquettes : 50 G/L), comme des marqueurs de la toxicité des cures, qui se termine par la récupération des neutrophiles et des plaquettes au-delà de ces seuils. Ces variations nous permettent de délimiter plus finement les périodes de toxicité ainsi que les intervalles de TWiST. De plus, la prise en compte de l'inter-phase nous permet de définir une autre période de temps sans effets secondaires que vivent les patients au cours de leur traitement.

Lors de l'analyse de cette partition, nous nous sommes rendu compte qu'il existait des données aberrantes dans les dates de différentes cures. Celles-ci étant dues à des erreurs de « remplissage » de la base de données, nous avons décidé de remplacer les valeurs extrêmes par des valeurs manquantes et de censurer les individus pour ces durées aberrantes.

FIGURE 4 – Partition 3



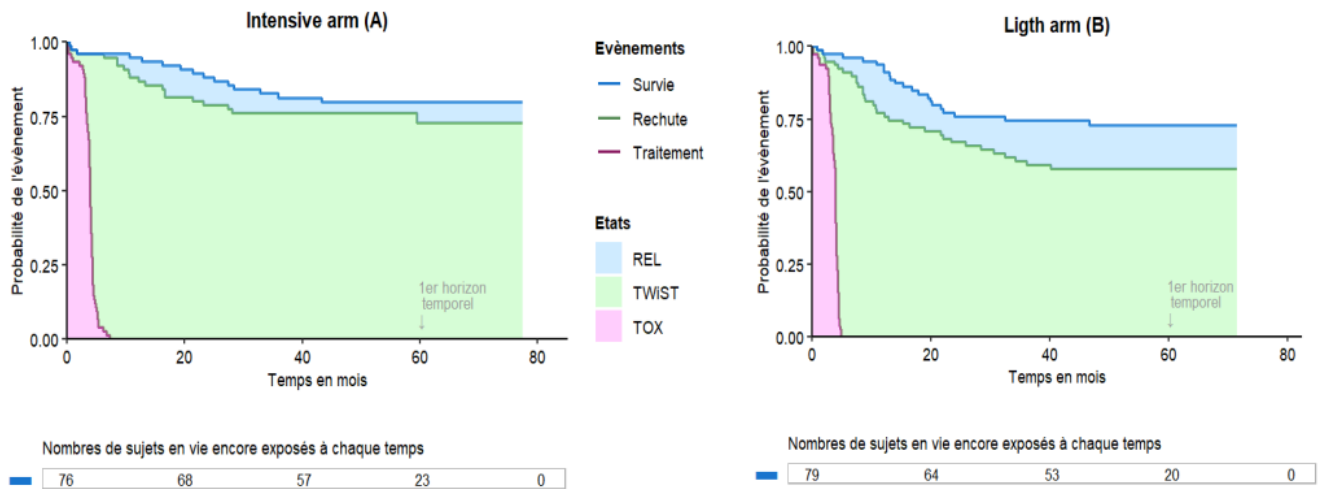
3 Résultats

Les analyses ont été réalisées sur R version 4.1.2 (<https://www.R-project.org/>).

3.1 Partition 1

La figure 5 décrit les estimations de Kaplan-Meier des fonctions de survie sans arrêt de traitement, sans rechute et de survie globale, dans chacun des 2 bras de randomisation, sur l'ensemble du suivi (maximum de 70 mois dans le bras A et 77 mois dans le bras B).

FIGURE 5 – Fonctions de survie sans interruption de traitement, sans rechute, et de survie globale par bras de randomisation



Note de lecture de la figure 5 : La probabilité de survivre (courbe bleue) au delà de 60 mois après le début de la randomisation est d'environ 0.8 pour le groupe A et 0.75 pour le groupe B.

3.1.1 Horizon temporel de 60 mois

Dans un premier temps, un horizon temporel à $t= 60$ mois a été défini, correspondant à 80% des patients de l'essai encore vivants à cette date.

La table 6 résume les temps moyens passés dans chaque état dans chacun des deux groupes de traitement, pour cet horizon temporel de 60 mois après la randomisation.

TABLE 6 – Estimation ponctuelle et par intervalle de confiance à 95% sur 1000 échantillons bootstrappés des durées moyennes passées, ainsi que de leur différence, dans chaque état, pour chacun des deux groupes de traitement, pour un horizon temporel de 60 mois après la randomisation.

Etats	estimation (en mois)	écart-type	Intervalle de confiance 95%	
			Borne inf	Borne sup
Bras A, N=79				
TOX	3.75	0.14	3.48	4.03
TWiST	45.73	2.36	41.05	50.40
REL	3.27	1.23	0.83	5.74
Bras B, N=76				
TOX	3.57	0.11	3.36	3.78
TWiST	38.00	2.67	32.61	43.39
REL	7.50	1.65	4.26	10.78
Différence, (Bras A - Bras B)				
Δ TOX	0.18	0.18	-0.17	0.52
Δ TWiST	7.73	3.73	0.42	15.03
Δ REL	-4.23	2.06	-8.27	-0.19

La durée moyenne de toxicité, qui correspond ici à la durée moyenne du traitement, est d'environ 3-4 mois dans les deux bras de randomisation. Des disparités se manifestent au niveau du TWiST : les patients du groupe A connaissent en moyenne 7 mois supplémentaires sans symptômes ni toxicité. En revanche, le temps écoulé entre la rechute et le décès des patients est en moyenne augmenté chez les individus du groupe B, avec une différence d'environ 4 mois supplémentaires de vie après rechute. Ce résultat est illustré sur la figure 5 ci-dessus, l'aire bleue apparaissant plus grande pour les patients du groupe B que du groupe A.

La prolongation du temps sans symptômes de la maladie dans le groupe A pourrait indiquer une meilleure tolérance au traitement. Il convient alors d'analyser la significativité statistique des différences calculées.

La table 6 montre une différence significative entre bras de traitement sur le TWiST et le REL : sur les 60 mois après le début du traitement, les malades du bras de traitement A ont en moyenne une durée de vie sans traitement ni rechute 7.73 mois (95% IC, 0.42 - 15.03) plus prolongée que les malades du bras B, avec une réduction moyenne du temps après rechute jusqu'au décès de 4.2 mois (95% IC, -8.27 ; -0.19).

3.1.2 Analyse de seuil d'utilité (Q-TWiST)

La table 7 présente l'analyse des seuils d'utilité du Δ Q-TWiST entre le bras A et le bras B, qui est représenté ci-dessous, nous avons attribué une gamme d'utilité reflétant 25 scénarios. Les scores ont été ainsi calculés pour une combinaison de coefficients d'utilité augmentant de zéro à un par incrément de 0,25. Pour une utilité $u_{TOX} = 0$ et $u_{REL} = 1$, nous observons une différence de Q-TWiST de 3.50 (95% IC : -4.60, 11.59). Ce scénario reflète le cas où la qualité de vie du patient durant le traitement est équivalente à la mort alors que son état après la rechute est équivalent au TWiST, c'est à dire à une période sans effets secondaires ni toxicité. Ainsi, pour ce scénario, dans lequel seule la période de toxicité est associée à une baisse de bien-être, le traitement intensif permet un gain de survie ajustée sur la qualité équivalent à 3 mois et demi par rapport au traitement allégé, mais ce gain n'est pas statistiquement significatif.

A l'opposé, pour une utilité $u_{TOX} = 1$ et $u_{REL} = 0$, nous observons une différence significative de Q-TWiST de 7.90 (95% IC : 0.57, 15.24) en faveur du bras A. Cela reflète le cas où l'état

du patient après la rechute est équivalent à la mort alors que son état durant la toxicité est équivalent au TWiST, ainsi le patient considère sa qualité de vie pendant le traitement comme identique à celle en absence de traitement alors qu'il considère comme synonyme de la mort sa qualité de vie après rechute. Ainsi, pour ce scénario extrême, la comparaison des Q-TWiST se réduit à la comparaison des temps moyens de survenue de la progression (ie, l'addition des aires bleue et verte), le traitement intensif permet un gain de survie ajustée à la qualité équivalent à presque 8 mois supplémentaires par rapport au traitement allégé, ce qui traduit uniquement l'existence d'une progression plus rapide dans le bras B.

TABLE 7 – Analyse de seuil d'utilité sur un horizon temporel de 60 mois après la randomisation

uTOX	uREL	Δ Q-TWiST	Intervalles de confiance 95% ¹	
			Borne inf	Borne sup
0.00	0.00	7.73	0.42	15.04
0.00	0.25	6.67	-0.64	13.98
0.00	0.50	5.61	-1.83	13.06
0.00	0.75	4.55	-3.16	12.26
0.00	1.00	3.50	-4.60	11.59
0.25	0.00	7.77	0.46	15.09
0.25	0.25	6.71	-0.60	14.03
0.25	0.50	5.66	-1.79	13.10
0.25	0.75	4.60	-3.11	12.31
0.25	1.00	3.54	-4.56	11.64
0.50	0.00	7.82	0.50	15.14
0.50	0.25	6.76	-0.56	14.07
0.50	0.50	5.70	-1.75	13.15
0.50	0.75	4.64	-3.07	12.36
0.50	1.00	3.58	-4.52	11.68
0.75	0.00	7.86	0.53	15.19
0.75	0.25	6.80	-0.52	14.12
0.75	0.50	5.74	-1.71	13.20
0.75	0.75	4.69	-3.03	12.41
0.75	1.00	3.63	-4.48	11.73
1.00	0.00	7.90	0.57	15.24
1.00	0.25	6.85	-0.48	14.17
1.00	0.50	5.79	-1.67	13.25
1.00	0.75	4.73	-3.00	12.45
1.00	1.00	3.67	-4.44	11.78

¹ La matrice de variance covariance utilisée pour implémenter les intervalles de confiance normaux se trouve dans la table 15.

Ont été mis en gras les cas où le Δ Q-TWiST était significatif (i.e 0 non inclus dans l'intervalle de confiance).

Dans notre analyse, toutes les combinaisons d'utilité ont résulté en des différences de traitement Q-TWiST positives (Q-TWiST Bras A – Q-TWiST Bras B) mais non significatives à l'exception de seulement 5 des 25 couples d'utilité testés. Autrement dit, le traitement intensif (bras A) a des temps de survie ajustés à la qualité de vie supérieurs à ceux du traitement allégé sur toute la gamme des combinaisons d'utilité, bien que le plus souvent cette différence ne soit pas statistiquement significative.

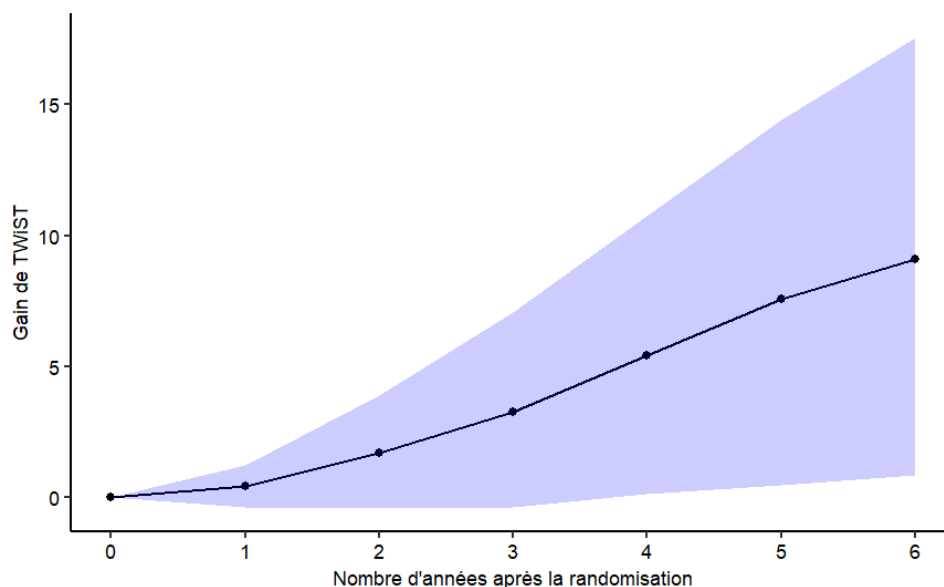
Cela traduit donc une absence de gain significatif de survie ajustée sur la qualité de vie Δ Q-TWiST, pour le traitement intensif, sauf pour les malades qui considèrent la qualité de leur

survie après progression équivalente à la mort ($u_{REL} = 0$) ; dans ces cas et seulement dans ces cas, quelle que soit la valeur attribuée à la qualité de la survie sous traitement (u_{TOX}), le Q-TWiST est significativement augmenté chez les malades du bras A par rapport au bras B.

3.1.3 Analyse de sensibilité au choix de l’horizon temporel

Nous avons ensuite voulu évaluer l’impact du choix de l’horizon temporel (précédemment fixé à 60 mois, donc 5 ans), sur nos résultats. La figure 6 présente les différences entre les durées moyennes de TWiST lorsqu’on fait varier l’horizon temporel de 1 à presque 6 ans après le début de la randomisation.

FIGURE 6 – Estimation de la différence de TWiST entre les deux bras à différentes dates post-randomisation.



Pour tous les horizons temporels, nous observons des variations positives en termes de TWiST, allant d’une différence de quelques semaines ($t = 12$ mois) à un avantage de 9 mois sans symptômes ni toxicité pour le groupe A. Toutefois, ce n’est qu’à partir de la 4e année post-randomisation que ces différences sont significatives (table 8).

TABLE 8 – Estimation par bootstrap des différences entre les durées moyennes tronquées passées dans chaque état pour chacun des deux groupes de traitement, pour différents horizons temporels.

États ¹	Horizon temporel					
	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois	70 mois
ΔTOX (se)	0.18 (0.18)	0.18 (0.18)	0.18 (0.18)	0.18 (0.18)	0.18 (0.18)	0.18 (0.18)
95% IC	-0.17 ; 0.53	-0.17 ; 0.53	-0.17 ; 0.53	-0.17 ; 0.53	-0.17 ; 0.53	-0.17 ; 0.53
$\Delta TWiST$ (se)	0.42 (0.38)	1.72 (1.08)	3.28 (1.76)	5.41 (2.71)	7.58 (3.57)	9.09 (4.15)
95% IC	-0.32 ; 1.17	-0.40 ; 3.84	-0.17 ; 6.73	0.10 ; 10.72	0.58 ; 14.58	0.96 ; 17.22
ΔREL (se)	-0.64 (0.29)	-0.96 (0.68)	-1.43 (1.08)	-2.80 (1.57)	-4.15 (2.00)	-4.97 (2.40)
95% IC	-1.21 ; -0.07	-2.29 ; 0.37	-3.55 ; 0.69	-5.88 ; 0.28	-8.27 ; -0.19	-9.64 ; -0.24

¹ se = standard error (écart-type)

Note de lecture de la table 8 : Pour un horizon temporel de 24 mois, nous observons un $\Delta TWiST$ de 1.72.

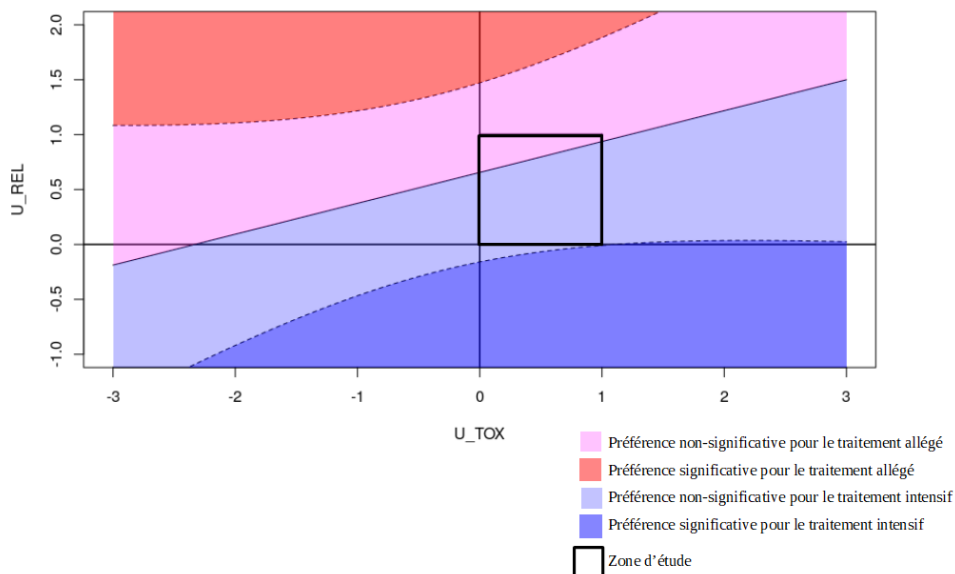
Ainsi, les patients du bras A ont un gain d'environ 1.72 mois de temps passé sans symptômes ni toxicité pendant la maladie par rapport aux patients du bras B. Cependant, cette différence n'est pas significative (i.e 0 est inclus dans l'IC).

Dans le tableau 8, nous observons que les différences de toxicité restent constantes indépendamment de l'horizon temporel. Cela s'explique par le fait que la durée maximale de traitement est de 7 mois dans les deux groupes, et que tous les horizons temporels examinés dans notre étude se situent après cette période. En revanche, les différences en termes de temps moyen tronqué après la rechute (REL) sont impactées par le choix de l'horizon temporel, la signification statistique n'étant que inconstamment observée (pour $t=12$, puis 60 et 70 mois).

Par ailleurs, seul le premier horizon temporel (à 12 mois) permet de faire une analyse de seuil d'utilité pour laquelle il existe une droite d'équivalence. En effet lorsque l'on a mesuré les différents Q-TWiST pour les différents horizons temporels, seul le premier permettait d'avoir une équivalence de traitement, i.e. un $\Delta Q\text{-TWiST}$ égal à 0. Cela est cohérent avec les données du tableau 8, puisque nous observons une différence ΔTWiST plus importante que ΔREL , qui s'accroît avec l'horizon considéré. Ainsi, le gain engendré par la période d'après rechute pour le traitement allégé ne permet pas de compenser la perte engendrée lors de la période de non-toxicité.

La figure 7 nous permet de déterminer la préférence de traitement en terme de survie ajustée à la qualité de vie pour des paires d'utilité données, lorsqu'elles varient de -3 à 3 pour TOX et de -1 à 2 pour REL. Pour notre étude, seuls les couples compris entre 0 et 1 sont à considérer. Par exemple, si l'on considère que le patient subit la période de toxicité plus durement que la période d'après rechute avec une utilité associée à ces états respectivement de 0.5 et 0.9, le traitement allégé est préféré, mais cela de manière non-significative. Ici, bien que le traitement intensif est majoritairement préféré, pour aucun couple d'utilité, nous n'observons que ce traitement est préféré de manière significative par rapport au traitement allégé. Dans notre zone d'étude, dans laquelle les couples sont compris entre 0 et 1, la préférence de traitement en termes de Q-TWiST n'aboutit pas à une conclusion statistiquement significative.

FIGURE 7 – Analyse de seuil d'utilité pour l'horizon temporel à un an après la randomisation



Note de lecture de la Figure 7 : La ligne pleine représente les couples de valeurs d'utilité pour lesquels les traitements sont équivalents. Les courbes en pointillée représentent les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la droite d'équivalence. La région appelée "Préférence significative pour le

traitement allégé" indique les valeurs des coefficients d'utilité pour lesquels la moyenne des Q-TWiST, à 12 mois après la randomisation, est significativement préférée pour le traitement allégé comparativement au traitement intensif

3.2 Partitions 2 et 3

Par la suite, nous avons appliqué les partitions 2 (Figure 11 en annexe) et 3 mentionnées précédemment afin de réaliser les mêmes analyses. La table 9 résume les différences entre les 2 bras de randomisation des durées moyennes de chaque état (TOX, TWiST et REL) pour chacune de ces 2 partitions. Dans la partition 2, seule une différence en termes de durée moyenne après rechute est observée, diminuée significativement dans le bras A par rapport au bras B. Dans la partition 3, cette même réduction significative de la survie moyenne après rechute est observée dans le bras A, ainsi qu'une diminution significative de la durée de toxicité dans ce même bras. En ce qui concerne le TWiST, c'est-à-dire le temps moyen passé sans toxicité, il n'y a pas de différence significative entre les deux bras, et ce pour les deux partitions.

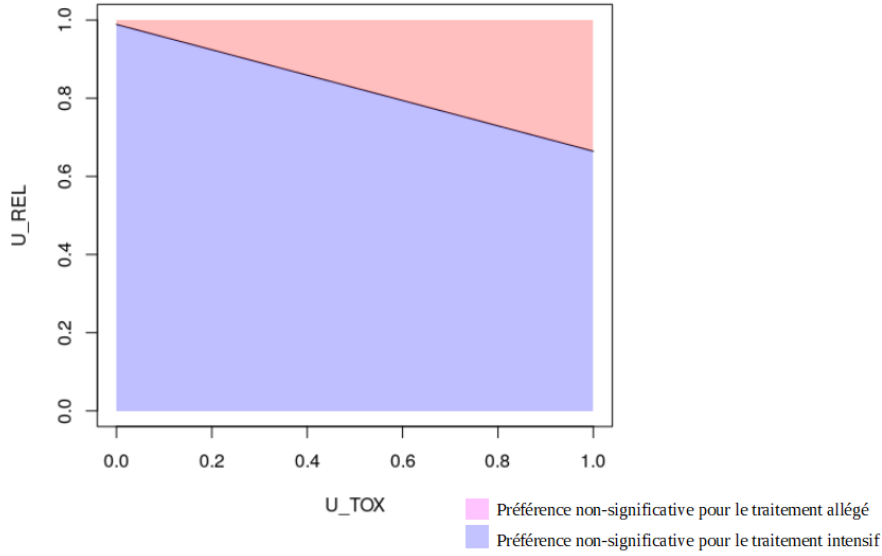
TABLE 9 – Estimation des moyennes et des écart-types par Bootstrap des différences entre les durées moyennes passées dans chaque état pour chacun des deux groupes de traitement, pour un horizon temporel de 60 mois après la randomisation.

Etats	estimations (en mois)	écart- types	Intervalles de confiance 95%	
			Borne inf	Borne sup
Partition 2 , (Bras A - Bras B)				
Δ TOX	3.19	2.42	-1.56	7.93
Δ TWiST	4.72	4.17	-3.46	12.89
Δ REL	-4.23	2.13	-8.40	-0.0646
Partition 3 , (Bras A - Bras B)				
Δ TOX	-1.37	0.15	-1.66	-1.08
Δ TWiST	4.18	3.18	-2.06	10.42
Δ REL	-4.23	2.05	-8.39	-0.06

Pour évaluer les différences en termes de Q-TWiST entre traitements, nous avons ensuite représenté la droite d'équivalence des traitements en termes de Q-TWiST, en prenant en compte toutes les valeurs possibles d'utilité comprises entre 0 et 1. Cette droite indique donc les valeurs des couples (u_{TOX}, u_{REL}) pour lesquelles les traitements se valent en termes de Q-TWiST. Le traitement intensif (bras A) conduit à un meilleur Q-TWiST pour les couples de coefficients d'utilité en dessous de la droite, et inversement pour le traitement plus léger.

Dans la partition 2, l'ensemble des différences de Q-TWiST sont (fortement) positives, c'est-à-dire que le traitement intensif est préféré en termes survie moyenne, sur les 60 premiers jours, sans toxicité ni rechute ajustée sur la qualité de vie. En effet, il n'existe pas de couples d'utilité associée à la toxicité (u_{TOX}) et à la rechute (u_{REL}), entre 0 et 1, pour lesquels la différence de Q-TWiST favorise le bras B. Ceci est cohérent avec les estimateurs de différences de temps moyen tronqué moyenne associé à chaque période (Δ TOX, Δ TWiST et Δ REL). En effet, le traitement intensif permet un gain de survie sans toxicité ni symptômes (TWiST) par rapport à l'autre traitement, très important, presque 5 mois de plus, et également sur la durée de la toxicité de 3 mois de plus (période TOX.) Ce gain ne parvient pas à être compensé par la diminution de la survie après rechute, d'environ 4 mois. Cette dernière période est la seule période pendant laquelle le traitement allégé admet une augmentation du temps moyen passé dans un état.

FIGURE 8 – Analyse de seuil d'utilité pour la partition 3



Note de lecture de la Figure 8 : La ligne pleine représente les couples de valeurs d'utilité pour lesquels les traitements sont équivalents. La région appelée "Préférence non-significative pour le traitement allégé" indique les valeurs des coefficients d'utilité pour lesquels la moyenne des Q-TWiST, à 60 mois après la randomisation, est préférée pour le traitement allégé comparativement au traitement intensif mais cela de manière non-significative.

En revanche, pour la partition 3, nous constatons que la préférence pour le traitement allégé n'est retrouvée que pour des valeurs élevées du coefficient d'utilité associé à la période d'après rechute ($u_{REL} \cong 1$) et celui associé au temps associé à la période de toxicité ($u_{TOX} \cong 1$). C'est-à-dire, pour les malades qui privilégient fortement le temps passé après rechute et pendant les manifestations toxiques des traitements, donc qui ne sont pas impactés en termes de qualité de vie ni par les traitements et leurs effets secondaires ni par la survenue d'une rechute. Ceci s'explique par le fait que, lors de la période de TWiST, le traitement le plus lourd permet une amélioration de durée moyenne de vie dans cet état, i.e., un gain d'environ 5 mois (Table 9). A l'inverse, lors des périodes de toxicité et de rechute, c'est le traitement allégé qui permet l'augmentation d'équivalence mois, i.e., respectivement de 1.37 mois et 4.23 mois. Ainsi, comme le poids associé à la période TWiST est invariant et égal à 1, il faut pondérer d'autant plus, c'est-à-dire associer une meilleure qualité de vie à la période de toxicité et d'après rechute pour que le traitement B soit préféré. Cependant, ces interprétations sont à nuancer puisque l'analyse de la signification statistique des estimations montre qu'aucun couple d'utilité ne permet d'observer une différence statistiquement significative entre les deux traitements.

4 Discussion

L'objectif du projet était d'évaluer deux stratégies de traitement pour la leucémie aiguë lymphoblastique : un premier traitement habituel intensif et un traitement allégé en comparaison. Plus précisément, l'étude visait à évaluer leur impact sur le temps moyen passé sans symptôme ni maladie (TWiST) ainsi qu'à comparer le gain de survie ajustée à la qualité de vie des traitements (Q-TWiST).

Pour traiter spécifiquement les données de l'essai, trois états de santé cliniques pertinents pour la prise de décision thérapeutique pour la LAL ont d'abord été définis dans le parcours de vie d'un patient : le temps passé avec une toxicité (TOX) due aux 4 cycles de chimiothérapie ; la période sans symptômes de progression de la maladie et sans toxicité (TWiST) ; et la période suivant la rechute jusqu'au décès (REL). Ces états peuvent être déclinés en 3 partitions prenant en compte les complexités des traitements (cycles de chimiothérapie, greffes & complications).

Avec le partitionnement du parcours de vie d'un patient, nous avons constaté que, sur une période de 60 mois (5 ans), les patients recevant le traitement intensif (bras A) présentaient un TWiST moyen d'environ 45 mois, tandis que celui des malades recevant le traitement allégé était d'environ 38 mois. Autrement dit, les patients traités de manière intensive pour la LAL ont bénéficié d'un gain moyen de 7 mois sans symptômes ni maladie par rapport à ceux sous traitement allégé. Ce gain de TWiST est statistiquement significatif (95% IC : 0,42 - 15,03 mois). De plus, en élargissant la fenêtre temporelle de l'étude, nous avons remarqué que le gain de TWiST associé au traitement intensif augmentait proportionnellement et restait statistiquement significatif. En revanche, ce gain de TWiST n'était plus significatif avant la 4e année après la randomisation.

Concernant les périodes moyennes de toxicité (TOX), aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements avec cette partition simple. En revanche, en ce qui concerne la période suivant la rechute jusqu'au décès (REL), le traitement moins intensif semble offrir des temps moyens plus favorables que le traitement intensif. Cependant, cette différence n'est statistiquement significative qu'à partir de la 5e année après la randomisation.

En évaluation thérapeutique, il n'y a pas seulement le temps moyen passé sans toxicité ni maladie qui compte, mais aussi la qualité de vie des malades durant leur parcours de soins. En effet, les patients peuvent attribuer une valeur différente au temps passé en rechute et au temps passé à subir une toxicité. Pour prendre cela en compte, nous avons utilisé la méthode du Q-TWiST ($Q\text{-TWiST} = u_{TOX}TOX + TWiST + u_{REL}REL$).

Pour cette analyse Q-TWiST, nous avons attribué différentes valeurs aux coefficients d'utilité pondérant les durées dans chaque état pour refléter divers scénarios. Une utilité de un équivaut à une période considérée comme très agréable, tandis qu'une utilité de zéro correspond à un état proche de la mort, ce qui exclut tous les jours de cet état dans le calcul de la survie ajustée à la qualité de vie. Dans notre analyse de seuil d'utilité, toutes les combinaisons de poids d'utilité ont abouti à des différences de traitement Q-TWiST positives (Q-TWiST bras A - Q-TWiST bras B) en faveur du bras A. La différence variait de 3 à 8 mois. Autrement dit, le traitement intensif offrait des temps de survie ajustés sur la qualité de vie plus longs que le traitement allégé quelle que soit la combinaison des 2 utilités. Cependant, cette différence n'était significative que pour les valeurs d'utilité nulles pour le temps passé en rechute. En d'autres termes, dans les cas où les patients considéraient leur qualité de vie après rechute comme étant équivalente à la mort, quelle que soit la valeur attribuée à la qualité de vie sous toxicité, le traitement intensif offrait des temps de survie ajustés sur la qualité de vie significativement plus longs que le traitement allégé.

Si l'on complexifie la partition du parcours de vie d'un patient de l'essai, sur un horizon temporel de 60 mois (5ans), il apparaît qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux bras de randomisation concernant à la fois le TWiST et la TOX. Cependant, de manière significative, le traitement allégé semble offrir des temps moyens de survie après rechute plus prolongés que le traitement intensif. Concernant la survie ajustée sur la qualité de vie, avec la partition 2 incluant les greffes et leurs complications potentielles, le traitement intensif semble offrir des Q-TWiST supérieurs à ceux du traitement allégé. En effet, il n'existe pas de couples d'utilité u_{TOX} et u_{REL} entre 0 et 1 qui permettent d'obtenir un gain de survie ajustée sur la qualité de vie supérieur pour le traitement allégé. Pour la partition 3, en revanche, nous observons, pour certains couples d'utilité très élevés ($u_{TOX,REL} \cong 1$), une préférence pour le traitement allégé en termes de Q-TWiST. En effet, pour les patients n'accordant aucune importance au temps passé après la rechute et pendant les manifestations toxiques des traitements, donc les considérant de la même façon ne termes de qualité de vie qu'en leur absence, le traitement allégé semble offrir un gain de survie ajusté à la qualité de vie. Cependant, ces résultats - qui correspondent de fait à la différence des temps de survie moyens tronqués entre bras - ne sont pas statistiquement significatifs.

En ce qui concerne les limites de nos analyses, il convient de souligner que l'analyse du seuil d'utilité ne permet pas de déterminer la distribution des coefficients d'utilité au sein de la population. En d'autres termes, la ligne de seuil ne fournit pas d'indication sur le nombre de patients préférant un traitement par rapport à un autre. Cette question nécessite des recherches supplémentaires. De plus, nos analyses sont restreintes à la période d'observation des patients, ce qui constitue l'une des limitations de notre étude. L'utilisation de lois paramétriques pour modéliser les fonctions de survie dans les différents états du parcours de vie des patients aurait pu surmonter cette limite. Cependant, cela implique plusieurs hypothèses fortes que l'essai ne permettait pas de vérifier du fait de l'extrapolation au-delà de la période d'observation des données. De plus, l'adoption de temps moyens conduit à des mesures résumées qui n'ont pas d'interprétation simple pour un malade de l'essai.

En perspectives, l'emploi de modèle de régression intégrant des variables présentées dans la section 2.1.3 en tant que covariables (par exemple, le modèle de Cox) pourrait affiner l'analyse afin de mieux prédire les périodes de toxicité des patients et donc d'améliorer la précision des coefficients d'utilité dans le Q-TWiST.

5 Conclusion

En conclusion, il convient de souligner que le traitement intensif se distingue par ses gains en terme de TWiST et Q-TWiST. L'analyse de seuil a de plus montré qu'il n'existait pas de coefficients d'utilité permettant de modifier de façon significative le bénéfice du traitement intensif par rapport au traitement allégé. Cette recherche souligne la complexité inhérente à la prise de décision thérapeutique et illustre le besoin de poursuivre les investigations pour approfondir notre compréhension des répercussions sur la qualité de vie des patients.

ANNEXES

A Annexes

FIGURE 9 – Schéma thérapeutique de l'essai Graaph 2014

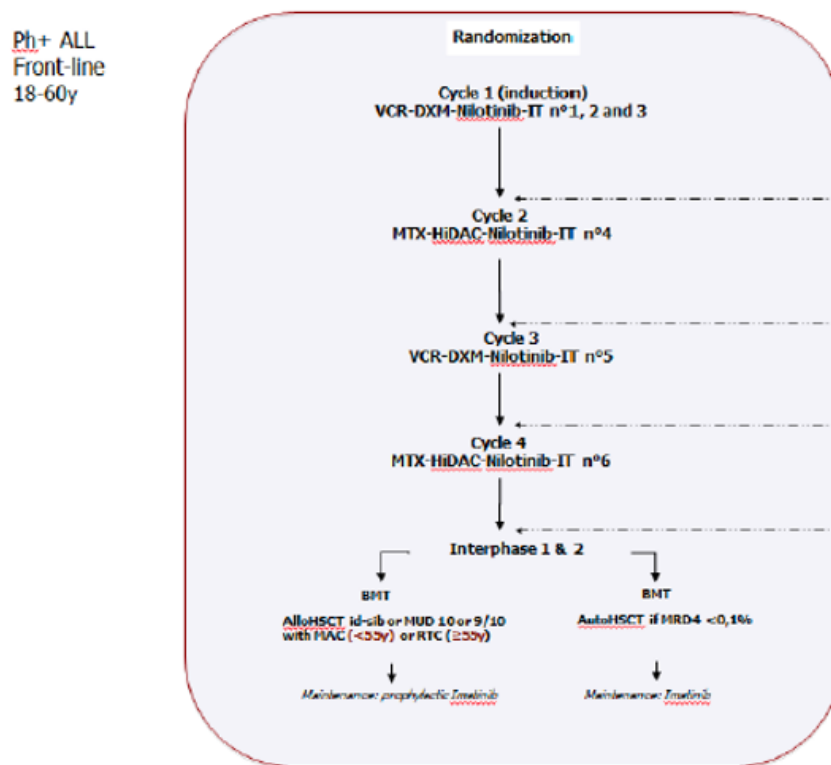


FIGURE 10 – Distribution du nombre de mois de suivi des participants à l'essai GRAAPH

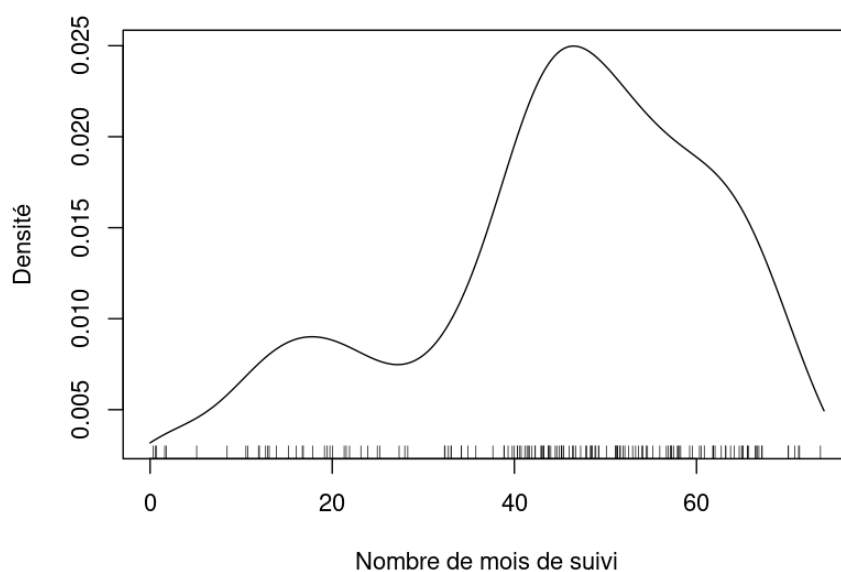


TABLE 10 – Données des patients au diagnostic

Variables	N	Overall, N = 155 ¹	Sexe des individus	
			F, N = 75 ¹	M, N = 80 ¹
Nb blastes circulants, G/L	155	8 (1, 41)	5 (0, 25)	14 (2, 55)
Nb globules blancs, G/L	155	19 (6, 65)	14 (5, 36)	26 (9, 74)
PS ²	154			
0		53 (34%)	19 (25%)	34 (43%)
1		75 (49%)	43 (57%)	32 (41%)
2		24 (16%)	12 (16%)	12 (15%)
3		2 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Atteinte de la rate	155	22 (14%)	6 (8.0%)	16 (20%)
Atteinte du foie	155	12 (7.7%)	6 (8.0%)	6 (7.5%)
Atteinte du médiastin	147	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.4%)
% blastes moelle	151	88 (80, 94)	88 (80, 93)	88 (79, 94)
Taux d'hémoglobine, g/dL	155	10.50 (8.65, 12.80)	10.30 (7.75, 11.85)	10.80 (9.18, 13.23)
Nb de neutrophiles, G/L	154	2.5 (1.1, 5.8)	2.3 (1.3, 5.3)	3.3 (1.0, 6.8)
Nb de lymphocytes, G/L	152	3.1 (1.8, 5.7)	2.9 (1.6, 5.7)	3.3 (2.2, 5.6)
Nb de monocytes, G/L	152	0.15 (0.00, 0.64)	0.14 (0.02, 0.40)	0.16 (0.00, 0.89)
Nb de plaquettes, G/L	155	68 (29, 147)	52 (27, 135)	78 (31, 155)

¹Médiane (Q1, Q3) ou Fréquence (%)²Échelle de statut de performance-ECOG ; **0** : Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction ; **1** : Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives ; **2** : Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée ; **3** : Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée.

TABLE 11 – Données oncogénétiques 1 (première recherche de la protéine IKZF1)

Variables	N	Overall, N = 127 ¹
Technique de recherche	118	
CGH		2 (1.7%)
MLPA		6 (5.1%)
PCR		110 (93%)
Résultats	121	
deleted		76 (63%)
no		45 (37%)
Exons délétés	71	
2-7		19 (27%)
2-8		2 (2.8%)
4-7		41 (58%)
4-8		5 (7.0%)
autre		2 (2.8%)
tous		2 (2.8%)

¹Fréquence (%)

TABLE 12 – Données oncogénétiques 2 (seconde recherche de la protéine IKZF1)

Variables	N	Overall, N = 123 ¹
Technique de recherche	8	
MLPA		5 (63%)
PCR		3 (38%)
Résultats	8	
deleted		6 (75%)
no		2 (25%)
Exons délétés	4	
2-7		3 (75%)
4-7		1 (25%)

¹Fréquence (%)

TABLE 13 – Données de préphase

Variables	N	N = 155 ¹
Date de préphase	155	2016-03-01 à 2019-01-29
Nb jour préphase	155	7 (7, 8)
Ponction lombaire préphase	155	
0		13 (8.4%)
1		142 (92%)
Atteinte du CNS au diagnostic	155	
0		138 (89%)
1		17 (11%)
Signes cliniques	152	
0		148 (97%)
1		4 (2.6%)
Atteinte traumatique	151	
0		136 (90%)
1		15 (9.9%)
Ponction lombaire traumatique	154	
0		116 (75%)
1		38 (25%)
TLP	38	
TLP-		29 (76%)
TLP+		9 (24%)
Atteinte CNS tardive	8	
CNS2 diag CNS1 tard		7 (88%)
CNS2 diag CNS3 tard		1 (13%)
TLP tardif	8	
TLP+ diag CNS 1-4		7 (88%)
TLP+ diag CNS 3-4		1 (13%)
Nb de GB à J1, G/L	152	5 (3, 12)
Nb blastes à J1, G/L	146	0 (0, 2)
CSR	147	
0		54 (37%)
1		93 (63%)
Sexe	155	
F		75 (48%)
M		80 (52%)

¹ Médiane (Q1, Q3) ou Fréquence (%)

TABLE 14 – Bilan à la fin de traitement

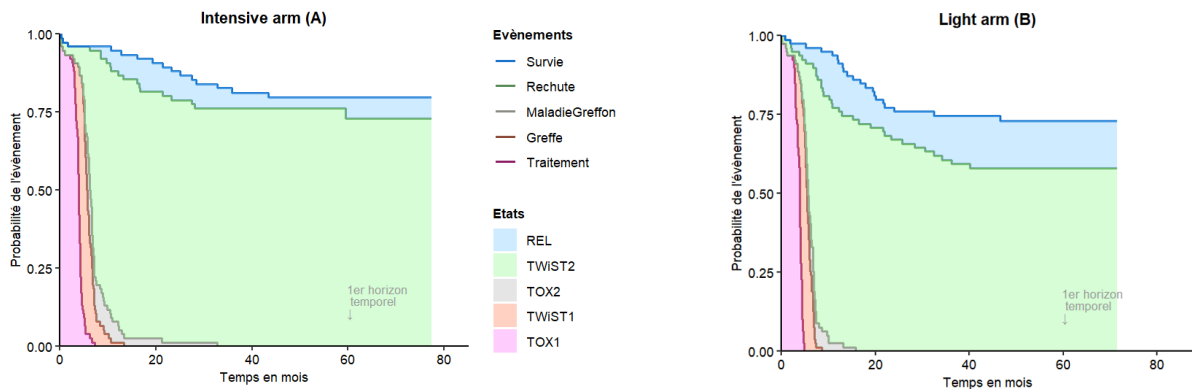
Variables	N	Overall, N = 155 [†]	Bras de randomisation	
			Intensive arm (A), N = 76 [†]	Light arm (B), N = 79 [†]
Type de greffe	133			
allo		93 (69.9%)	46 (70.8%)	47 (69.1%)
auto		40 (30.1%)	19 (29.2%)	21 (30.9%)
Maladie aigue du greffon	155	39 (25.2%)	22 (28.9%)	17 (21.5%)
Maladie chronique du greffon	155	11 (7.1%)	6 (7.9%)	5 (6.3%)
Rechute	155			
death free relapse		17 (11.0%)	8 (10.5%)	9 (11.4%)
no event		103 (66.5%)	57 (75.0%)	46 (58.2%)
relapse		35 (22.6%)	11 (14.5%)	24 (30.4%)
Décès	155	36 (23.2%)	15 (19.7%)	21 (26.6%)
Cause du décès	36			
Traitement		3 (8.3%)	1 (6.7%)	2 (9.5%)
Greffe		9 (25.0%)	3 (20.0%)	6 (28.6%)
Leucémie		13 (36.1%)	5 (33.3%)	8 (38.1%)
Autre		8 (22.2%)	4 (26.7%)	4 (19.0%)
Inconnu		3 (8.3%)	2 (13.3%)	1 (4.8%)

[†] Médiane (Q1, Q3) ou Fréquence (%)

TABLE 15 – Matrice de variance-covariance des estimateurs de ΔQ -TWiST bootstrappés de la partition 1

	TOX	TWiST	REL
TOX	3.08e-2	2.84e-2	-1.82e-2
TWiST	2.84e-2	13.9	-0.55
REL	-1.82e-2	-0.55	4.25

FIGURE 11 – Fonctions de survie de la partition 2



B Références

- [1] ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS. *A Phase III Study, Randomized, to Evaluate the Reduction of Chemotherapy Intensity in Association With Nilotinib (Tasigna®) in Philadelphia Chromosome-positive (Ph+) ALL of Young Adults (18-59 Years Old) (GRAAPH-2014)*. Rapp. tech. submitted : November 19, 2015. 18 oct. 2019. URL : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611492>.
- [2] N. BRESLOW et J. CROWLEY. « A Large Sample Study of the Life Table and Product Limit Estimates Under Random Censorship ». In : *The Annals of Statistics* 2.3 (1974). Publisher : Institute of Mathematical Statistics, p. 437-453. ISSN : 0090-5364. URL : <https://www.jstor.org/stable/2958131> (visité le 22/04/2024).
- [3] *Délétion*. Page Version ID : 209431453. 7 nov. 2023. URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9l%C3%A9tion&oldid=209431453>.
- [4] B EFRON. *Introduction to the Bootstrap*. New Yoirk : Chapman & Hall/CRC Press, 1993.
- [5] R. D. GELBER et A. GOLDBIRSCH. « A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer ». In : *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 4.12 (déc. 1986). PMID : 3783203, p. 1772-1779. DOI : 10.1200/JCO.1986.4.12.1772.
- [6] Kyunghwa HAN et Inkyung JUNG. « Restricted Mean Survival Time for Survival Analysis : A Quick Guide for Clinical Researchers ». In : *Korean Journal of Radiology* 23.5 (mai 2022). PMID : 35506526 PMCID : PMC9081686, p. 495-499. DOI : 10.3348/kjr.2022.0061. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081686/>.
- [7] E. L. KAPLAN et Paul MEIER. « Nonparametric Estimation from Incomplete Observations ». In : *Journal of the American Statistical Association* 53.282 (juin 1958), p. 457-481. DOI : 10.1080/01621459.1958.10501452. URL : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1958.10501452>.
- [8] *Leucémie lymphoïde chronique (LLC) - Hématologie et oncologie*. URL : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc>.
- [9] V. LEVY et al. « Evaluating treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia : use of quality-adjusted survival analysis ». In : *Journal of Clinical Epidemiology* 54.7 (juill. 2001). PMID : 11438417, p. 747-754. DOI : 10.1016/s0895-4356(00)00359-0.
- [10] Giovanni MARTINELLI et al. « IKZF1 (Ikaros) Deletions in BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Are Associated With Short Disease-Free Survival and High Rate of Cumulative Incidence of Relapse : A GIMEMA AL WP Report ». In : *Journal of Clinical Oncology* 27.31 (nov. 2009). Publisher : Wolters Kluwer, p. 5202-5207. DOI : 10.1200/JCO.2008.21.6408. URL : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.6408>.
- [11] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Obésité*. URL : <https://www.who.int/fr/health-topics/obesity>.
- [12] *Rejet de greffe*. Page Version ID : 210167802. 1^{er} déc. 2023. URL : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rejet_de_greffe&oldid=210167802.
- [13] Caitlyn T. SOLEM et al. « A quality-adjusted survival time without symptoms or toxicities analysis of glasdegib plus low-dose cytarabine versus low-dose cytarabine as initial therapy for acute myeloid leukemia in patients who are not considered candidates for intensive chemotherapy ». In : *Cancer* 126.19 (1^{er} oct. 2020). PMID : 32697335 PMCID : PMC7540307, p. 4315-4321. DOI : 10.1002/cncr.33072. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540307/>.

C Iconographies

Table des figures

1	Illustration schématique des censures présentes dans l'essai	6
2	Partition 1	10
3	Partition 2	14
4	Partition 3	15
5	Fonctions de survie sans interruption de traitement, sans rechute, et de survie globale par bras de randomisation	15
6	Estimation de la différence de TWiST entre les deux bras à différentes dates post-randomisation.	18
7	Analyse de seuil d'utilité pour l'horizon temporel à un an après la randomisation	19
8	Analyse de seuil d'utilité pour la partition 3	21
9	Schéma thérapeutique de l'essai Graaph 2014	25
10	Distribution du nombre de mois de suivi des participants à l'essai GRAAPH . . .	25
11	Fonctions de survie de la partition 2	29

Liste des tableaux

1	Dates d'enregistrement de l'étude	6
2	Caractéristiques des patients	7
3	Résumé du suivi de l'étude	8
4	Comparaison des résultats de survie entre les bras de randomisation selon différents événements d'intérêt	9
5	Tests de log-rank de comparaison des fonctions de survie sans événement entre les deux groupes de randomisation.	13
6	Estimation ponctuelle et par intervalle de confiance à 95% sur 1000 échantillons bootstrappés des durées moyennes passées, ainsi que de leur différence, dans chaque état, pour chacun des deux groupes de traitement, pour un horizon temporel de 60 mois après la randomisation.	16
7	Analyse de seuil d'utilité sur un horizon temporel de 60 mois après la randomisation	17
8	Estimation par bootstrap des différences entre les durées moyennes tronquées passées dans chaque état pour chacun des deux groupes de traitement, pour différents horizons temporels.	18
9	Estimation des moyennes et des écart-types par Bootstrap des différences entre les durées moyennes passées dans chaque état pour chacun des deux groupes de traitement, pour un horizon temporel de 60 mois après la randomisation.	20
10	Données des patients au diagnostic	26
11	Données oncogénétiques 1 (première recherche de la protéine IKZF1	27
12	Données oncogénétiques 2 (seconde recherche de la protéine IKZF1)	27
13	Données de préphase	28
14	Bilan à la fin de traitement	29
15	Matrice de variance-covariance des estimateurs de ΔQ -TWiST bootstrappés de la partition 1	29