

Université Paris Cité

BUT SD FA EMS - 2024

SAE

Mener une étude statistique dans un domaine d'application

Essais cliniques

Réalisé par

Rachid SAHLI, Merlin SIMSEN BARATAULT

Réalisé en

Octobre - Novembre 2024

Table des matières

1	Introduction	3
2	Plan de l'analyse statistique (<i>SAP</i>)	5
2.1	Introduction	5
2.2	Objectif de l'étude	5
2.3	Design de l'étude	6
2.3.1	Intervention	6
2.3.2	Taille de l'échantillon	6
2.3.3	Sélection des patients	6
2.4	Principe statistique	7
2.5	Hypothèse	7
2.6	Statistique descriptive	7
2.6.1	Présentation des données	8
3	Étude descriptive	9
4	Analyse principale: Réponse en hémoglobine à la semaine 72	10
4.1	Objectif	10
4.2	Définition de la réponse	10
4.3	Hypothèses à tester	10
4.4	Méthodologie statistique	11
4.5	Test statistique	11
4.6	Interprétation des résultats	11
4.7	Analyse des sous-groupes	12
4.7.1	Analyse par groupe d'âge	12
4.7.2	Analyse par utilisation préalable d'HU	14
4.7.3	Analyse par historique de VOC	16
5	Analyse secondaire: changement de l'hémoglobine entre le départ et la semaine 72	18
5.1	Objectif	18
5.2	Hypothèses à tester	18

5.3	Méthodologie statistique	18
5.4	Changement de l'hémoglobine entre le départ et la semaine 72	19
5.5	Changement dans les marqueurs d'hémolyse (bilirubine non conjuguée et pourcentage de réticulocytes) à la semaine 72	22
5.6	Taux d'incidence annualisé des crises vaso-occlusives (VOC)	26
6	Calcul du nombre de patients nécessaires pour le nouvel essai clinique	29
7	Tableau récapitulatif p-valeurs	30
8	Conclusion	30
9	Lexique	32

1 Introduction

L'objectif de cette situation d'évaluation et d'apprentissage est de mener une étude statistique en situation professionnelle dans le domaine des essais cliniques. Ce projet s'inscrit dans le cadre du cours intitulé Mener une étude statistique dans un domaine d'application, dispensé en troisième année du BUT SD.

Voici en quoi porte ce projet:

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une étude de phase 3, randomisée¹, en double aveugle² et contrôlée par placebo, qui vise à évaluer l'efficacité du voxelotor (BUT-03) dans le traitement de la drépanocytose (SCD)³. Le voxelotor est administré à une dose de 1,5g par jour, et a pour objectif principal d'améliorer les niveaux d'hémoglobine chez les patients adolescents et adultes souffrant de différentes formes de drépanocytose (HbSS, HbSC, HbS bêta-thalassémie, et autres variants).

Cette analyse repose sur la comparaison entre le groupe traité par voxelotor et le groupe placebo, avec un suivi des patients jusqu'à 72 semaines. Les principaux objectifs de cette étude sont d'évaluer l'impact du voxelotor sur la réponse en hémoglobine et de mesurer les changements dans plusieurs marqueurs cliniques, tels que les taux de "bilirubine non-conjuguée", les pourcentages de "réticulocytes" et l'incidence des crises "vaso-occlusives (VOC)".

Pour résumer:

Nous manipulerons donc un jeu de données simulées afin de réaliser l'étude statistique d'une étude de phase 3. Lors de cette phase, les chercheurs comparent un nouveau traitement prometteur au traitement standard, qui est le traitement reconnu et généralement administré pour une affection ou une maladie.

Cette phase permet en somme de connaître l'efficacité du nouveau traitement par rapport au traitement actuel. Mais elle permet également de tester la sécurité du traitement en observant par exemple le taux de survie des patients. En cas de résultats positifs, le laboratoire pourra obtenir l'AMM (autorisation de mise sur le marché) avec une indication dans la prise de la drépanocytose.

¹processus statistique dans laquelle un mécanisme aléatoire est utilisé pour répartir les participants à un essai clinique de manière aléatoire dans différents groupes de traitement pour éviter les biais et constituer des groupes "homogènes".

²méthode d'essai clinique dans lequel ni le médecin ni le personnel soignant ni le patient ne sait si le patient reçoit le médicament testé, un médicament qui existe déjà ou un placebo.

³maladie génétique résultant d'une mutation sur un des gènes codant l'hémoglobine.

Dans cette analyse, nous allons donc:

- Évaluer la réponse en hémoglobine à la semaine 72 en comparant les taux de réponse entre les groupes voxelotor et placebo.
- Analyser les changements dans les marqueurs d'hémolyse (bilirubine non conjuguée, pourcentage de réticulocytes) entre le début de l'étude et la semaine 72.
- Comparer l'incidence des crises vaso-occlusives au fil du temps entre les deux groupes de traitement.
- Effectuer des analyses sur différents sous-groupes de patients, notamment en fonction de l'âge, de l'utilisation préalable d'hydroxyurée (HU), et du nombre de crises VOC antérieures.

2 Plan de l'analyse statistique (*SAP*)

2.1 Introduction

Selon l'Inserm, la drépanocytose concerne environ 300 000 naissances par an de le monde. C'est une maladie génétique héréditaire résultant d'une mutation sur un des gènes codant l'hémoglobine⁴. Cette dernière affecte l'hémoglobine des globules rouges. C'est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde, se manifestant notamment par une anémie, des crises douloureuses et un risque accru d'infections. À l'heure actuelle, les traitements restent encore limités. Bien qu'ils ont permis d'augmenter grandement l'espérance de vie des patients affectés.

Il est apparu que la drépanocytose n'est pas seulement une maladie du globule rouge : l'endothélium vasculaire, les globules blancs (notamment les neutrophiles) et les plaquettes jouent aussi un rôle dans les phénomènes d'occlusion vasculaire. Les globules rouges déformés entraînent en effet l'activation des plaquettes et de l'endothélium, favorisant un ensemble d'événements (inflammation, adhésion, coagulation) délétères pour le vaisseau.

Une vague de recherche sur cette maladie à permis de faire émerger de nouveaux médicaments dont le voxelotor. Ce dernier inhibe la polymérisation de l'hémoglobine S en favorisant la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine.

2.2 Objectif de l'étude

La présente étude de phase 3 réalisé par Blood Unit Therapeutics (BUT) évalue le voxelotor pour le traitement de la drépanocytose (SCD) chez des patients adultes et adolescents atteints de SCD.

L'objectif principal est d'évaluer l'effet du voxelotor mesuré par l'amélioration de l'hémoglobine des patients, comparé au placebo. De plus, l'étude vise également à évaluer les effets du voxelotor par rapport au placebo sur les mesures cliniques de l'hémolyse, notamment la bilirubine non conjuguée et le pourcentage de réticulocytes. Enfin, elle a pour objectif d'analyser les effets du voxelotor sur les crises vaso-occlusives (CVO) à long terme, en comparaison avec le placebo.

⁴Composant des globules rouges, qui donne la couleur rouge au sang et qui, à l'aide du fer, permet de fixer successivement l'oxygène et le gaz carbonique.

2.3 Design de l'étude

C'est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Le voxelotor est administré à une dose de 1,5g par jour.

La *randomisation* a été effectuée de manière centralisée par l'intermédiaire d'un IWRS⁵.

2.3.1 Intervention

Le traitement dure au minimum 12 semaines et peut se poursuivre jusqu'à maximum de 96 semaines. Un critère clé d'évaluation se trouve à 72 semaines dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement.

2.3.2 Taille de l'échantillon

L'étude est conçue pour avoir plus de 95% de puissance pour détecter la différence de réponse. En considérant une puissance de 95 % et un seuil $\alpha = 0,05$, la taille de l'échantillon est de 182 patients.

2.3.3 Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude sont atteints de drépanocytose, notamment des formes HbSS, HbSC, HbS bêta-thalassémie ou d'autres variantes du syndrome drépanocytaire. La population étudiée comprend des adultes et des adolescents âgés de 12 à 65 ans.

Critères d'inclusion

- Chaque patient doit avoir eu au moins un antécédent de crise vaso-occlusive (CVO) au cours des 12 mois précédant l'étude.
- Les sujets doivent également présenter des taux d'hémoglobine compris entre 5,5 g/dL et 10,5 g/dL.

⁵Logiciel de randomisation de patients

2.4 Principe statistique

Niveau de signification statistique

Dans le cadre de cette étude, le niveau de signification est fixé à 0,05 (soit $p < 0,05$).

Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance est fixé à 95% pour cette étude.

2.5 Hypothèse

L'hypothèse nulle (H_0) signifie que le taux de réponse en hémoglobine dans le groupe recevant le voxelotor est égal à celui du groupe placebo. Tandis que l'hypothèse alternative (H_1) stipule que le taux de réponse en hémoglobine dans le groupe voxelotor est différent de celui du groupe placebo. Il pourra alors être plus efficace ou moins efficace que le placebo.

2.6 Statistique descriptive

Les statistiques descriptives permettront de décrire les caractéristiques des participants de l'étude.

Les caractéristiques de la population (tableau 1) seront rapportées par groupe de traitement sous forme de proportions, moyennes (ET), moyenne géométrique (ET géométrique) et médiane (25e et 75e centiles) selon le cas, avec la taille de groupe correspondante.

2.6.1 Présentation des données

Nous disposons des deux jeux de données suivants.

Table 1: Subj dataset

Variable	Description	Type
SUBJID	Identifiant patient	Character
SITEID	Identifiant du centre	Character
AGE	Âge (en année)	Numeric
SEX	Sexe	Character
GENE_TYPE	Genotype d'hémoglobine	Character
HU	Utilisation antérieure de l'hydroxyurée	Character

Le jeu de données *subjid* comprend l'ensemble des patients de l'étude ainsi que leurs informations démographiques.

Table 2: Follow dataset

Variable	Description	Type
SUBJID	Identifiant patient	Character
MEASURE	Type de mesure	Character
VISIT	Numéro de visite	Character
VALUE	Valeur de la mesure	Numeric

Le jeu de données *follow* contient l'ensemble des mesures des patients à des temps différents.

3 Étude descriptive

Notre population se compose de 182 patients, dont 103 femmes (57 %) et 79 hommes (43 %). Il y a une légère prédominance féminine dans l'échantillon de patients.

Characteristic	female N = 103	male N = 79
AGE	13 (Min), 25 (Moy), 6 (Sd), 40 (Max)	13 (Min), 25 (Moy), 7 (Sd), 45 (Max)
GENE_TYPE		
HbHC	13 (13%)	8 (10%)
HBSB	20 (19%)	12 (15%)
HbSS	62 (60%)	44 (56%)
Other	8 (7.8%)	15 (19%)
HU		
Non	40 (39%)	26 (33%)
Oui	63 (61%)	53 (67%)
TRTA		
PLB	60 (58%)	32 (41%)
VOX_1500	43 (42%)	47 (59%)

Les graphiques ci-dessous présentent la répartition de l'âge des patients en fonction du sexe. On observe que la distribution de l'âge est très similaire pour les deux sexes, avec des largeurs de boîte comparables. Chez les femmes, la distribution est symétrique. La médiane d'âge pour les hommes est d'environ 25 ans, comme celle des femmes. Cependant, il est à noter qu'un homme âgé d'environ 45 ans se distingue comme une valeur aberrante, étant éloigné de la boîte à moustaches.

Les courbes de densité des deux sexes se superposent et montrent une concentration marquée d'individus autour de 25 ans, où la densité atteint 0,06. Ce pic suggère une homogénéité dans la population à cet âge. Après ce sommet, la courbe décroît fortement, indiquant une diminution rapide de la densité à mesure que l'on s'éloigne de cet âge central. En somme, on observe une certaine homogénéité dans la population et une distribution plutôt similaire entre les deux sexes.

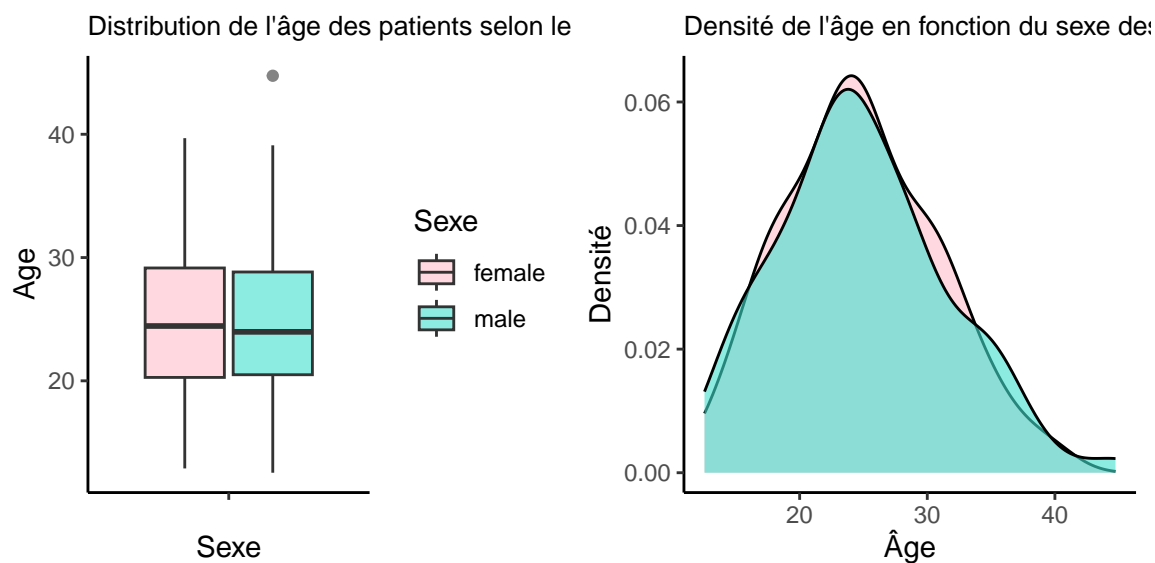


Figure 1: Âge en fonction du sexe

4 Analyse principale: Réponse en hémoglobine à la semaine 72

4.1 Objectif

L'analyse principale vise à évaluer l'efficacité du voxelotor (1500mg) par rapport au placebo, en mesurant la réponse en hémoglobine (Hb) à la semaine 72 chez les patients. La réponse en hémoglobine est définie comme une augmentation de plus de 1g/dL par rapport à la valeur de référence mesurée avant le début du traitement.

4.2 Définition de la réponse

Un patient sera considéré comme répondeur si l'augmentation de l'hémoglobine entre la baseline (valeur avant le début du traitement), et la semaine 72, est supérieur à 1g/dL. Si aucune mesure d'hémoglobine n'est disponible à la semaine 72, le patient est imputé comme non-répondeur.

4.3 Hypothèses à tester

Les hypothèses testées sont les suivantes :

- **Hypothèse nulle (H_0)** : il n'y a pas de différence dans les taux de réponse en hémoglobine entre le groupe voxelotor et le groupe placebo.
- **Hypothèse alternative (H_1)** : il existe une différence dans les taux de réponse en hémoglobine entre les deux groupes.

4.4 Méthodologie statistique

Pour comparer les proportions dans les deux groupes nous allons utiliser le **test du Chi-2 avec correction de Yates**. Si les conditions d'application du test du Chi-2 ne sont pas remplies, un **test exact de Fisher** sera utilisé.

4.5 Test statistique

Le groupe placebo présente un taux de réponse en hémoglobine faible, avec seulement 6.5% des patients montrant une réponse positive. Tandis que le groupe voxelotor 1500 mg montre un taux de réponse plus élevé, avec 13.3% des patients ayant une réponse positive. Bien que les fréquences ci-dessous nous montrent une différence dans la réponse thérapeutique entre les deux groupes, nous allons tester cette différence pour évaluer si elle est statistiquement significative.

TRTA	response	count	percentage
PLB	0	86	93.5
VOX_1500	0	78	86.7
PLB	1	6	6.5
VOX_1500	1	12	13.3

Voici les résultats du test du Chi-2 avec correction de Yates:

- **Valeur de X-squared** : 1.6659
- **Degrés de liberté (df)** : 1
- **p-value** : 0.1968

4.6 Interprétation des résultats

La p-valeur associée au test est de 0.1968, ce qui est nettement supérieur au seuil de significativité de 5 %. Par conséquent, nous ne **rejetons pas l'hypothèse nulle**. Nous concluons qu'il n'y a pas de preuve statistiquement significative d'une différence dans les taux de réponse en hémoglobine entre le groupe voxelotor (1500 mg) et le groupe placebo. Autrement dit, les données disponibles ne permettent pas d'établir une association entre les proportions de réponse en hémoglobine et le traitement administré.

4.7 Analyse des sous-groupes

Afin d’explorer plus en profondeur l’effet du voxelotor dans différentes populations, nous avons répété cette analyse en la segmentant selon trois critères distincts :

- âge des patients
- utilisation préalable d’Hydroxyurée (HU)
- historique des crises vaso-occlusives (VOC).

Cela nous permettra d’évaluer si l’effet du voxelotor varie en fonction de ces caractéristiques.

4.7.1 Analyse par groupe d’âge

Pour ce premier sous-groupe, les patients ont été répartis en deux groupes d’âge:

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

Catégorie d’âge	Traitement	n	Pourcentage
adolescent	PLB	18	9.9
adulte	PLB	74	40.7
adolescent	VOX_1500	17	9.3
adulte	VOX_1500	73	40.1

Nous commençons par tester la différence de réponse entre le voxelotor et le placebo chez les adolescents.

Table 6: Répartition de traitements chez les adolescent

Traitement	Effectif	Fréquence
PLB	18	51 %
VOX_1500	17	49 %
Total	35	100 %

Voici les résultats du test du Chi-2 avec correction de Yates pour la catégorie d’âge “adolescent” :

- **Valeur de X-squared** : 0.028571
- **Degrés de liberté (df)** : 1
- **p-value** : 0.8658

La p-valeur de 0.8658 est bien supérieure au seuil de significativité de 5% (0.05). Cela indique qu'il n'y a pas de preuve suffisante pour **rejeter l'hypothèse nulle**. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (Voxelotor et Placebo) chez les adolescents en termes de répartition des réponses observées.

Nous procédons ensuite à ce test pour la population adulte.

Table 7: Répartition de traitements chez les adultes

Traitement	Effectif	Fréquence
PLB	74	50,3 %
VOX_1500	73	49,7 %
Total	147	100 %

Voici les résultats du test du Chi-2 avec correction de Yates pour la catégorie d'âge "adulte" :

- **Valeur de X-squared** : 0.0068027
- **Degrés de liberté (df)** : 1
- **p-value** : 0.9343

Les proportions de réponse entre les deux groupes de traitement chez les adultes sont très similaires. La p-valeur est de 0.9343, ce qui est bien supérieur au seuil de significativité de 5 % (0.05). Cela signifie qu'il n'y a **pas de preuve statistiquement significative** pour rejeter l'hypothèse nulle. En d'autres termes, il n'y a pas suffisamment de données pour conclure qu'il existe une différence dans les taux de réponse en hémoglobine entre le groupe Placebo et le groupe Voxelotor chez les adultes.

En conclusion, les données ne permettent pas de conclure qu'il existe une différence significative dans les taux de réponse en hémoglobine entre les groupes Voxelotor et Placebo, aussi bien chez les adolescents que chez les adultes. Les résultats suggèrent que, dans les deux sous-catégories d'âge, les réponses observées sont globalement similaires entre les deux traitements.

4.7.2 Analyse par utilisation préalable d’HU

Pour ce deuxième sous-groupe, les patients ont été répartis en fonction de l’utilisation d’Hydroxyurée (HU) avant le début de l’étude (à baseline) :

- Utilisateurs d’HU à baseline (oui)
- Non-utilisateurs d’HU à baseline (non)

Traitement	response	HU			
		oui		non	
		n	pourcentage	n	pourcentage
PLB	0	50	94.3	36	92.3
PLB	1	3	5.7	3	7.7
VOX_1500	0	59	93.7	19	70.4
VOX_1500	1	4	6.3	8	29.6

Les patients non-utilisateurs d’Hydroxyurée semblent avoir une réponse plus favorable au traitement VOX_1500, tandis que l’effet du traitement est nettement plus limité chez les utilisateurs d’Hydroxyurée. Ces résultats suggèrent que le statut d’utilisation d’Hydroxyurée pourrait jouer un rôle déterminant dans la réponse au traitement. En raison du non-respect des conditions du test du Chi-2, nous procéderons à un test exact de Fisher pour confirmer cette hypothèse.

Nous débutons par tester cette hypothèse chez les patients utilisateurs d’Hydroxyurée.

Voici les résultats du test de exact de Fisher :

- **odds ratio** : 1.128752
- **Interval de confiance à 95%** : [0.1815511 ; 8.0735903]
- **p-value** : 1

La p-valeur est de 1, ce qui indique qu’il n’y a pas de preuve statistiquement significative contre **l’hypothèse nulle**. L’odds ratio estimé suggère que les utilisateurs d’Hydroxyurée sous VOX_1500 ont environ 1.13 fois plus de chances d’obtenir une réponse positive au traitement par rapport à ceux sous placebo. Toutefois, cet effet n’est pas statistiquement significatif en raison de la p-valeur élevée. L’intervalle de confiance pour l’odds ratio est large, couvrant une large gamme de valeurs,

de 0.18 à 8.07. Cela indique une grande incertitude sur l'estimation de l'odds ratio et suggère que l'effet observé pourrait ne pas être fiable.

En somme, étant donné la p-valeur élevée et l'intervalle de confiance large, il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure qu'il existe une différence significative dans la réponse au traitement entre les utilisateurs d'Hydroxyurée sous VOX_1500 et ceux sous placebo.

Nous nous penchons maintenant sur les patients non-utilisateurs d'Hydroxyurée.

Voici les résultats du test de Fisher exact pour la catégorie HU (non):

- **odds ratio** : 4.922803
- **Interval de confiance à 95%** : [1.030091 ; 32.175229]
- **p-value** : 0.03998

La p-valeur est inférieure à 0.05, ce qui signifie qu'il y a une **différence statistiquement significative** entre les patients non-utilisateurs d'Hydroxyurée sous VOX_1500 et ceux sous placebo. Nous rejetons donc l'hypothèse nulle et concluons qu'il existe une association significative entre le traitement et la réponse chez les non-utilisateurs d'Hydroxyurée. La valeur de l'odds ratio de 4.92, suggère que les patients non-utilisateurs d'Hydroxyurée sous VOX_1500 ont environ 4,92 fois plus de chances d'obtenir une réponse positive au traitement par rapport à ceux sous placebo. L'intervalle de confiance est assez large. L'effet observé pourrait varier considérablement, mais il existe tout de même une forte probabilité que le traitement VOX_1500 ait un effet positif chez les non-utilisateurs d'Hydroxyurée.

En conclusion, l'analyse de ce sous-groupe révèle une **différence significative** dans la réponse thérapeutique entre les traitements pour les non-utilisateurs d'Hydroxyurée, où le traitement VOX_1500 semble plus efficace que le placebo. En revanche, pour les utilisateurs d'Hydroxyurée, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux traitements. Ces résultats suggèrent que le statut d'utilisation d'Hydroxyurée pourrait avoir un impact sur la réponse au traitement.

Ainsi, cette analyse met en évidence l'importance de prendre en compte le statut d'utilisation d'Hydroxyurée lors de l'évaluation des réponses thérapeutiques. En particulier, il apparaît que les non-utilisateurs bénéficient davantage du traitement VOX_1500 par rapport au placebo, tandis que l'effet du traitement est moins prononcé chez les utilisateurs d'Hydroxyurée.

4.7.3 Analyse par historique de VOC

Enfin, pour clore cette analyse, dans ce troisième sous-groupe, les patients ont été classés en fonction de leur historique de crises vaso-occlusives survenues avant le début de l'étude :

- 1 crise VOC
- Plus d'une crise VOC

Traitement	response	Crise Voc			
		une crise		plus d'une	
		n	pourcentage	n	pourcentage
PLB	0	42	95.5	44	91.7
PLB	1	2	4.5	4	8.3
VOX_1500	0	42	84.0	36	90.0
VOX_1500	1	8	16.0	4	10.0

Il apparaît que, chez les patients ayant présenté une crise vaso-occlusive, le traitement VOX_1500 semble plus efficace que le placebo, avec un taux de réponse de 16 % contre 4,5 % pour le placebo. En revanche, pour les patients ayant eu plus d'une crise vaso-occlusive, aucune différence significative n'est observée entre les deux traitements, les taux de réponse étant similaires (10 % pour VOX_1500 et 8,3 % pour le placebo). Nous procéderons maintenant à un test exact de Fisher pour confirmer ces résultats.

Voici les résultats du test de Fisher exact pour la catégorie "1 crise VOC":

- **odds ratio** : 3.947515
- **Interval de confiance à 95%** : [0.7278205 ; 40.3209028]
- **p-value** : 0.09771

La p-value est supérieure à 0.05, ce qui indique que cette différence n'est pas **statistiquement significative** au seuil de 5%. Par conséquent, nous ne rejetons pas l'hypothèse nulle, et nous ne pouvons pas conclure de manière robuste que VOX_1500 est significativement plus efficace que le placebo dans ce sous-groupe de patients ayant eu une seule crise vaso-occlusive. L'odds ratio de 3.95 suggère qu'il y a une tendance à ce que le traitement VOX_1500 soit plus efficace que le placebo. Les patients traités avec VOX_1500 ont environ 4 fois plus de chances de répondre positivement au

traitement par rapport à ceux traités par placebo. Cependant, l'intervalle de confiance est large, ce qui reflète une grande incertitude autour de l'estimation de l'odds ratio. Cela signifie qu'il est possible que la véritable efficacité de VOX_1500 par rapport au placebo puisse varier considérablement, allant de très peu efficace à très efficace.

Voici les résultats du test de Fisher exact pour la catégorie "plus d'une crise VOC":

- **odds ratio** : 1.219417
- **Interval de confiance à 95%** : [0.2113655 ; 7.0377777]
- **p-value** : 1

La p-value de 1 indique qu'il n'y a absolument **aucune preuve statistique** en faveur d'une différence entre les deux traitements. L'odds ratio de 1.22 suggère que les patients traités avec VOX_1500 ont légèrement plus de chances de répondre positivement au traitement que ceux traités par placebo. Cependant, cet odds ratio proche de 1 indique que la différence entre les deux traitements est faible. L'intervalle de confiance est très large, ce qui reflète une grande incertitude quant à l'efficacité réelle du traitement VOX_1500 par rapport au placebo dans ce groupe de patients. L'intervalle inclut 1, ce qui suggère qu'il pourrait n'y avoir aucune différence entre les traitements.

En résumé, les résultats indiquent que le traitement VOX_1500 pourrait être plus prometteur chez les patients ayant une seule crise VOC, tandis que pour ceux ayant eu plusieurs crises, aucune différence substantielle n'a été observée entre VOX_1500 et placebo.

5 Analyse secondaire: changement de l'hémoglobine entre le départ et la semaine 72

5.1 Objectif

L'objectif de cette analyse est de comparer les changements d'hémoglobine (Hb) entre la baseline (départ) et la semaine 72 dans les deux groupes de traitements (voxelotor 1500mg et placebo). Cette comparaison permettra de mesurer l'impact du voxelotor sur l'évolution des taux d'hémoglobine au cours de l'étude.

5.2 Hypothèses à tester

Les hypothèses testées sont les suivantes :

- **Hypothèse nulle** (H_0) : il n'y a pas de différence dans le changement moyen d'hémoglobine entre le groupe placebo et le groupe de traitement
- **Hypothèse alternative** (H_1) : il existe une différence dans les taux de réponse en hémoglobine entre les deux groupes.

5.3 Méthodologie statistique

L'analyse statistique sera réalisée à l'aide d'une **ANOVA** ou d'une **ANCOVA**. Le modèle ajustera les valeurs d'Hb en fonction des valeurs de départ (baseline) et tiendra compte de l'utilisation d'HU en tant que covariable. Cette méthode permettra de contrôler les facteurs pouvant influencer les changements observés dans les niveaux d'hémoglobine, en se concentrant sur l'effet du traitement.

TRTA	response	count	percentage
PLB	0	86	93.5
VOX_1500	0	78	86.7
PLB	1	6	6.5
VOX_1500	1	12	13.3

5.4 Changement de l'hémoglobine entre le départ et la semaine 72

Characteristic	PLB N = 92	VOX_1500 N = 90
hb_change	-0.84 (Min), 0.20 (Moy), 0.51 (Sd), 1.32 (Max)	-0.64 (Min), 0.43 (Moy), 0.55 (Sd), 1.81 (Max)
Unknown	5	3
hb_change_pct	-10 (Min), 2 (Moy), 6 (Sd), 16 (Max)	-8 (Min), 5 (Moy), 6 (Sd), 23 (Max)
Unknown	5	3

En moyenne, le groupe VOX_1500 affiche un changement d'hémoglobine plus élevé (0,43) par rapport au groupe placebo (0,20), ce qui suggère une tendance favorable à l'égard du traitement VOX_1500. De plus, le groupe VOX_1500 présente un pourcentage de changement moyen en hémoglobine de 5%, contre 2% pour le groupe placebo. Les variations maximales atteignent 23% pour le groupe VOX_1500, contre 16% pour le groupe placebo, ce qui indique une réponse plus marquée au traitement dans le groupe VOX_1500.

Ces résultats suggèrent une différence notable entre les groupes. Nous procédons à une analyse de covariance (ANCOVA) pour tester si cette différence persiste après avoir ajusté les valeurs de changement d'hémoglobine en fonction des valeurs de baseline et en tenant compte de l'utilisation d'Hydroxyurée (HU).

##	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
## TRTA	1	2.28	2.280	9.065	0.003 **
## hb_baseline	1	0.01	0.011	0.043	0.836
## HU	1	5.54	5.539	22.021	5.52e-06 ***
## Residuals	170	42.76	0.252		

```
## ---
```

```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
## 8 observations deleted due to missingness
```

Les résultats de l'analyse de covariance révèlent des différences significatives dans les changements d'hémoglobine entre la baseline et la semaine 72. Le traitement a un effet statistiquement significatif sur ces changements, avec une p-value de 0,003. Cela indique que les différences observées entre les deux groupes de traitement (VOX_1500 et placebo) sont significatives, même après ajustement pour les valeurs de départ et l'utilisation d'Hydroxyurée.

En revanche, la p-value de 0,836 suggère que les valeurs de départ d'hémoglobine n'ont pas d'effet notable sur le changement d'hémoglobine entre la baseline et la semaine 72.

Enfin, l'utilisation d'Hydroxyurée a un impact hautement significatif sur les changements d'hémoglobine, avec une p-value inférieure à 0,0001, ce qui indique que les patients utilisant de l'Hydroxyurée présentent des changements d'hémoglobine différents de ceux n'en utilisant pas.

Pour mieux visualiser l'impact du traitement et de l'Hydroxyurée sur le changement d'hémoglobine entre la baseline et la semaine 72, nous présentons ci-dessous les moyennes ajustées de ces changements, accompagnées de leurs intervalles de confiance.

Les moyennes ajustées des changements d'hémoglobine entre le départ et la semaine 72 montrent que le groupe VOX_1500 présente un changement moyen d'hémoglobine de 0.51 g/dL, avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0.40 à 0.62. En comparaison, le groupe placebo (PLB) montre un changement moyen d'hémoglobine de 0.23 g/dL, avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0.13 à 0.34. Ces résultats confirment que le traitement VOX_1500 induit un changement d'hémoglobine plus important que le placebo.

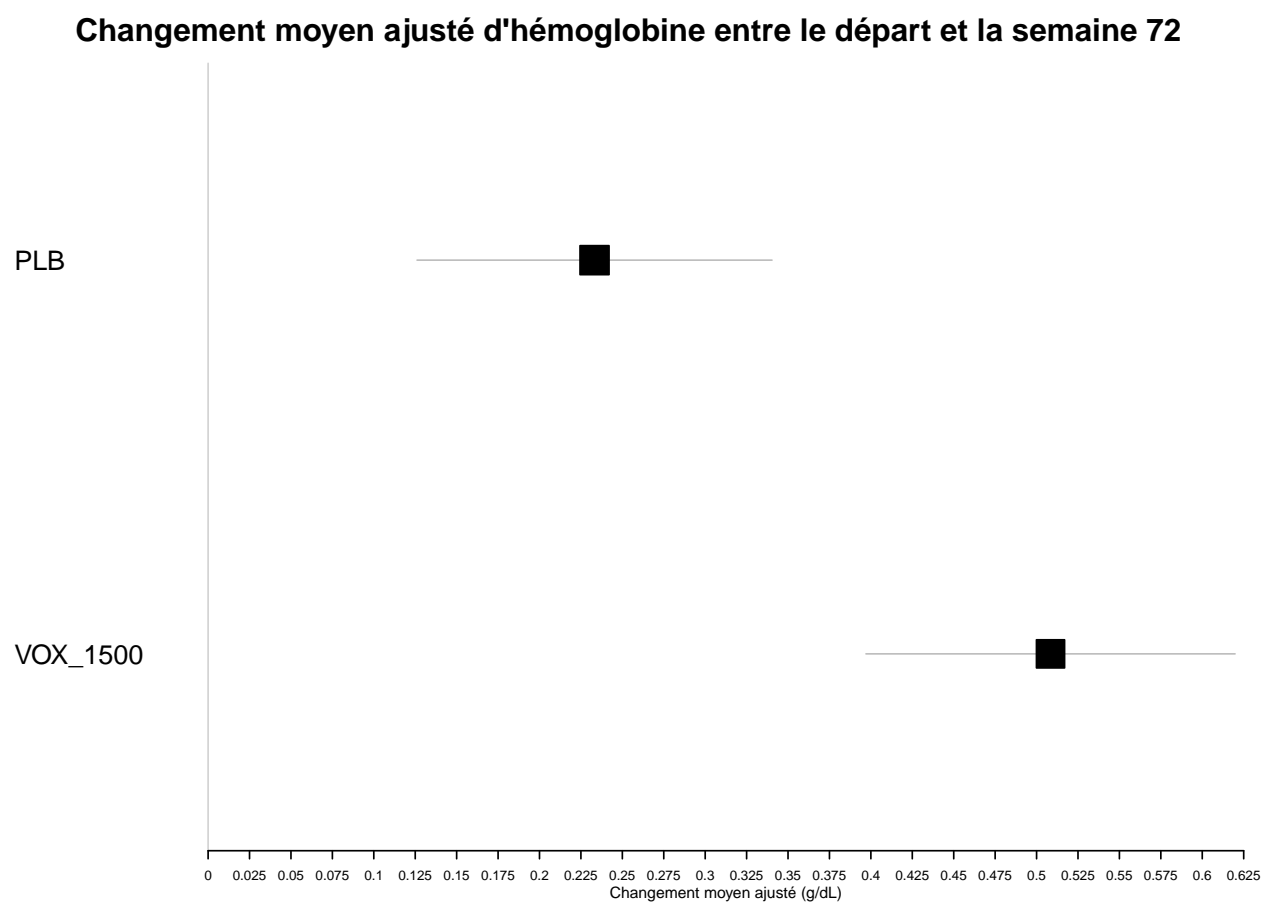


Figure 2: Changement moyen ajusté d'hémoglobine entre le départ et la semaine 72

5.5 Changement dans les marqueurs d'hémolyse (bilirubine non conjuguée et pourcentage de réticulocytes) à la semaine 72

À présent, nous allons étudier les variations des marqueurs d'hémolyse, notamment la bilirubine non conjuguée et le pourcentage de réticulocytes, entre la baseline et la semaine 72, afin d'évaluer l'impact du traitement sur ces caractéristiques.

Characteristic	PLB N = 92	VOX_1500 N = 90
bl_change	-6.80 (Min), -4.55 (Moy), 0.98 (Sd), -2.63 (Max)	-11.64 (Min), -8.07 (Moy), 1.05 (Sd), -5.53 (Max)
bl_change_pct	-67 (Min), -12 (Moy), 10 (Sd), -2 (Max)	-100 (Min), -22 (Moy), 16 (Sd), -4 (Max)
rt_change	-1.91 (Min), -0.63 (Moy), 0.56 (Sd), 0.71 (Max)	-2.52 (Min), -1.07 (Moy), 0.59 (Sd), 0.91 (Max)
rt_change_pct	-33 (Min), -6 (Moy), 6 (Sd), 9 (Max)	-33 (Min), -10 (Moy), 7 (Sd), 7 (Max)

Nous observons pour la bilirubine non conjuguée (bl_change), un changement moyen plus négatif (-8.07) par rapport au groupe placebo (-4.55), avec des écarts-types similaires (VOX_1500 : 1.05, Placebo : 0.98), ce qui pourrait suggérer une plus grande diminution de la bilirubine dans le groupe VOX_1500. En ce qui concerne le pourcentage de réticulocytes (rt_change), les deux groupes montrent une diminution similaire en valeur absolue. Le groupe VOX_1500 présente une plus grande réduction en termes de moyenne (-1.07) par rapport au groupe placebo (-0.63), et les deux groupes ont un écart-type similaire (VOX_1500 : 0.59, Placebo : 0.56). On pense que le traitement VOX_1500 pourrait avoir un effet plus marqué sur la réduction de la bilirubine et des réticulocytes par rapport au placebo.

En complément de ces résultats descriptifs, nous procédons à une analyse de covariance afin d'évaluer si les différences observées entre les groupes VOX_1500 et placebo restent significatives après ajustement pour les valeurs de départ et l'utilisation d'Hydroxyurée.

```
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## TRTA      1  564.6    564.6  539.927 <2e-16 ***
## bl_baseline 1    0.2      0.2    0.156  0.693
## HU        1    0.5      0.5    0.443  0.507
```

```
## Residuals    178  186.1    1.0
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

##           Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
## TRTA       1   9.14   9.145   27.768 3.92e-07 ***
## rt_baseline 1   0.02   0.024    0.074   0.785
## HU         1   0.15   0.155    0.470   0.494
## Residuals  178  58.62   0.329
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Le traitement a un effet hautement significatif sur les changements de bilirubine non conjuguée, avec une p-value de 0.003. Cela indique que le traitement a un impact significatif sur la variation de la bilirubine entre le départ et la semaine 72, après ajustement pour les valeurs de départ et l'utilisation d'Hydroxyurée. Cependant, l'utilisation d'Hydroxyurée montre un effet significatif avec une p-value inférieure à 0.001, ce qui suggère que l'Hydroxyurée peut influencer les changements dans la bilirubine non conjuguée.

Le traitement a également un effet significatif avec une p-value de 3.92e-07, indiquant une différence importante entre les groupes pour ce marqueur. Toutefois, ni les valeurs de départ des réticulocytes ni l'utilisation d'Hydroxyurée n'ont d'impact significatif, avec des p-values respectivement de 0.785 et 0.494.

Le traitement VOX_1500 a un effet plus marqué sur la réduction de la bilirubine non conjuguée et des réticulocytes par rapport au placebo, tandis que l'utilisation d'Hydroxyurée semble avoir une influence plus importante sur la bilirubine.

Afin de mieux visualiser les changements moyens ajustés pour chaque marqueur, nous présentons ci-dessous les estimations ajustées pour chaque groupe de traitement.

Les estimations ajustées montrent que, pour la bilirubine non conjuguée, le groupe VOX_1500 présente un changement moyen de -8.09 g/dL (intervalle de confiance à 95% : [-8.32, -7.87]), tandis que le groupe placebo (PLB) montre un changement moyen de -4.56 g/dL (intervalle de confiance à 95% : [-4.77, -4.34]), ce qui confirme l'effet plus marqué du traitement VOX_1500 sur la réduction de la bilirubine.

Changement dans les marqueurs d'hémolyse entre le départ et la semaine 72

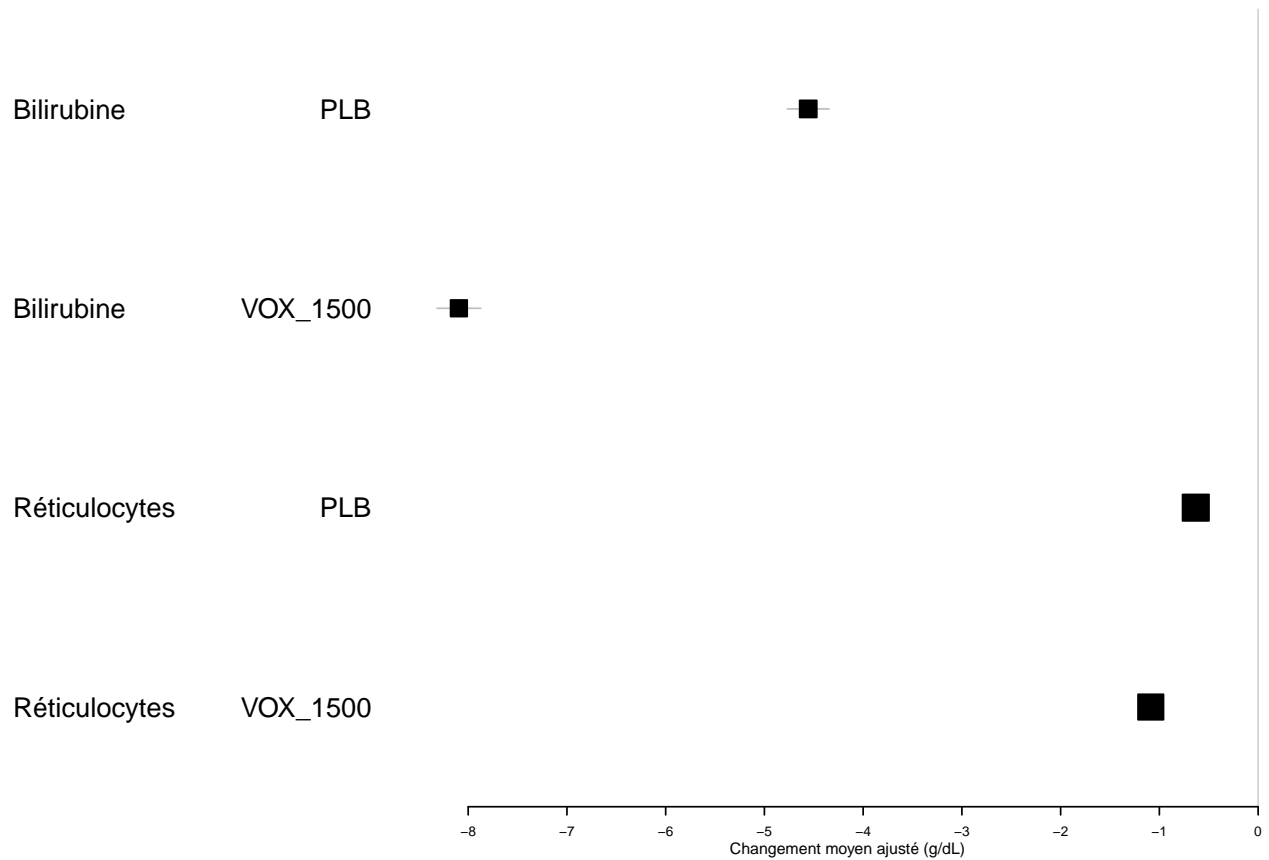


Figure 3: Changement dans les marqueurs d'hémolyse entre le départ et la semaine 72

Concernant les réticulocytes, le groupe VOX_1500 présente un changement moyen ajusté de -1.087 (intervalle de confiance à 95% : [-1.21, -0.963]), tandis que le groupe placebo (PLB) montre un changement moyen de -0.631 (intervalle de confiance à 95% : [-0.75, -0.513]). Ces résultats confirment également que le traitement VOX_1500 entraîne une réduction plus marquée des réticulocytes par rapport au placebo.

On peut conclure que le traitement VOX_1500 a un effet plus marqué que le placebo sur la réduction de la bilirubine non conjuguée et des réticulocytes, comme le montre la différence significative dans les changements moyens ajustés pour ces deux marqueurs d'hémolyse. Le traitement pourrait ainsi être plus efficace pour réduire les caractéristiques d'hémolyse par rapport au placebo.

5.6 Taux d'incidence annualisé des crises vaso-occlusives (VOC)

Dans cette sous-partie, nous comparerons le taux d'incidence annualisé des crises vaso-occlusives (VOC) entre les différents groupes de traitement, en étudiant les valeurs mesurées au départ et à la semaine 72, ainsi que l'évolution de ce taux tout au long de la période d'étude.

Characteristic	PLB N = 92	VOX_1500 N = 90
voc_incidence_baseline	0.03 (Min), 0.09 (Moy), 0.08 (Sd), 0.52 (Max)	0.02 (Min), 0.07 (Moy), 0.04 (Sd), 0.23 (Max)
voc_incidence_w72	0.00 (Min), 0.05 (Moy), 0.08 (Sd), 0.38 (Max)	0.00 (Min), 0.04 (Moy), 0.07 (Sd), 0.32 (Max)
voc_incidence_change	0.52 (Min), -0.05 (Moy), 0.11 (Sd), 0.28 (Max)	-0.23 (Min), -0.04 (Moy), 0.08 (Sd), 0.22 (Max)

Au départ, les groupes Placebo et VOX_1500 présentent des incidences moyennes similaires, respectivement de 0.09 et 0.07, bien que l'écart-type soit plus élevé pour le groupe Placebo (0.08 contre 0.04). À la semaine 72, une diminution générale de l'incidence des crises est observée dans les deux groupes. En particulier, le groupe VOX_1500 montre une réduction plus marquée en moyenne, passant de 0.07 à 0.04, contre une réduction de 0.09 à 0.05 pour le groupe Placebo. Le changement moyen du taux d'incidence est également plus faible dans le groupe VOX_1500 (-0.04 contre -0.05 pour le Placebo), suggérant une tendance à une plus grande réduction des crises dans ce groupe.

Nous procédons à un test de Student pour évaluer si la différence entre les groupes Placebo et VOX_1500 à la semaine 72 est significative.

Les résultats du test :

- **T** = 19.053
- **P-value** < 2.2e-16
- **Intervalle de confiance** : [0.4483922 ; 0.5516078]

Le test t de Student a montré une différence **statistiquement significative** entre les groupes, avec une valeur t de 19.053 et une valeur p inférieure à 2.2e-16, indiquant que la réduction de l'incidence des crises vaso-occlusives dans le groupe VOX_1500 est plus marquée que dans le groupe Placebo. L'intervalle de confiance pour la différence moyenne se situe entre 0.45 et 0.55. Cela confirme que la

différence entre les deux groupes est substantielle, renforçant l'idée que le VOX_1500 a un effet plus marqué que le placebo sur la réduction des crises vaso-occlusives.

Ces résultats sont corroborés par l'analyse de variance, qui évalue également l'impact du traitement sur le changement d'incidence des crises vaso-occlusives.

```
##                Df Sum Sq  Mean Sq F value Pr(>F)
## TRTA             1 0.0044 0.004360   0.454   0.501
## Residuals      180 1.7279 0.009599
```

Ces résultats, montrent que la différence entre les groupes de traitement n'est pas significative. En effet, la p-valeur de 0.501, bien au-dessus du seuil de 0.05 suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements sur l'incidence des crises vaso-occlusives.

Le test de Student a révélé une différence statistiquement significative entre les groupes tandis que l'ANOVA qui intègre des covariables telles que l'hémoglobine de base et l'utilisation d'hydroxyurée, n'ont pas confirmé cet effet. L'ajout de variables dans le modèle ANOVA semble atténuer l'effet du traitement observé dans le test. Cela pourrait indiquer que d'autres facteurs, tels que l'utilisation d'hydroxyurée, influencent fortement la réduction des VOC.

Pour mieux comprendre ces résultats, un graphique des moyennes ajustées a été réalisé afin de visualiser le changement moyen de l'incidence des crises vaso-occlusives (VOC) entre le départ et la semaine 72 pour chaque groupe de traitement.

Dans le groupe Placebo (PLB), le changement moyen de l'incidence des crises VOC est de -0.0459 (IC95% : [-0.0661 ; -0.0258]). Pour le VOX_1500, le changement moyen est de -0.0361 (IC95% : [-0.0565 ; -0.0158]). Bien que les deux groupes présentent une diminution de l'incidence des crises VOC, les intervalles de confiance se chevauchent, ce qui pourrait indiquer une différence limitée entre les groupes après ajustement.

En somme, les résultats montrent que le VOX_1500 et le placebo réduisent tous deux l'incidence des VOC. Cependant, l'analyse ajustée nuance les conclusions initiales du test de Student. Il semble que des facteurs externes, tels que l'utilisation d'hydroxyurée, contribuent fortement à ces réductions, rendant l'effet spécifique de VOX_1500 moins marqué que prévu. Une analyse plus approfondie pourrait explorer l'interaction entre ces facteurs et le traitement.

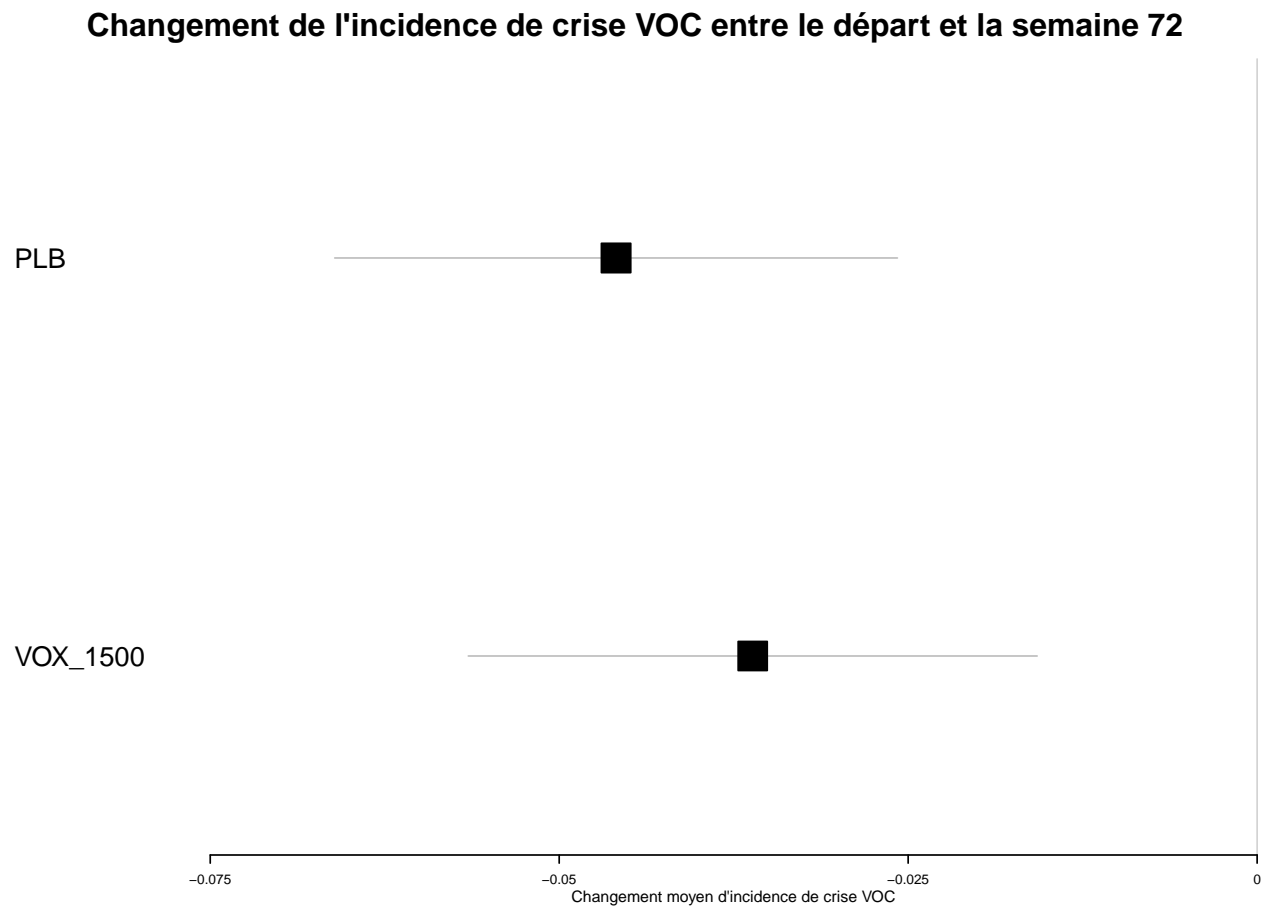


Figure 4: Changement de l'incidence de crise VOC entre le départ et la semaine 72

6 Calcul du nombre de patients nécessaires pour le nouvel essai clinique

Le laboratoire envisage de lancer un nouvel essai clinique pour évaluer l'efficacité de son médicament chez les patients âgés de 12 à 18 ans. En utilisant le même critère principal que précédemment et en se basant sur les résultats obtenus pour le voxelotor dans cette population, tout en supposant un taux de réponse de 10% pour le groupe placebo, nous procéderons au calcul du nombre de patients nécessaires pour démontrer l'efficacité du traitement. Ce calcul sera effectué en visant une puissance statistique de 90% et un risque alpha de 5%, avec un ratio de traitement 1:1.

```
# Paramètres
alpha <- 0.05           # Risque alpha (5%)
power <- 0.90           # Puissance statistique (90%)
p0 <- 0.10              # Taux de réponse pour le groupe placebo
p1 <- 0.49              # Taux de réponse attendu pour
                        # le groupe traitement chez les ado

# Quantiles de la loi normale
Z_alpha <- qnorm(1 - alpha / 2) # Quantile pour alpha/2 (deux queues)
Z_beta <- qnorm(power)          # Quantile pour 1 - beta (puissance)

# Calcul de la taille de l'échantillon par groupe
n <- ((Z_alpha + Z_beta)^2 * (p0 * (1 - p0) + p1 * (1 - p1))) / ((p1 - p0)^2)

n <- ceiling(n) # Arrondi

# Affichage du résultat
cat("Nous avons besoin de", 2 * n, "patients au total, soit", n, "par groupe.")

## Nous avons besoin de 48 patients au total, soit 24 par groupe.
```

La taille de l'échantillon nécessaire pour ce nouvel essai clinique est de 48 patients au total, répartis également entre les deux groupes, soit 24 patients par groupe (placebo et le VOX_1500). Cette estimation garantit une puissance de 90% pour détecter une différence significative entre les groupes

avec un risque alpha de 5%.

7 Tableau récapitulatif p-valeurs

Nous présentons ci-dessous le tableau récapitulatif des p-valeurs des tests réalisés dans notre étude.

Table 14: Récapitulatif des p-valeurs

Comparaison	Test statistique	P-valeur
Réponse : Voxelotor vs Placebo	Chi-2	0.1968
Réponse : Voxelotor vs Placebo (adolescent)	Chi-2	0.8658
Réponse : Voxelotor vs Placebo (adulte)	Chi-2	0.9343
Réponse : Voxelotor vs Placebo (HU oui)	Fisher	1
Réponse : Voxelotor vs Placebo (HU non)	Fisher	0.03998
Réponse : Voxelotor vs Placebo (VOC = 1)	Fisher	0.09771
Réponse : Voxelotor vs Placebo (VOC > 1)	Fisher	1
Réponse : Voxelotor vs Placebo (incidence des VOC)	Student	< 2e-16

8 Conclusion

L'analyse principale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les traitements étudiés. Toutefois, des observations spécifiques dans certains sous-groupes méritent d'être soulignées :

- **Sous-groupes d'âges :**

Aucun effet différencié n'a été détecté entre les traitements chez les adolescents et les adultes.

- **Impact de l'utilisation d'hydroxyurée :**

Chez les utilisateurs d'hydroxyurée, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements. En revanche, chez les non-utilisateurs d'hydroxyurée, le traitement VOX_1500 semble avoir un effet positif marqué, suggérant une efficacité accrue dans ce sous-groupe particulier.

- **Analyse des groupes selon le nombre de VOC (crises vaso-occlusives) :**

Aucun effet différencié n'a été détecté pour les groupes ayant une ou plusieurs VOC avant le début de l'étude.

Pour les analyses secondaires, plusieurs résultats intéressants émergent :

- **Changement d'hémoglobine** : Le traitement VOX_1500 induit un effet plus marqué sur l'augmentation de l'hémoglobine entre le départ et la semaine 72, comparé au placebo.
- **Marqueurs d'hémolyse** : Une réduction significative et plus importante de la bilirubine non conjuguée et des réticulocytes a été observée avec VOX_1500 par rapport au placebo.
- **Taux d'incidence des VOC** : Les deux traitements réduisent l'incidence des VOC. Cependant, une analyse ajustée révèle que des facteurs externes, comme l'utilisation d'hydroxyurée, influencent fortement ces résultats, atténuant l'effet spécifique de VOX_1500.

Ces résultats confirment que le voxelotor a un impact supérieur au placebo sur plusieurs caractéristiques clés, tels que l'augmentation de l'hémoglobine et la réduction de la bilirubine non conjuguée et des réticulocytes. Ces observations renforcent son potentiel thérapeutique prometteur pour la gestion de la drépanocytose, en particulier dans des sous-groupes spécifiques de patients.

9 Lexique

- **Bilirubine** : *Pigment de couleur jaune présent dans la bile et en faible quantité dans le sang.*
- **Crise vasoocclusive** : *Complication de la drépanocytose caractérisée par une obstruction locale de la circulation sanguine.*
- **Double aveugle** : *Méthode expérimentale utilisée pour minimiser les biais et garantir l'objectivité des résultats. Ni les participants à l'étude ni les chercheurs (ou le personnel médical qui administre les traitements) ne savent qui reçoit le traitement expérimental et qui reçoit un placebo ou un autre traitement comparatif.*
- **Échantillon** : *Ensemble d'individus représentatifs d'une population.*
- **Essai clinique** : *Un essai clinique est une méthode scientifique rigoureuse qui a pour but l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'un traitement ou d'une méthode diagnostique.*
- **Étude statistique** : *Une étude statistique correspond à l'étude d'un fait par le biais de la collecte, de l'analyse, de l'interprétation et de la représentation de données qui dans la finalité doivent être compréhensibles par tous.*
- **Hémoglobine** : *Protéine riche en fer qui se trouve dans les globules rouges et qui donne au sang sa couleur rouge.*
- **Hémolyse** : *Destruction des globules rouges (GR) libérant l'hémoglobine (Hb) dans le plasma sanguin.*
- **Hydroxyurée** : *Médicament chimiothérapeutique administré par voie orale.*
- **Intervalle de confiance** : *L'intervalle de confiance (IC) est une plage de valeurs susceptibles d'inclure une part définie de la population avec un certain degré de confiance. Il est souvent exprimé en %, qui représente la moyenne d'une population se situant entre un intervalle supérieur et un intervalle inférieur.*
- **Odds-ratio** : *Rapport de probabilité utilisé pour permettre de mesurer le risque qu'un événement.*
- **P-valeur** : *Probabilité pour un modèle statistique donné sous l'hypothèse nulle d'obtenir une valeur au moins aussi extrême que celle observée.*

- **Placebo** : *Substance inerte administrée à un groupe de contrôle dans un essai clinique pour évaluer l'effet d'un nouveau traitement en comparaison avec l'absence de traitement actif.*
- **Randomisation** : *Processus statistique dans laquelle un mécanisme aléatoire est utilisé pour répartir les participants à un essai clinique de manière aléatoire dans différents groupes de traitement pour éviter les biais et constituer des groupes "homogènes".*
- **Réticulocytes** : *Cellule précédant le stade d'érythrocyte dans l'érythropoïèse.*
- **Statistique de test** : *Variable aléatoire calculée à partir de données échantillons et utilisée dans un test d'hypothèse.*
- **Test de student** : *Mesure les différences entre les moyennes de deux groupes ou d'un groupe par rapport à une valeur standard.*
- **Test statistique** : *Procédure de décision entre deux hypothèses. Il s'agit d'une démarche consistant à rejeter ou à ne pas rejeter une hypothèse statistique*