

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

**Vincent BONNEMAINS**

**Estimation d'années de vie ajustées par la qualité de vie par modélisation conjointe de valeurs longitudinales d'utilité et du temps de survie**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 15 juin 2026

Unité de recherche : UMR INSERM 1246 - SPHERE « methodS in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch »

## Rapporteurs avant soutenance :

Catherine LEGRAND Professeure ordinaire, Université Catholique de Louvain  
Stefan MICHIELS Professeur associé, Institut Gustave Roussy

## Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Jean-François DUPUY Professeur des universités, INSA Rennes  
Anne-Gaëlle LE CORROLER – SORIANO Chargée de recherche, INSERM  
Bénédicte SAUTENET Professeure des universités-praticienne hospitalière,  
Université et CHU de Tours

Dir. de thèse : Etienne DANTAN Maître de conférences des universités, Nantes Université  
Co-dir. de thèse : Yohann FOUCHER Professeur des universités-praticien hospitalier, Université et CHU de Poitiers

**Titre :** Estimation d'années de vie ajustées sur la qualité de vie par modélisation conjointe de valeurs longitudinales d'utilité et du temps de survie

**Mots clés :** Modélisation conjointe, Quality-Adjusted Life-Years, Décision médicale, Qualité de vie

**Résumé :** Dans les études cliniques, le critère de jugement principal est souvent un critère de survie qui ne reflète pas entièrement les préférences des patients. Un gain de survie modéré, s'il est accompagné d'une perte importante de qualité de vie, ne constitue pas forcément l'option préférable. Les années de vie pondérées par la qualité de vie (Quality-Adjusted Life-Years, QALYs) sont un critère de jugement composite obtenu en pondérant le temps de survie par une valeur d'utilité reflétant les préférences accordées aux états de santé traversés par les patients. Les QALYs pourraient constituer un critère de jugement pertinent pour évaluer l'impact global d'un traitement dans une étude clinique. Toutefois, les méthodes historiques d'estimation des QALYs reposent sur des hypothèses contestables.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était de faciliter la prise en compte des préférences des patients dans les études cliniques en proposant une méthode originale d'estimation des QALYs. Dans un premier temps, nous avons étudié plusieurs modèles longitudinaux de prédiction de l'utilité dans le contexte de la transplantation rénale. Puis, nous avons utilisé le modèle le plus performant pour estimer l'impact de suspensions de l'activité de greffe rénale en temps de crise en termes de QALYs. Enfin, nous avons proposé une méthode d'estimation des QALYs s'appuyant sur la modélisation conjointe de valeurs d'utilité longitudinales et de temps de survie. Après avoir rapporté les bonnes performances de la méthode proposée, nous en avons illustré l'utilisation sur deux essais cliniques en oncologie.

**Title:** QALY estimation by joint modelling longitudinal utility values and survival time

**Keywords:** Joint modeling, Quality-Adjusted Life-Years, Medical decision-making, Health-related Quality of Life, Patient-reported outcomes

**Abstract:** In clinical studies, the primary endpoint is often a survival outcome that does not fully reflect patients' preferences. A moderate survival gain, if accompanied by a significant loss of quality of life, is not necessarily the preferred option. Quality-Adjusted Life-Years (QALYs) are a composite endpoint obtained by weighting survival time by a utility value reflecting individual preferences regarding the different health states experienced by patients. QALYs could therefore be a relevant endpoint for assessing the overall impact of a treatment in a clinical study. However, historical methods for estimating QALYs are based on questionable assumptions.

In this context, the objective of this PhD thesis was to facilitate the consideration of patient preferences in clinical studies by proposing an original method for estimating QALYs. First, we studied several longitudinal utility prediction models in the context of kidney transplantation. Then, we used the most effective model to estimate the impact of suspending kidney transplant activity in case of a crisis in terms of QALYs. Finally, we proposed a method for estimating QALYs based on the joint modeling of longitudinal utility values and survival time. After reporting the good performance of the proposed method, we illustrated its use in two clinical trials in oncology.