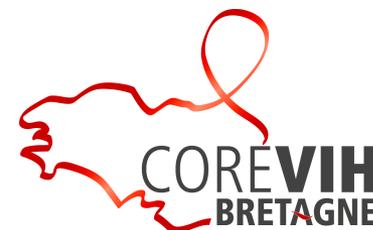




Lecture critique d'article ou comment briller en société sans en avoir trop l'air...

Réunion Inter-Corevih
Basse Normandie - Bretagne
Mont Saint-Michel
Février 2014
Jean-Marc Chapplain



Plan

- Actualité
- Dissection d' un article
- Questions

Actualité

Focus sur le « *snapshot* »

La genèse...

Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment



**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**June 2013
Clinical Antimicrobial**

**Janet Woodcock, M.D.,
Director, Center for Drug
Evaluation and Research**

Le credo

“Both FDA and the pharmaceutical industry are facing economic and scientific challenges in drug development. Industry is facing a “patent-cliff,” where many of the most profitable brand-name products will face generic competition for the first time. Although this generic competition will benefit consumers by bringing down the cost of these medicines, their manufacturers will lose large sources of profit. Industry must also navigate changing reimbursement rules and increasing expenses from clinical trials. Only a profitable industry can continue to fund the research and development necessary to find new cures.”

Janet Woodcock

- “Recent advances in two clinical trial designs—called non-inferiority and adaptive designs—have required FDA to conduct more complex reviews of clinical trial protocols and new marketing applications. Improving the scientific bases of these trial designs should add efficiency to the drug review process, encourage the development of novel products, and speed new therapies to patients.”

Janet Woodcock

Evolution de l' infection VIH

- Critère de jugement principal
 - Avant 1997 :
 - Mortalité ou évènement classant SIDA
 - 1997 :
 - Le contrôle de la charge virale
 - En procédure accélérée à S 24 :
« *Reasonably likely to produce long-term benefits* »
 - En renforçant le niveau de preuve à S 48
« *More convincingly related to long-term benefits* »
 - 13 molécules ont bénéficié d' une procédure accélérée depuis 1997, toutes ont confirmé l' efficacité à S48

La méthode

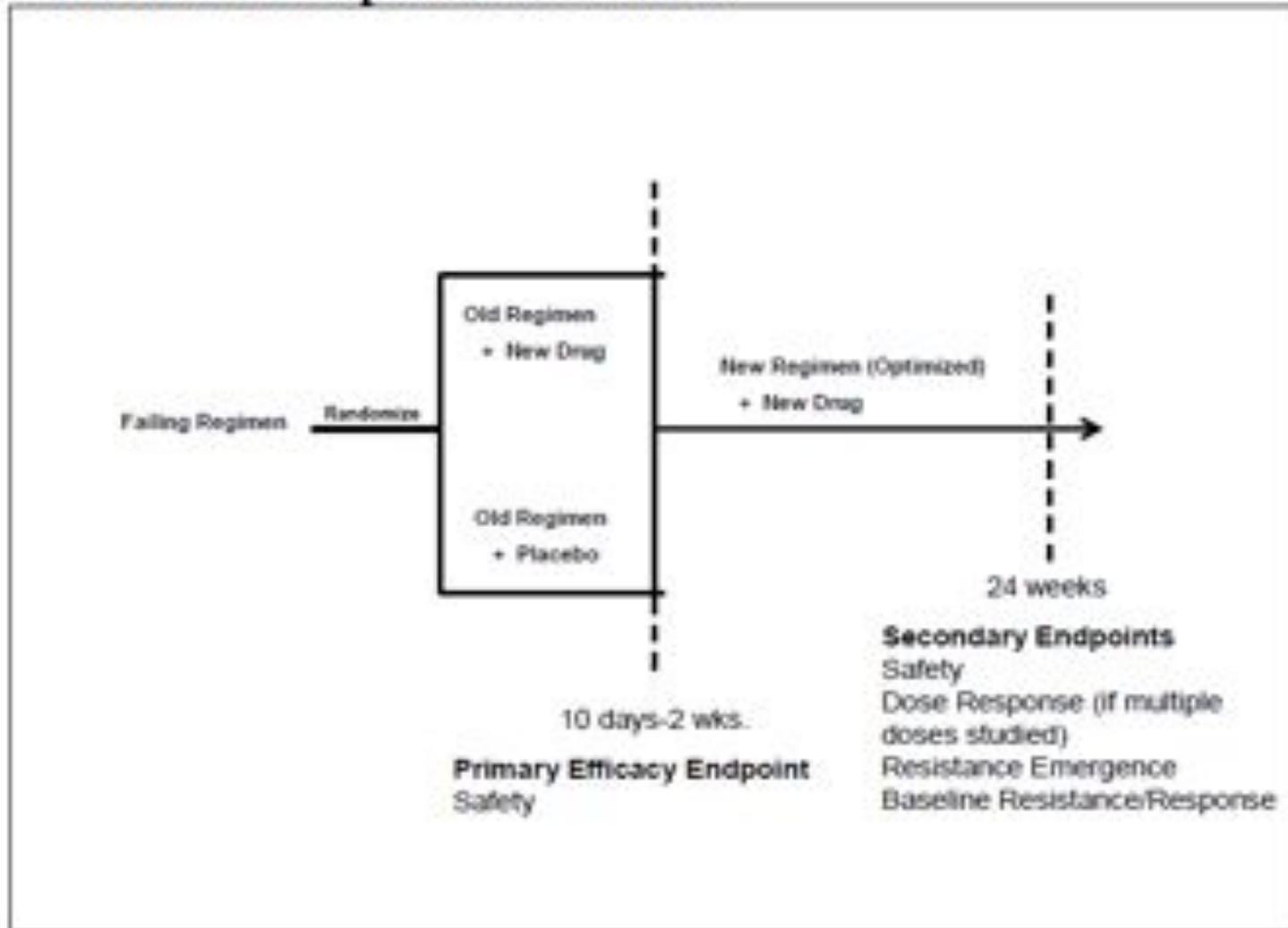
- Chez les patients naïfs
 - La réponse aux précédents traitements dépassent 80%, essai de supériorité beaucoup plus difficile à réaliser : trithérapie efficace versus quadrithérapie (incluant la nouvelle molécule)
 - Essai contrôlé, randomisé de non infériorité de durée minimale de 48 semaines

La méthode (cont.)

- Chez les patients pré-traités
 - Essai contrôlé, randomisé de non infériorité de durée minimale de 24 semaines
 - L'aveugle est recommandé (il y aurait plus d'arrêt de traitement dans un groupe contrôle)

Méthode (fin)

Figure 1: Schematic of Possible Trial Design in Heavily Antiretroviral-Experienced Patients



La charge virale comme marqueur de succès clinique

- Pour les patients naïfs:
 - Charge virale indétectable à 48 semaines (suivi à 96 semaines recommandé)
- Pour les pré-traités :
 - Idem
- Pour les « lourdement » pré-traités :
 - Chute de 0,5 log ARN VIH précoce (2 semaines)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 2, 2008

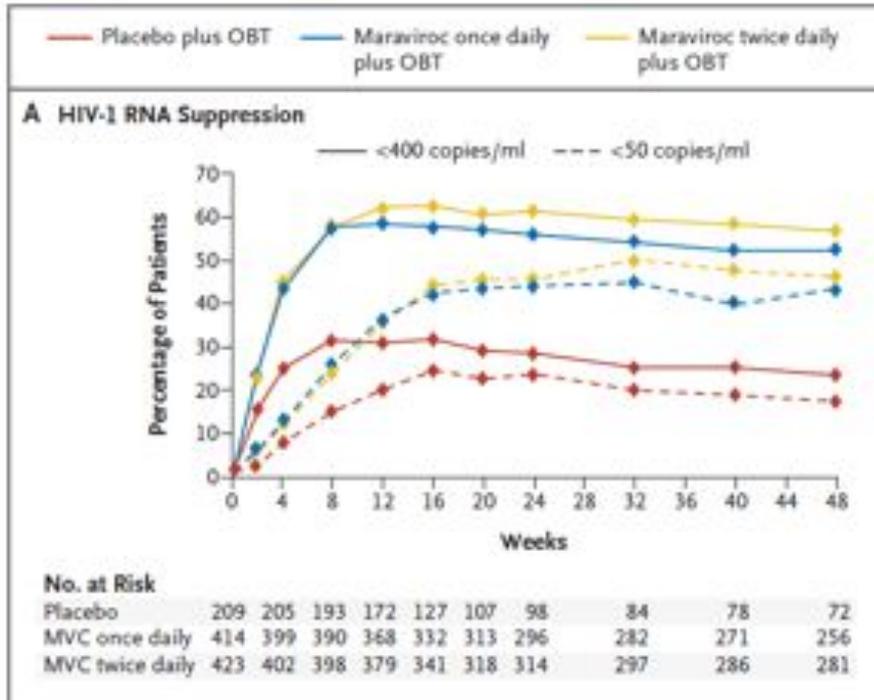
VOL. 359 NO. 14

Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection

Gulick et al.

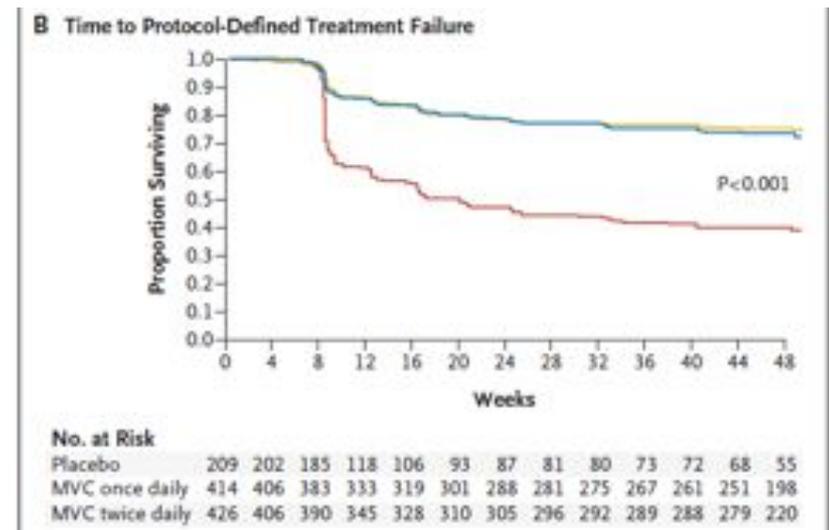
- Patients pré-traités : au moins une ligne de traitement
- Génotype et tropisme avant inclusion
- Randomisation 1:2:2

Résultats



Diminution à S 48 :

- 0,79 log dans le groupe placebo
- 1,68 log maraviroc (qd)
- 1,84 log maraviroc (bd)



Maraviroc : 42% à 47% < 50 copies/ml
 Placebo : 16% à 18%

Critères secondaires

- La moyenne de décroissance de la charge virale entre J0 et la fin de l'étude
- Evolution des CD4 au cours de l'étude

Comment mesurer l'efficacité?

- La mesure de la réponse virologique au cours du temps jusqu' à la fin de l' essai :
 - “*Time to loss of virologic response*” (TOLVR) : le patient doit présenter deux mesures consécutives de ARN VIH < 50 copies/ml et ne doit pas présenter un ARN VIH >50 copies/ml à deux reprises au cours de son suivi dans l' étude
 - Grandes discussions sur l' échappement virologique (« *virological failure* ») et une charge virale >50 copies/ml
 - Causes différentes : observance, arrêt transitoire de traitement ne mettant pas en cause l' efficacité (intrinsèque) de la molécule
- Pour les nouvelles molécules l' enjeu n' est pas la supériorité mais l' équivalence (la non infériorité) avec des critères secondaires plus favorables

Equivalence TOLVR et *Snapshot*

- Département statistique de la FDA :
- Objectif de simplifier l'évaluation du critère principal à 48 semaines
- 18 essais de développement d'une nouvelle molécule (8 046 patients)
 - TLOVR algorithme
 - et l'approche « *snapshot* » : utilise les données de la charge virale aux visites déterminantes (S 48) ou selon une période définie autour de cette visite (“*window period*”)
 - Ils retrouvent 61 % des patients en succès thérapeutique avec les deux méthodes
 - Recommandation est faite d'utiliser ce type d'évaluation à l'avenir pour les essais thérapeutiques

Conditions

- Essai randomisé
 - Les causes d'arrêt de traitement indépendant de la molécule se répartissent de façon équilibrée entre les deux groupes
- Essai de non infériorité/supériorité
 - C'est dans ces essais que l'approche a été validée

A comparison of the FDA TLOVR and FDA Snapshot algorithms based on studies evaluating once-daily vs. twice daily lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimens

R Qaqish¹, J van Wyk², MS King^{1*}

From Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Glasgow, UK, 7-11 November 2010

Table 1 Percent of subjects with HIV-1 RNA <50 copies/mL using FDA TLOVR and Snapshot algorithms

Week	Analysis Algorithm	Study 418		Study 730		Study 802	
		QD (n=115)	BID (n=75)	QD (n=333)	BID (n=331)	QD (n=300)	BID (n=299)
48	TLOVR	71%	65%	78%	77%	55%	52%
48	Snapshot	70%	64%	80%	78%	57%	54%
96	TLOVR	57%	55%	63%	64%	n/a	n/a
96	Snapshot	57%	55%	65%	69%	n/a	n/a

n/a not available, 48-week study

P>0.05 for all QD vs. BID comparisons within each study, analysis algorithm, and timepoint

Quelles implications?

- Définition : fenêtre d' évaluation
 - La moitié de la période entre deux visites
 - Plus le point d' évaluation principal est précoce plus la fenêtre peut être étroite
 - Hiérarchie virologique (sur les causes d' arrêt de traitement)

Visite	Fenêtre dans l' étude (jours)
S 24 (168 j)	126 - 209
S 48 (336 j)	294 - 377
S 96 (672 j)	630 - 713

Présentation des résultats

- A la période définie :
 - % de patient avec un ARN VIH < 50 copies/ml
 - % de patient avec un ARN VIH > 50 copies/ml
 - Absence données pendant la période
 - Arrêt de l' étude pour évènement indésirable ou décès
 - Arrêt de l' étude pour autres raisons
 - Données manquantes pendant la période

Implications (cont.)

- On a des données pendant la période :
 - On prend la mesure de la charge virale la plus récente dans la fenêtre de mesure (prédéfinie) chez un patient sous traitement de l'étude
 - Une mesure à J336 = 580 copies/ml et une à J350 = <50 copies/ml = succès
 - L'inverse = échec (plus rare)
- On a pas de données pendant la période:
 - On ne prend pas en compte les données du patient pour l'analyse (critère principal) selon les causes suivantes :
 - Si arrêt du traitement en dehors de la période pour effet indésirable (EI) alors que la charge virale est indétectable à l'arrêt = patient n'est pas compris dans l'analyse
 - Si arrêt du traitement pendant la période pour EI, on utilise la charge virale disponible à la date de la visite d'arrêt.

Implications (fin)

- On n'a pas de données dans la période
 - Arrêt pour autre raison:
 - Echappement virologique = analysé comme un échec
 - Souhait du patient (retrait de consentement):
 - S'il présente une CV indétectable, il est compté dans l'analyse « arrêt de traitement »
 - S'il présente une CV détectable, il est compté comme un échec
 - Perdu de vue : le patient n'est pas pris en compte
 - Données manquantes pendant la période (exclus de l'analyse du critère principal mais pas des critères secondaires)

En résumé...

- D' une étude en « *snapshot* », on doit retrouver le tableau suivant :

Tableau 2: snapshot analysis during the window period (S48)

	Drug A	Drug B
HIV RNA < 50 copies/mL	60%	50%
HIV RNA ≥ 50 copies/mL	20%	30%
No virologic data at Week 48 Reasons :		
Discontinued study/strudy drug due to AEI or Deaths	10%	8%
Discontinued study/strudy drug for other reasons	6%	6%
On study but missing data in window	4%	6%

Et nous alors?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection

Prévu pour fin mars

Pareil : on utilise l'approche « snapshot » mais on doit compléter l'analyse avec le TOLVR

Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1–Infected Patients: Week 48 Results

Joel E. Gallant,¹ Ellen Koenig,⁴ Jaime Andrade-Villanueva,⁵ Ploenchan Chetchotisakd,⁶ Edwin DeJesus,² Francisco Antunes,⁷ Keikawus Arastéh,⁸ Graeme Moyle,⁹ Giuliano Rizzardini,¹⁰ Jan Fehr,¹¹ Yapei Liu,³ Lijie Zhong,³ Christian Callebaut,³ Javier Szwarcberg,³ Martin S. Rhee,³ and Andrew K. Cheng³

Table 2. Virologic Outcome at Week 48 for the Intention-to-Treat Set, Using Food and Drug Administration Snapshot Analysis

Virologic Outcome	COBI (n = 344)	RTV (n = 348)
Virologic success (HIV-1 RNA load of <50 copies/mL) ^a	293 (85.2)	304 (87.4)
	Difference: -2.2% (95% CI: -7.4 to 3.0%) (P = 0.40)	
Virologic failure	20 (5.8)	14 (4.0)
HIV-1 RNA load ≥50 copies/mL	6 (1.7)	7 (2.0)
DC study drug because of lack of efficacy	1 (0.3)	0
DC study drug for other reasons ^b ; last available HIV-1 RNA load ≥50 copies/mL	13 (3.8)	7 (2.0)
No virologic data in week 48 window	31 (9.0)	30 (8.6)
DC study drug because of AEs or death	22 (6.4)	23 (6.6)
DC study drug for other reasons ^b ; last available HIV-1 RNA load < 50 copies/mL	9 (2.6)	7 (2.0)
Missing data during window but on study drug	0	0

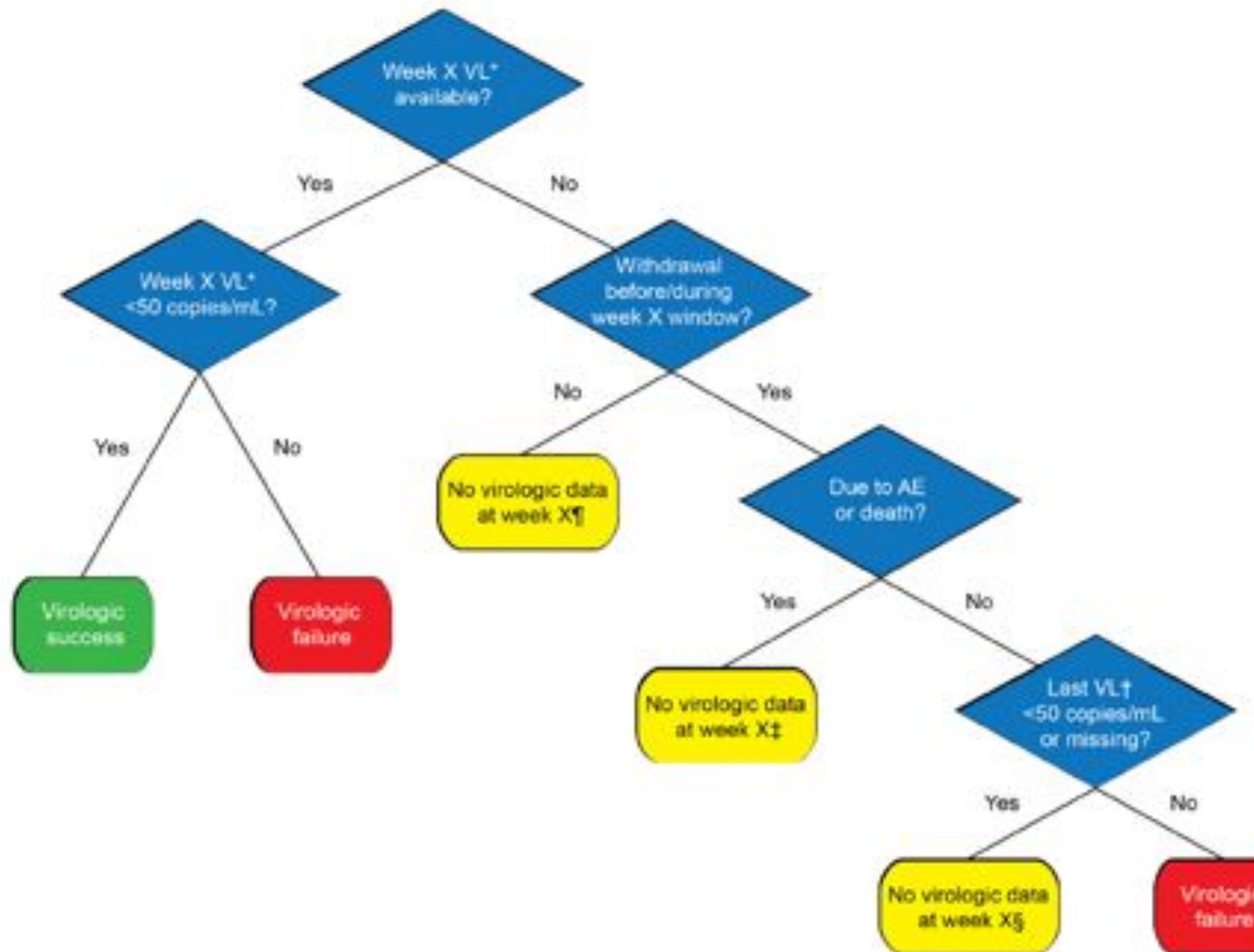
ORIGINAL ARTICLE

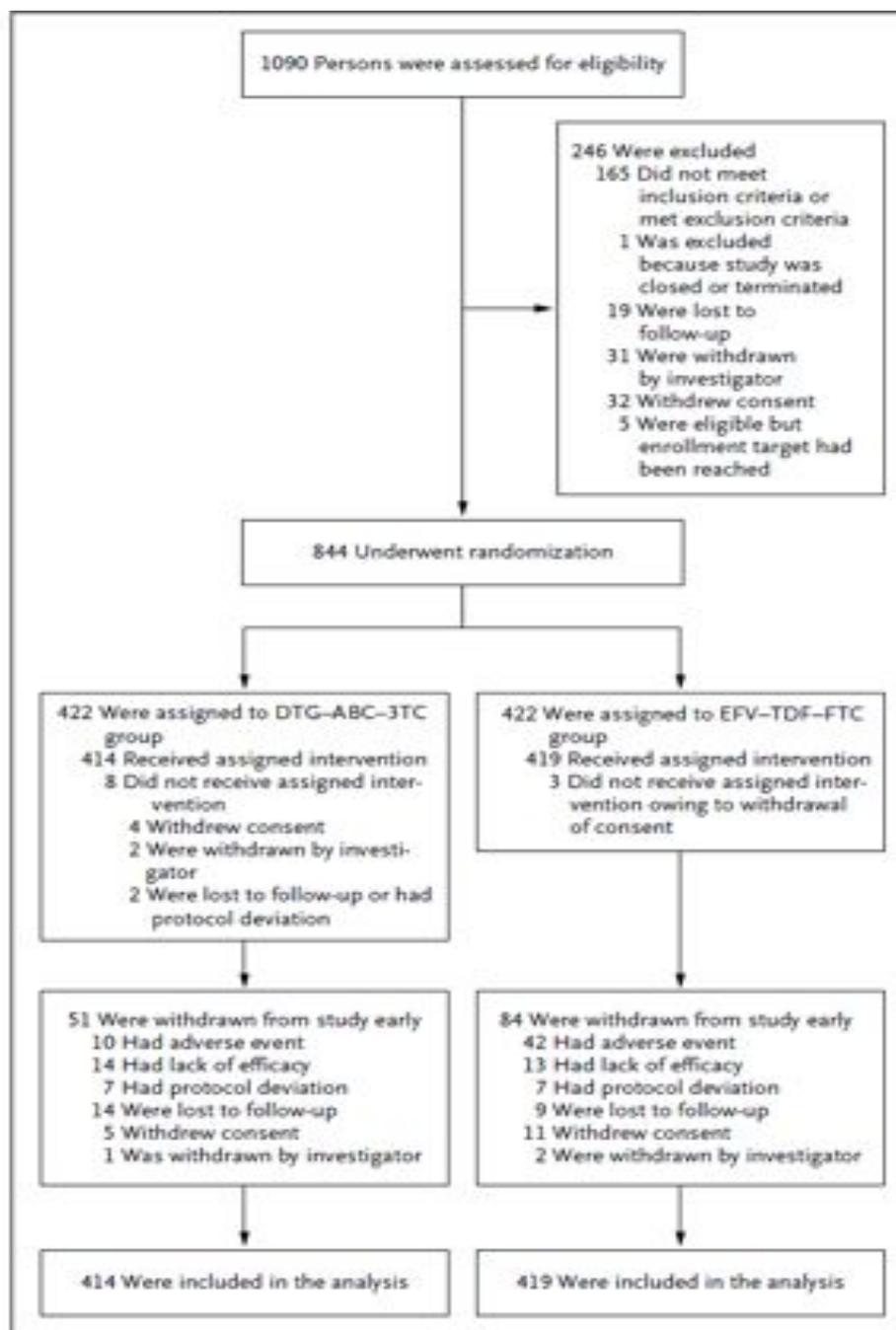
Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection

Sharon L. Walmsley, M.D., Antonio Antela, M.D., Ph.D., Nathan Clumeck, M.D.,
Dan Duiculescu, M.D., Andrea Eberhard, M.D., Felix Gutiérrez, M.D.,
Laurent Hocqueloux, M.D., Franco Maggiolo, M.D., Uriel Sandkovsky, M.D.,
Catherine Granier, D.E.S.S., Keith Pappa, Pharm.D., Brian Wynne, M.D.,
Sherene Min, M.D., and Garrett Nichols, M.D., for the SINGLE Investigators*

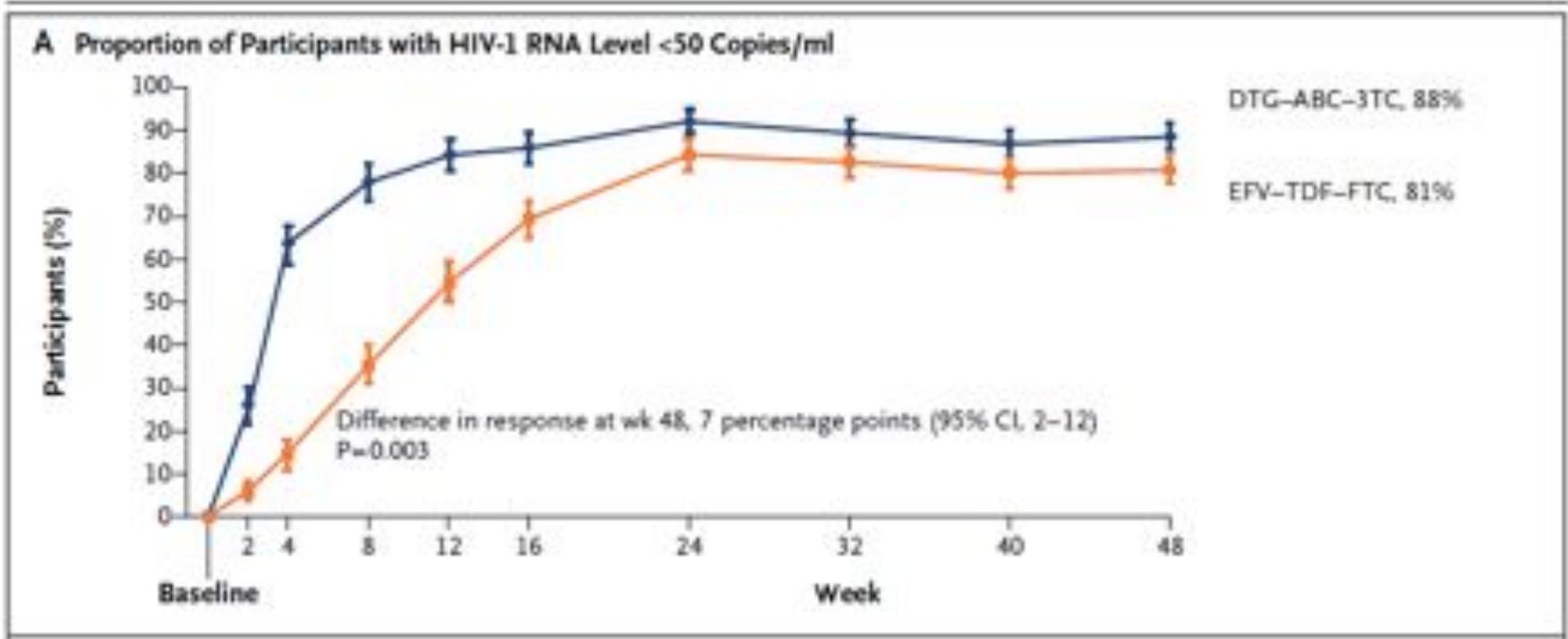
Etude Single

- « Le sponsor, ViiV Health care, a participé à la rédaction du protocole, au recueil des données, à leurs analyses et interprétations... »
- Etude randomisée, en double aveugle
- Comparant la non infériorité :
 - DTG-ABC-3TC versus EFV-TDF-FTC
 - Analyse en « *snapshot* » : période: 42 à 54 semaines





Résultats



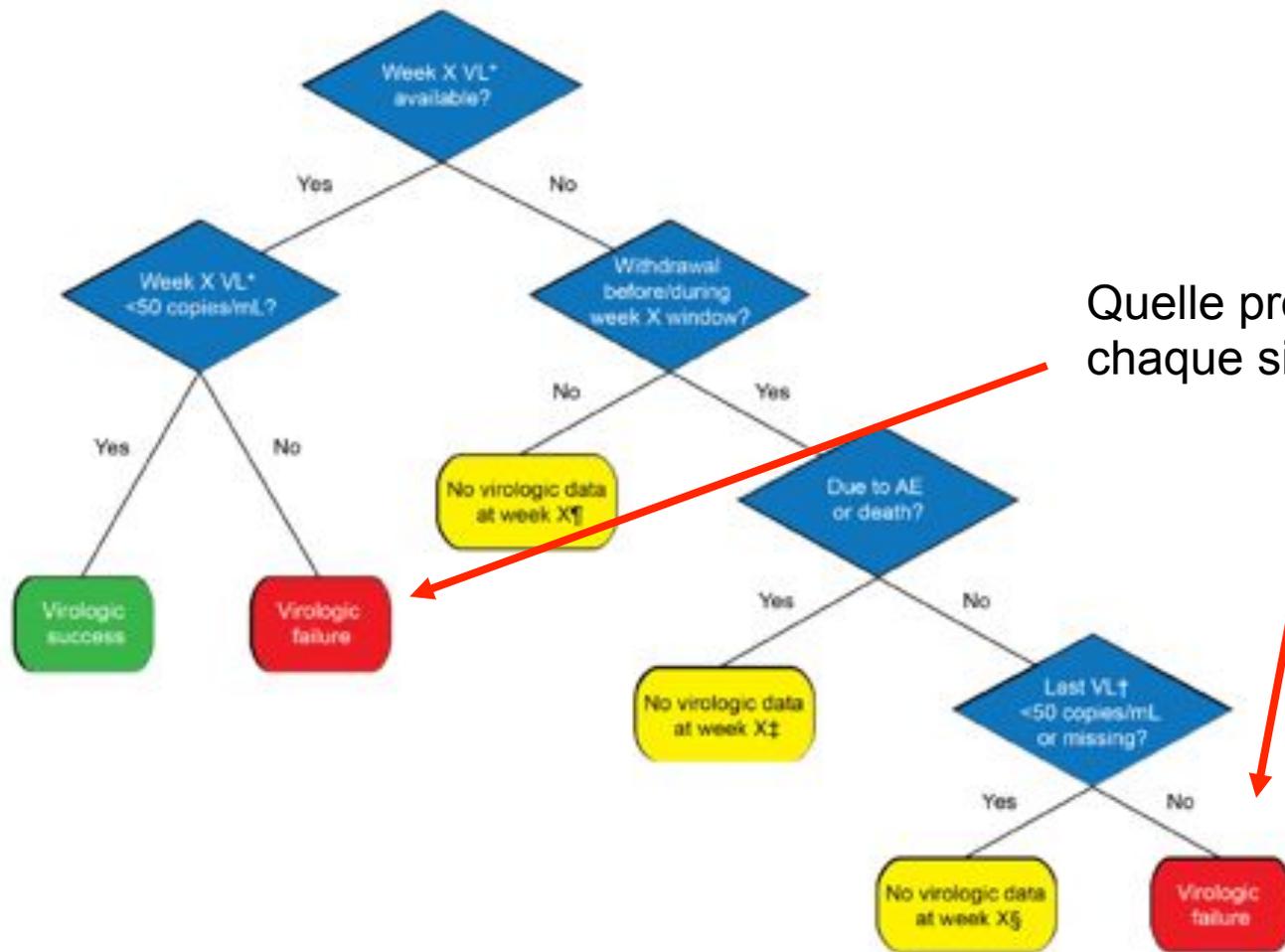
A priori : 414 patients dans le bras DTG
419 dans le bras EFV, en fait non !

Table 1. Selected Adverse Events and Laboratory Abnormalities That Developed during Treatment.*

Event	Dolutegravir and Abacavir-Lamivudine (N=414)	Efavirenz-Tenofovir DF-Emtricitabine (N=419)
	<i>no. of participants (%)</i>	
Adverse event leading to discontinuation of study drug†	10 (2)	42 (10)

Discussion

- On peut penser que les patients qui arrêtent un traitement pour un effet indésirable ont plus de risque de présenter une charge virale détectable à la visite de suivi?
- En revanche il n'y a aucun moyen dans l'article de retrouver la distribution des patients considérés en échec pendant la période



Quelle proportion dans chaque situation?

En cas de traitement moins bien toléré, quid de l'observance?
La différence concernant 26 patients en succès

Conclusion

- On peut raisonnablement faire confiance à la qualité des études menées avant mise sur le marché, ça va vite et c' est tant mieux
- Attention aux publications dont la présentation est toujours avantageuse
- Importance des essais de phase IV et de la recherche épidémiologique
 - Notamment la pharmacovigilance !

Questions ?

- Vous préparez une omelette pour votre belle-mère qui présente de multiples risques cardio-vasculaires, vous avez le choix entre le beurre doux, le beurre salé ou de l'huile d'olive?
 1. Vous regardez vite fait les résultats d'un essai de non infériorité sur ces trois produits ?
 2. Vous vous attachez à trouver une étude qui utilise un critère de jugement clinique (la mortalité)?
 3. Vous vous attachez à trouver une étude qui utilise un critère de jugement biologique (le taux de cholestérol)?
 4. Vous tirez votre choix au sort?

Questions ?

- Vous préparez une omelette pour votre belle-mère qui présente de multiples risques cardio-vasculaires, vous avez le choix entre le beurre doux, le beurre salé ou de l'huile d'olive?
 1. Vous regardez vite fait les résultats d'un essai de non infériorité sur ces trois produits ?
 2. Vous vous attachez à trouver une étude qui utilise un critère de jugement clinique (la mortalité)?
 3. Vous vous attachez à trouver une étude qui utilise un critère de jugement biologique (le taux de cholestérol)?
 4. Vous tirez votre choix au sort?

Questions (suite)

- Au cours d'une présentation d'une étude comparant deux molécules dans un essai contrôlé randomisé de non infériorité, l'analyse du critère principal de jugement montre que la molécule A donne 20% de guérison de plus que la molécule B.
 1. Il ne s'agit plus de non infériorité mais d'équivalence
 2. Tu n'as rien compris, c'est de la supériorité
 3. Bouge pas j'appelle Yves Poinsignon
 4. Le traitement A est non inférieur au traitement B

Questions (suite)

- Au cours d'une présentation d'une étude comparant deux molécules dans un essai contrôlé randomisé de non infériorité, l'analyse du critère principal de jugement montre que la molécule A donne 20% de guérison de plus que la molécule B.
 1. Il ne s'agit plus de non infériorité mais d'équivalence
 2. Tu n'as rien compris, c'est de la supériorité
 3. Bouge pas j'appelle Yves Poinsignon
 4. Le traitement A est non inférieur au traitement B

Question (fin)

- Concernant l'analyse en « *snapshot* »

Vous pensez :

1. Que c'est impossible à ressortir pendant une conversation, même entre collègues
2. Qu'il n'y a pas d'obstacle méthodologique à sa généralisation
3. Qu'il permet une accélération de la mise sur le marché de nouvelle molécule
4. Qu'il peut concerner les critères de jugements secondaires

Question (fin)

- Concernant l'analyse en « *snapshot* »

Vous pensez :

1. Que c'est impossible à ressortir pendant une conversation, même entre collègues
2. Qu'il n'y a pas d'obstacle méthodologique à sa généralisation
3. Qu'il permet une accélération de la mise sur le marché de nouvelle molécule
4. Qu'il peut concerner les critères de jugement secondaires