

---

# Exemples essais thérapeutiques

---

Marguerite Guiguet

INSERM U720

[mguiguet@ccde.chups.jussieu.fr](mailto:mguiguet@ccde.chups.jussieu.fr)

# Essai de non-infériorité - Castle

- ❑ Pts naifs (n=883)
- ❑ ATZ vs LPV
- ❑ hyp. 70% réponse virologique (CV<50)
- ❑ marge de non-infériorité : 10%

	Atazanavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Atazanavir-lopinavir
CVR, NC=F*	343/440 (78%)	338/443 (76%)	1.7% (-3.8 to 7.1)
CVR, NC=M	343/398 (86%)	338/379 (89%)	-2.9% (-7.5 to 1.6)
TLOVR	343/440 (78%)	337/443 (76%)	1.9% (-3.6 to 7.4)
VR-OC	335/399 (84%)	333/382 (87%)	-3.5% (-8.7 to 1.8)

Data are number of responders/number assessable (%) or difference estimate (95% CI). Difference estimates are stratified by qualifying HIV RNA and region. CVR=confirmed virological response. NC=F=non-completer equals failure. NC=M=non-completer equals missing. TLOVR=time to loss of virological response. VR-OC=virological response-observed cases. \*Primary analysis.

Table 2: Proportions of patients with HIV RNA below 50 copies per mL at week 48

---

# Essais non-infériorité et VIH

- **marge non-infériorité**
  - la plus grande différence cliniquement acceptable
    - si réponse 50-90%, marge 10-12%
    - ex. p= 80% :  $\Delta 12\%$  n=234;  $\Delta 10\%$  n=337;  $\Delta 5\%$  n=1345
- **analyse ITT, PP**
  - ITT biais vers l'absence de différence
    - PP doit aussi conclure à non-infériorité
- **Critère principal**
  - simple : critère virologique
  - composite : critère virologique + arrêt trt toxicité + autre arrêt
- **Si non-conclusion de non-infériorité :**
  - nouveau trt n'est pas alternative au trt ref.

---

# Essai de supériorité - SMART

- ❑ pts avec CD4>350 (n=5472)
  - surtout prétraités
  - trt discontinu vs continu (ref)
- ❑ Critère I :
  - survenue événement/décès
  - Critères II : décès, evt cardiov., renal, hepaticque
- ❑ réduction 17%
  - calcul nombre de sujets : 6000
- ❑ interim
  - ITT

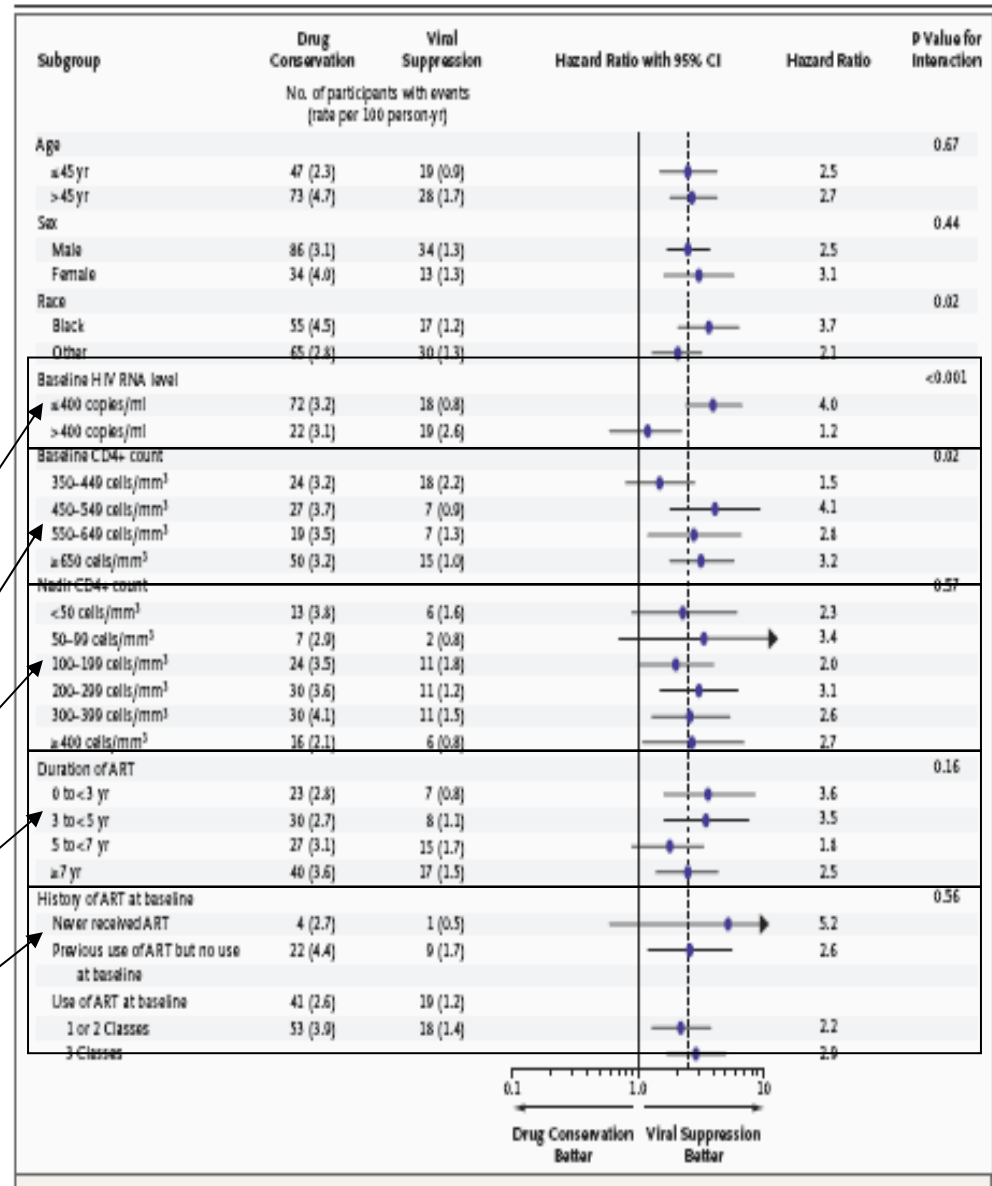
# SMART

- Critère I :

- HR= 2.6 (1.9-3.7), p<.001

- Analyses par sous groupes

- age, sexe, race
- CV baseline
- CD4 baseline
- Nadir CD4
- Durée ART
- Trt baseline



---

## SMART-randomized, observational, prospective study

- ❑ Pts naïfs (n=249) ou en arrêt trt à inclusion (n=228)
  - N=477 (228 trt discontinu + 249 trt continu-ref)
- ❑ Critère I (OD/décès) HR=3.5 (1.3-9.6)
  - ❑ ART naïve HR=5.3 (p=0.13)
  - ❑ Off ART HR=2.7 (p=0.09) [ interaction, p=0.63]
- ❑ Critère II :
  - Serious non-AIDS + NA cancer, HR= 7.0 (1.6-31.4)
    - ❑ ART naïve HR=5.1 (p=0.15)
    - ❑ Off ART HR=8.4 (p=0.04) [ interaction, p=0.76]
- Methods/ statistical analysis « Because the subgroup and the serious non-AIDS outcomes considered in this report were not prespecified, we recommend cautious interpretation of P values »

---

# Essai de supériorité – ACTG 5142

- ❑ pts naifs (n=757)
  - 2NRTI + EFV vs 2NRTI+LPV vs EFV+LPV
- ❑ Critère I : durée avant
  - échec virologique
  - échec trt (échec v./ arrêt trt)
  - Critères II : toxicité
- ❑ - 56% échec virologique
  - 52% échec trt
- ❑ 3 comparaisons et interim
  - ITT

---

# ACTG 5142

- durée avant échec virologique
    - 2NRTI+EFV vs 2NRTI+LPV: HR=0.6 (0.4-0.9), p=.006
    - 2NRTI+EFV vs LPV+EFV: HR=0.9 (0.6 -1.2), p=.49
    - 2NRTI+LPV vs LPV+EFV: HR=1.3 (0.9-1.8), p=.13
  - durée avant échec traitement
    - pas de différence entre les bras
      - 2NRTI+EFV vs 2NRTI+LPV, p=.03
  - augmentation CD4 entre J0 et W96
    - 2NRTI+LPV vs 2NRTI+EFV, p=.01
    - LPV+EFV vs 2NRTI+EFV, p=.01
-

---

# Essai incluant les 2 designs (ACTG A5095)

**JAMA**<sup>®</sup>

Online article and related content  
current as of September 29, 2008.

Three- vs Four-Drug Antiretroviral Regimens for the  
Initial Treatment of HIV-1 Infection: A Randomized  
Controlled Trial

Roy M. Gulick; Heather J. Ribbaudo; Cecilia M. Shikuma; et al.

JAMA. 2008;298(7):769-781 (doi:10.1001/jama.298.7.769)

- essai randomisé,  
double aveugle
  - pts naifs
  - suivi 2 ans
  - critères d'efficacité,  
toxicité, résistance...
  - analyse ITT
- 3 groupes de traitement
    - G1: 2NRTI + Efavirenz
    - G2: 3NRTI
    - G3: 3NRTI + Efavirenz
-

---

# Evaluer à la fois non-infériorité et supériorité

- Bras référence (2NRTI + EFV)
  - non-infériorité du bras 3NRTI
    - bénéfices potentiels, simplicité
    - réponse virologique ne doit pas être pire
  - supériorité du bras (3NRTI+EFV)
    - inclusion d'un ARV supplémentaire, cout et toxicité potentielle
-

# Hypothèses et calcul du nb de sujets

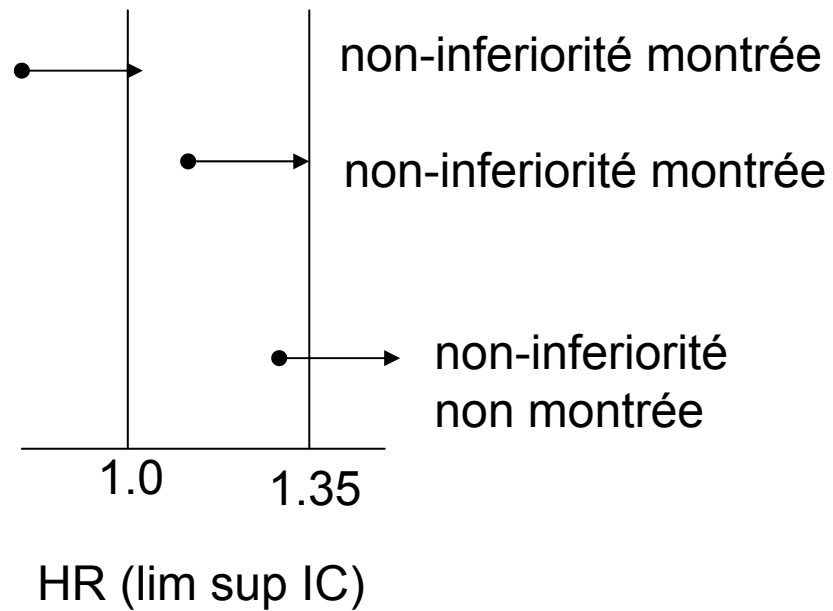
- Critère I : durée avant échec virologique  
(2 CV>200 après 16 sem.)
- Non-infériorité G1 /G2
  - pr(échec w96)=38% (standard), pr<48% (G2)
  - 86% puissance, limite sup IC95% HR<1.35
- Supériorité G3 vs G1/G2
  - pr(échec)=38% (standard), pr=28% (G3)
  - 80% puissance, HR=0.7
  - 2 comparaisons, alpha 2.5%
- ajustement pour interim, 375 patients / bras

---

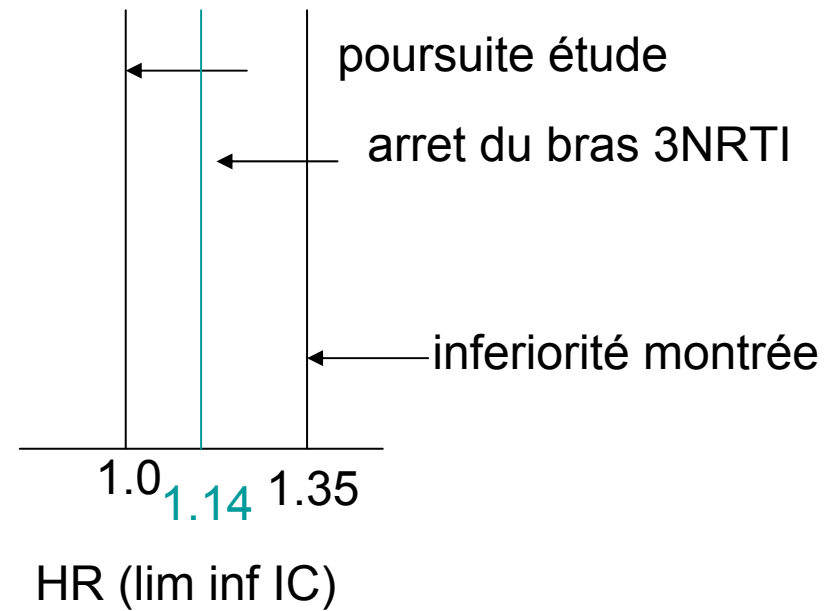
# Analyse interimaire et règles d'arrets

- déclarer la non-infériorité si
    - lim sup 99.9%  $HR < 1.35$
  
  - déclarer que la non-infériorité ne pourra pas être montrée si
    - lim inf 95%  $HR > 1.14$
-

■ Non-infériorité



■ Intérim



---

# Efficacité virologique

- Comparaison (2NRTI+EFV) vs (3NRTI)
    - interim : lim inf 95% HR >1.14; p=0.003
    - 3NRTI inférieur à (2NRTI+EFV)
    - arrêt du bras 3NRTI
  
  - Comparaison (2NRTI+EFV) vs (3NRTI+EFV)
    - HR = 0.95 (95% CI : 0.69- 1.33; p=.73)
    - pas de différence significative entre les 2 bras
-

---

# Discussion sur le protocole

*Design issues in initial HIV-treatment trials: focus on ACTG A5095*

*HJ Ribaldo et al., Antiviral Therapy 2006, 11:751-60*

- décision sur la définition du critère I
    - critère virologique ou critère composite
      - analyse ITT
      - non-inferiorité et critère composite :  
risque lorsque missing=failure d'un biais vers la (fausse)  
conclusion de non-infériorité
  - décision sur les règles d'arrêt
    - règle conservative pour comparaison supériorité
    - règle moins conservative pour non-infériorité
      - réponse plus rapide
-

# LPV monothérapie vs trithérapie

## Monark

- pts naïfs
- pilot, safety
  - Hyp. 80% réponse viro.
  - IC 95% (71-89%)
  - n=83 (LPV); 53 (LPV/NRTI)
- ITT: LVP vs LPV+NRTI
  - 64% (53-74); 75% (62-86), p=0.19  
difference -11.6% (-27;+0.04)
  - OT : 80% vs 98%, p=.02

## OK-04

- pts contrôlés sous LPV+NRTI
- Non-infériorité
  - Hyp. 10% échec trt
  - $\pi$  80%, 95%delta <12%
  - n=100/bras
- ITT- LVP vs LPV+NRTI
  - différence -4% (-11.8; +3.4)
  - % cv<50: 85% vs 90%

---

# Essai OK 04 – non infériorité ?

- Critère I : échec thérapeutique, composite
  - confirmed CV>500
  - PDV
  - arret traitement
  - changement traitement autre que reintroduction NRTI
- Classification des missing
  - missing=failure favorise l'égalisation des bras
  - analyses sensibilité
    - worst-case

# Essais de simplification

	Switch=	Failure	Switch	included
% CV<50	LPV	LPV/NRTI	LPV	LPV/NRTI
Monark (n=134)	67	75	71	75
M03-613 (n=155)	50	61	63	61
OK-04 (n=200)	77	78	87	78
Kalmo (n=60)	80	86	83	86

A Hill, B Hirschel, C Katlama; AIDS; 22:777-779

---

# Conclusion

- design non-infériorité /supériorité
    - importance des hypothèses initiales
      - marge de non-infériorité
    - choix des critères
      - critères secondaires
  - analyse
    - ITT / OT
    - tests multiples, interim, arrêt précoce
    - sous-groupes
-

---

# Références

- JM Molina, et al. Lancet 2008; 372:646-55
  - A. Hill, C Sabin. AIDS 2008; 22:913-921
  - Smart. NEJM 2006; 355:2283-2296
  - SMART JID 2008; 197:1133-1144
  - SA Riddler et la NEJM 2008; 358:2095-2106
  - RM Gulick et al. JAMA 2006; 296:769-781
  - RM Gulick et al. NEJM 2004; 350:1850-1861
  - HJ Ribaldo et al. Antiviral Therapy 2006; 11:751-760
  - JF Delfraissy et al. AIDS 2008; 22:385-393
  - F Pulido et al; AIDS 2008, 22:F1-F9
  - Richert L, et al. AIDS 2008, 22 (6) 996-7
  - A Hill, B Hirschel, C Katlama; AIDS; 22:777-779
-

---

# Epidémiologie

- Réponse binaire
    - événement oui/non
  - Survie
    - temps avant la survenue de l'événement
  - Comparaison entre 2 groupes
    - Estimation ponctuelle
    - Intervalle de confiance
-

# Réponse binaire

- Incidence / fréquence de la réponse

- Groupe 1 :  $A/A+C$
- Groupe 2 :  $B/B+D$

- Estimation risque absolu

- $RA = (A/A+C) - (B/B+D)$

- Estimation risque relatif

- $RR = (A/A+C) / (B/B+D)$

- Odds Ratio

- $OR = \frac{(A/A+C)/(1-(A/A+C))}{(B/B+D)/(1-(B/B+D))}$

	groupe	
	1	2
réponse		
Oui	A	B
Non	C	D
	A+C	B+D

- $OR = (A*D)/(C*B)$
- Etude cas-témoin

---

# Réponse binaire II

- Analyse stratifiée
    - 2 groupes x 1 covariable (ex age)
    - estimation RR dans chaque strate covariable
      - homogénéité / interaction ?
      - estimation globale ajustant sur la covariable
    - Ex. Risque NHL associé au trt IL2 (E. Fontas)
      - RR=0.40 (0.16-0.95)
      - Ajustement sur CD4, RR=0.46 (0.15-1.38)
-

---

# Réponse binaire III

- Analyse multivariée – modélisation
    - régression logistique
      - $\Pr(\text{reponse}=1 / X_1, X_2, \dots) = 1 / (1 + \exp(-(a + \mathbf{bX})))$
      - $\text{logit}(P) = \ln(P/1-P)$
      - Estimation OR associé à  $X_1$  ajusté pour les autres covariables du modèle
        - $\text{OR}(X_1=1 \text{ vs } X_1=0\text{-référence}) = \exp(b_1)$
    - Ex. Risque NHL associé au trt IL2 (E. Fontas)
      - $\text{RR} = 0.40 (0.16-0.95)$
      - ajustement sur CD4,  $\text{RR} = 0.46 (0.15-1.38)$
      - ajustement sur sexe, age, période, CD4, CV, sida
        - $\text{RR} = 0.64 (0.25-1.65)$
-

---

# Analyse de survie

- Etude du temps avant la survenue événement
  - Censure
    - événement n'a pas été observé à la date t
      - analyse adaptée lorsqu'il y a des perdus de vue
  - Courbes de survie
    - estimation survie - Kaplan-Meier
      - $S(t_0)=1$
      - $S(t_1)= S(t_0)* (1-(d_1/N_0))$
      - $S(t_2)=S(t_0)*S(t_1)* (1-(d_2/N_1))$
    - « hazard » instantané par unité de temps :  $h(t)$ 
      - risque evt survienne au temps t / survécu jusqu'à t
-

# Analyse de survie II

- Comparaison globale des courbes de survie

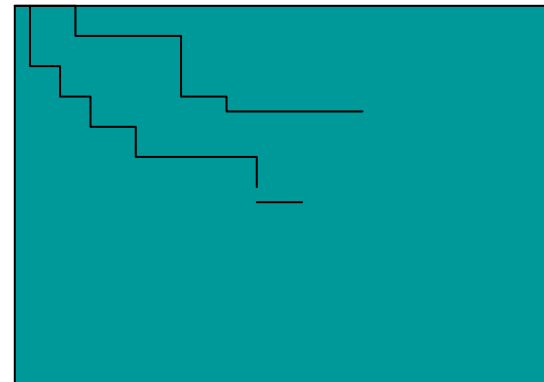
- Test Log-rank
- statistique LR suit  $\chi^2$

- Corrélation entre groupe et survie : hazard ratio

- modèle de Cox à « hazards » proportionnels

- HR pour l'effet groupe

SMART : HR=2.6 (1.9-3.7)



- HR ajusté sur covariables ajusté CD4/CV, HR=1.5 (1.0-2.1)