



Des données des essais cliniques aux données de vraie vie : des différences à prendre en compte

Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Nantes

Pr François Raffi

- Déclaration de lien d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation : consultant ou membre d'un conseil scientifique, intervenant/conférencier, prise en charge congrès, investigateur principal étude clinique :

Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD

Exemple des inhibiteurs d'intégrase

- Efficacité
- Emergence de résistance
- Tolérance
- Populations particulières
 - Aging/co-morbidités
 - Grossesse
 - BK
 - Co-infection VHC

ACTG 5257: TDF/FTC + [ATV + RTV vs DRV + RTV vs RAL] en 1ère ligne de traitement ARV

Critère principal (S96)

Echec virologique

- Les 3 schémas équivalents pour le délai de survenue de l'EV

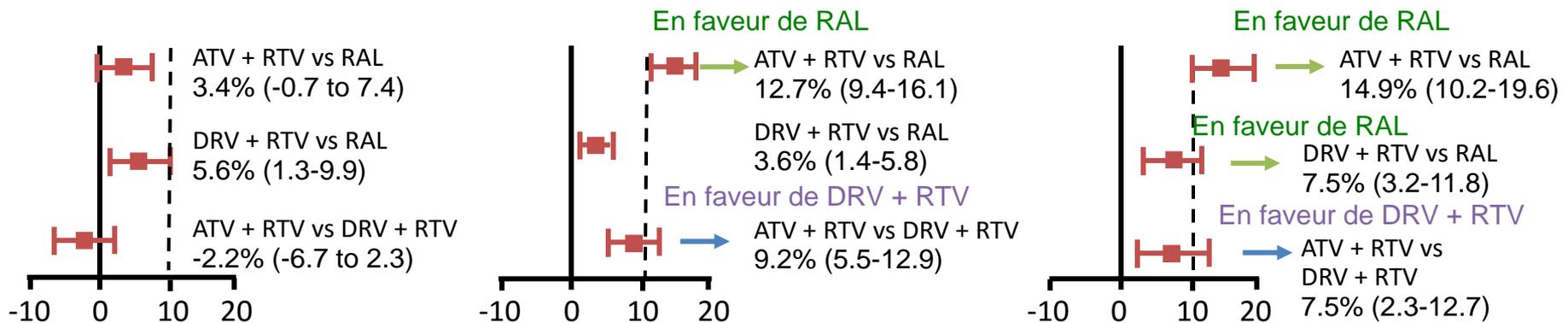
Echec de tolérance

- Significativement plus d'échec du traitement avec ATV + RTV vs RAL or DRV + RTV
 - En large partie en raison de la fréquence élevée hyperbilirubinémie

Critère composite

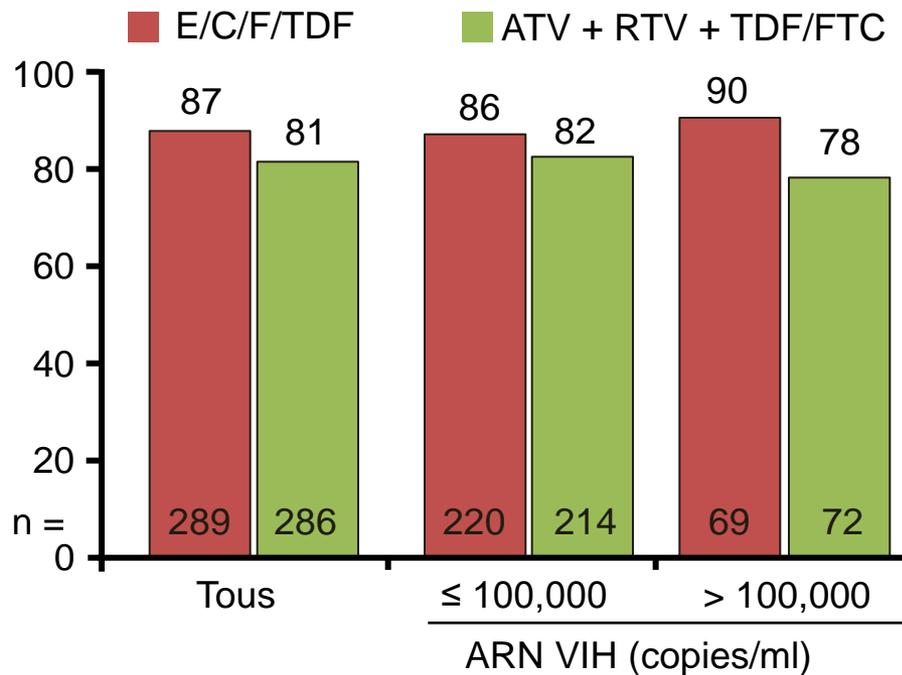
- Combinant efficacité et tolérance,
 - RAL > à chacun des 2 IP/r
 - DRV + RTV > ATV + RTV

Différence à S96 – incidence cumulée (IC 97.5%)



WAVES: E/C/F/TDF > ATV + RTV + TDF/FTC

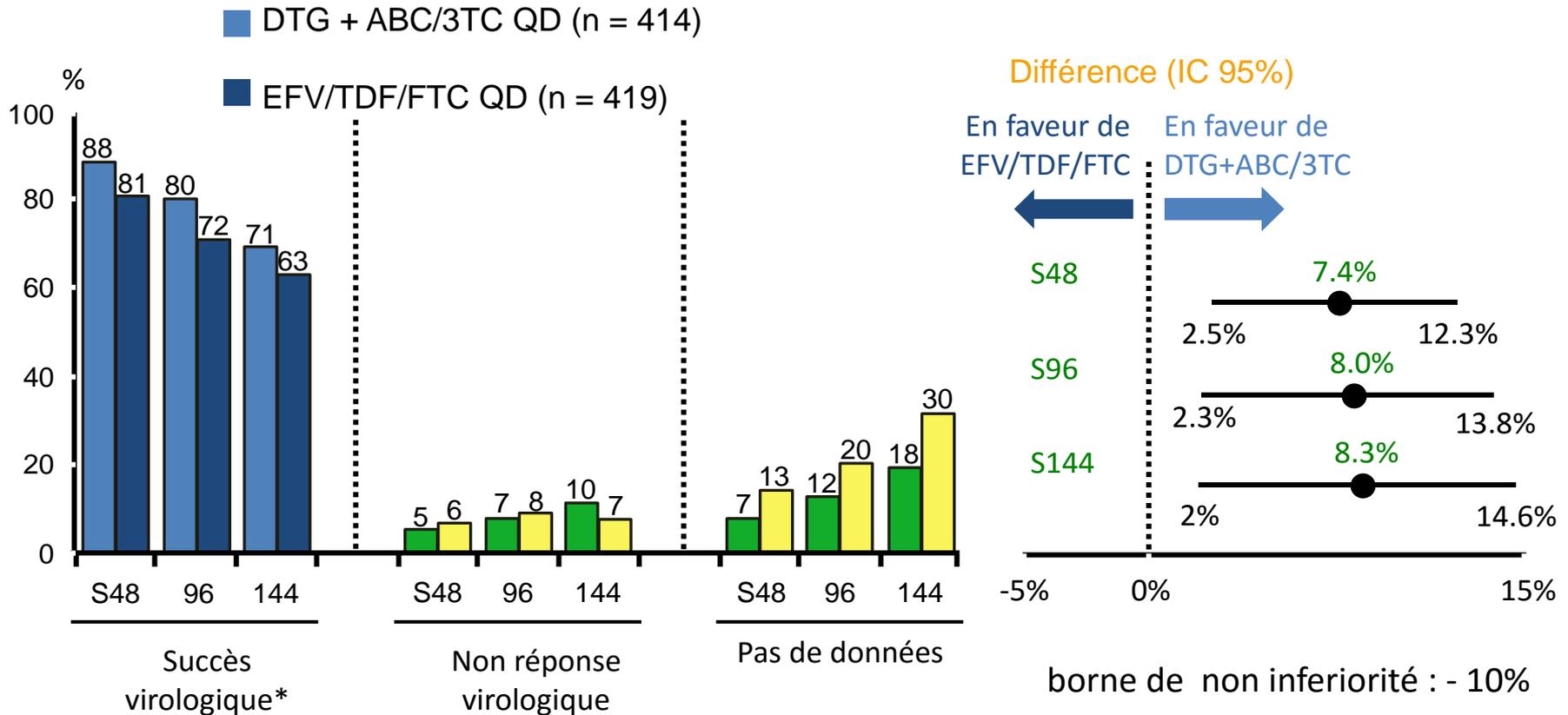
ARN VIH < 50 c/ml à S48 (%)



- E/C/F/TDF > ATV + RTV + TDF/FTC
 - Différence globale : 6.5% (IC 95% : 0.4%-12.6%)
- Plus faible taux d'arrêt pour EI avec E/C/F/TDF vs ATV + RTV + TDF/FTC (2.4% vs 7.0%)
- Pas de différence significative pour modification DFGe, DMO, lipides
 - Sauf cholestérol total (augmentation plus importante avec E/C/F/TDF)

Emergence de résistance	E/C/F/TDF (n = 289)	ATV+RTV + TDF/FTC (n = 286)
Population pour analyse	19	21
Emergence de mutations R	0	3

SINGLE: DTG + ABC/3TC > EFV/TDF/FTC

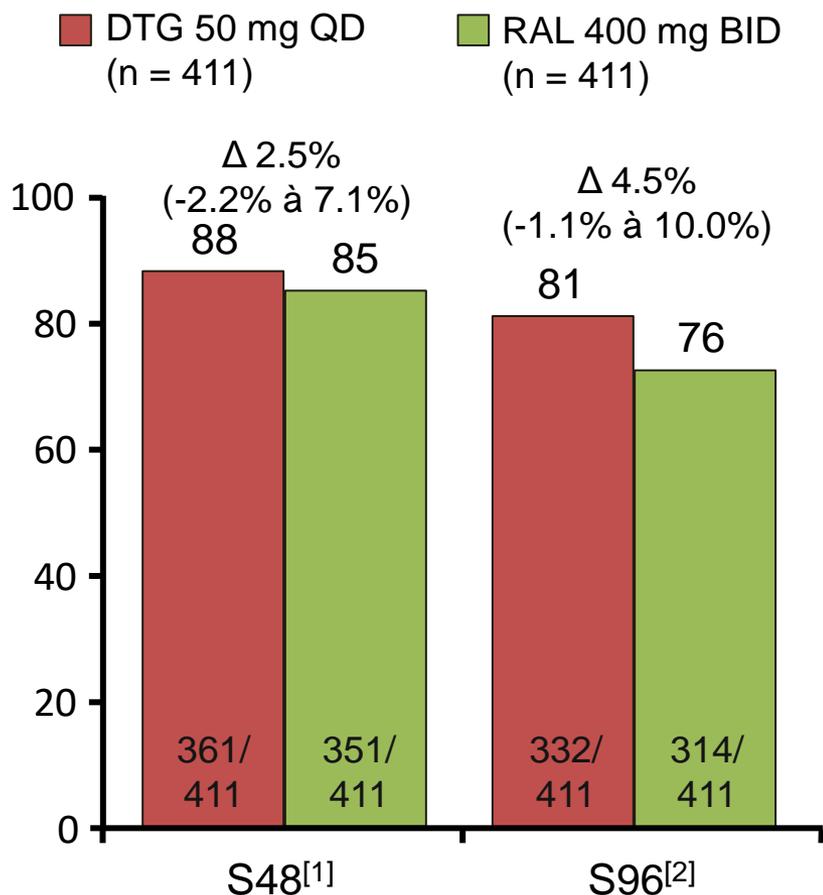


*ARN VIH < 50 copies/ml (ITT, Snapshot)

- Emergence de résistance en cas d'échec virologique: 0/39 (DTG) vs 7/33 (EFV)

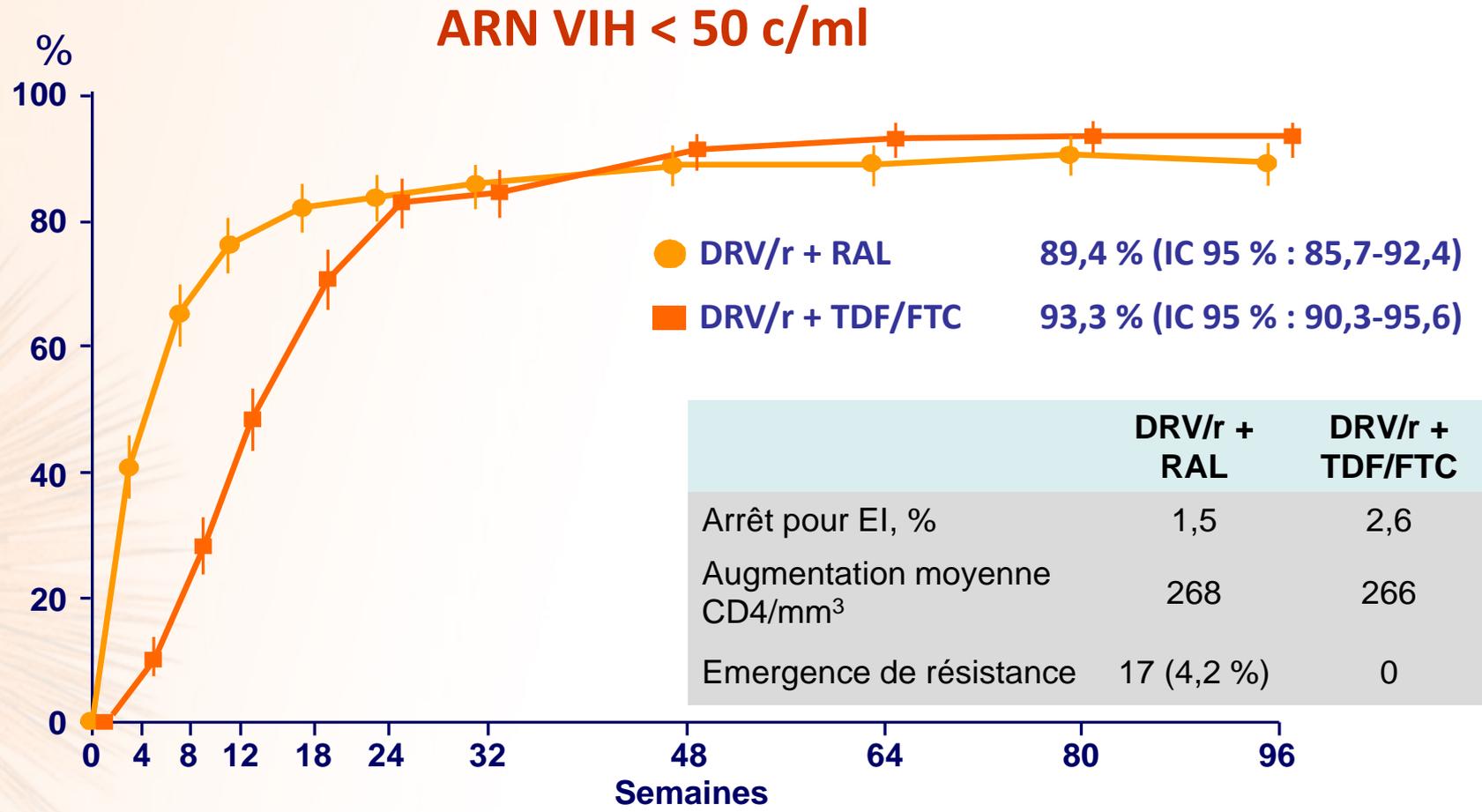
SPRING-2: DTG + INTIs non inférieur à RAL + 2 INTIs

AN VIH < 50 copies/ml (%)



Résultats à S96 ^{2]}	DTG + INTIs	RAL + INTIs
Arrêt pour EI, %	2	2
Non réponse virologique, %	5	10
Augmentation moyenne CD4/mm ³	276	264
Emergence de résistance aux II	0	1

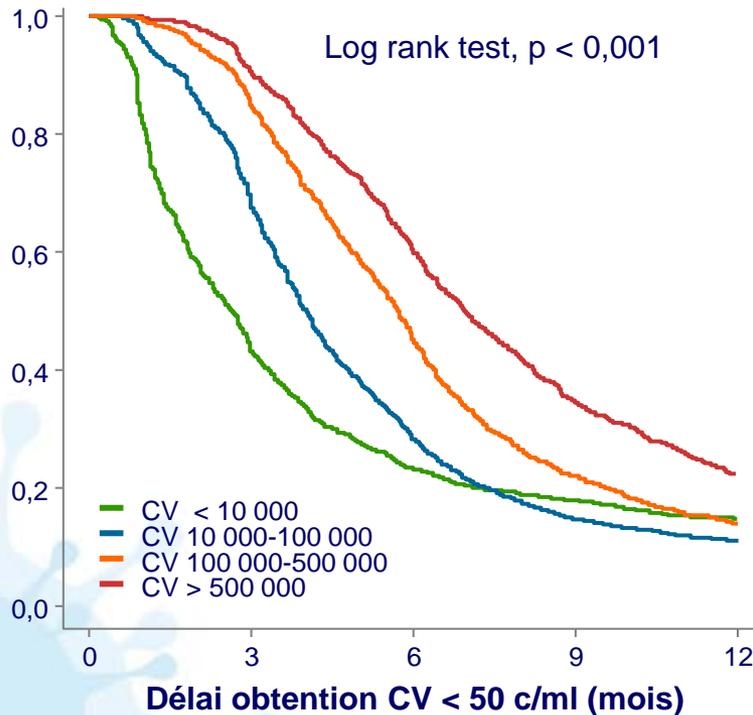
NEAT 001/ANRS 143 : DRV/r + RAL vs DRV/r + TDF/FTC



Délai obtention d'une charge virale indétectable sous 1^{ère} ligne de traitement ARV : étude SPEED

- Cohorte Dat'AIDS : 8 351 patients débutant cART entre 1/1/2007 et 31/12/2013, par 2 INTI + INNTI (n = 1 989), ou IP/r (n = 5 250) ou RAL (n = 353)

Délai obtention CV < 50 c/ml selon la CV initiale



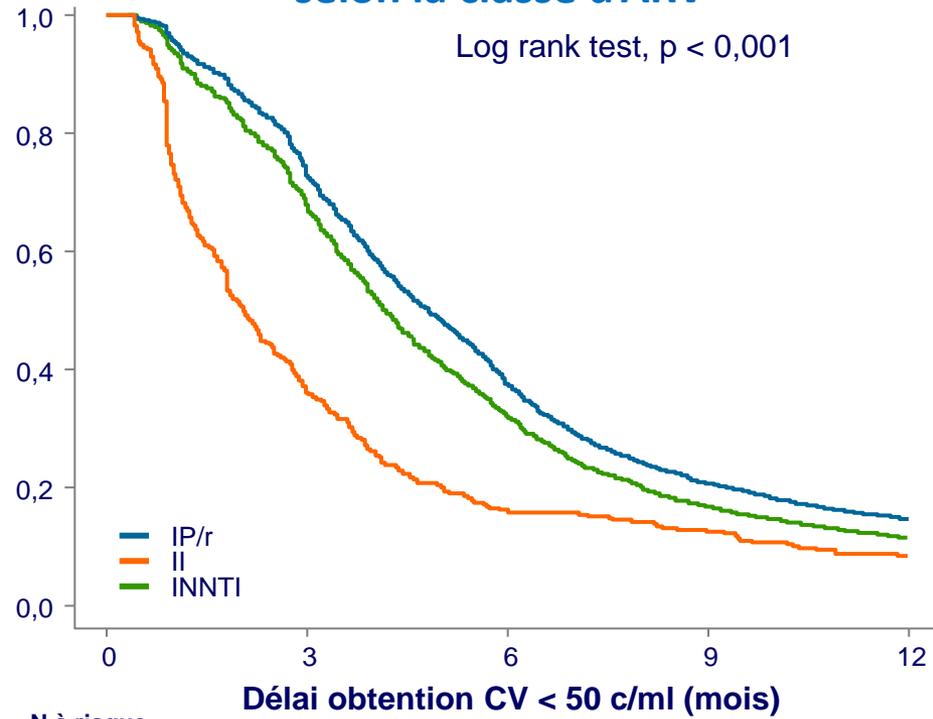
— CV < 10 000
— CV 10 000-100 000
— CV 100 000-500 000
— CV > 500 000

Délai obtention CV < 50 c/ml (mois)

N à risque

	0	3	6	9	12
CV < 10 000	1 704	700	366	272	213
CV 10 000-100 000	3 431	2 259	914	458	317
CV 100 000-500 000	2 277	1 854	953	442	264
CV > 500 000	939	810	524	290	178

Délai obtention CV < 50 c/ml selon la classe d'ARV



— IP/r
— II
— INNTI

Délai obtention CV < 50 c/ml (mois)

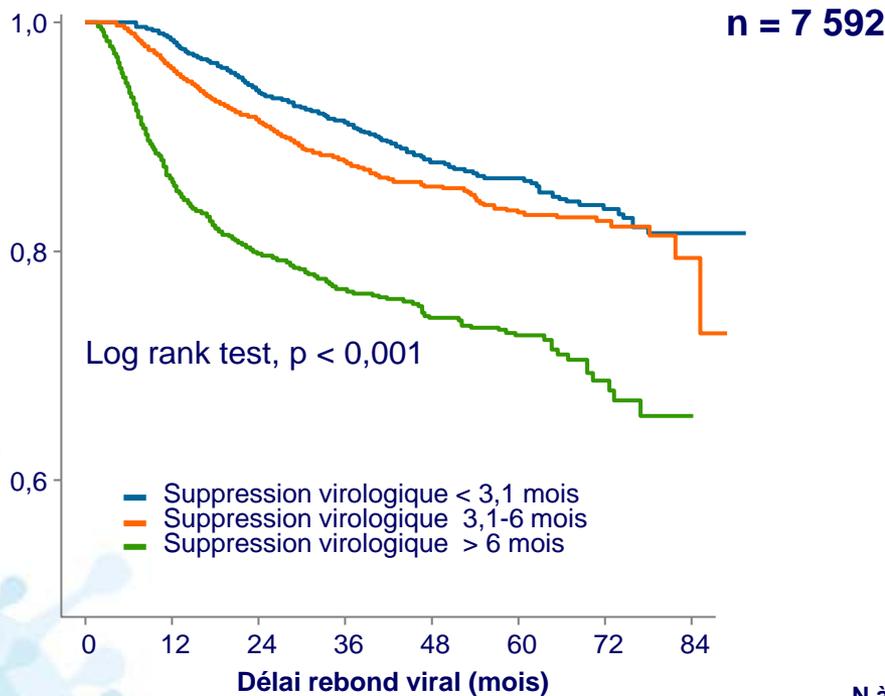
N à risque

	0	3	6	9	12
IP/r	5 258	4 088	2 049	1 086	729
II	377	131	57	42	26
INNTI	2 146	1 404	651	334	217

Délai obtention d'une charge virale indétectable sous 1^{ère} ligne de traitement ARV : étude SPEED

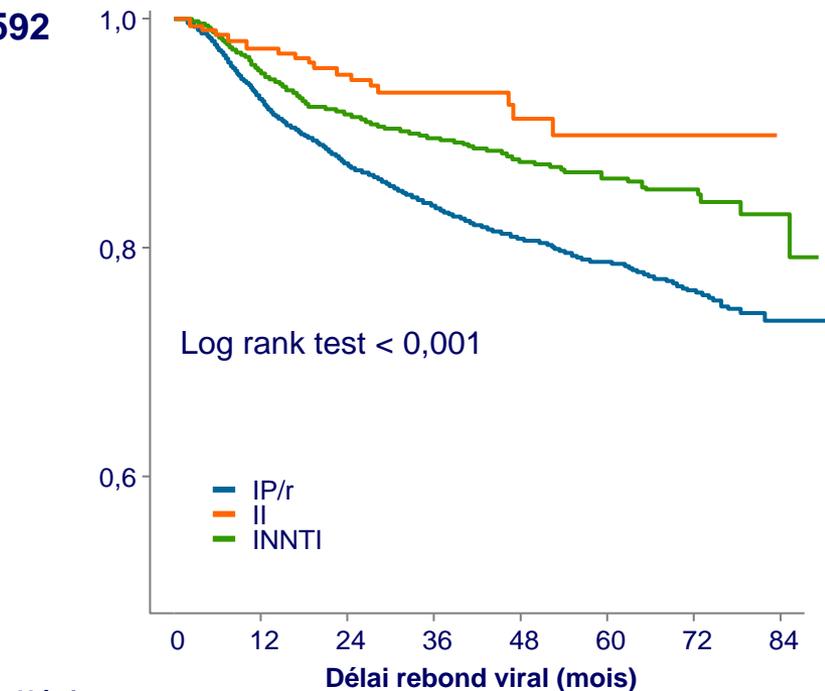
- Suivi médian : 41,2 mois ; 990 (13,0 %) patients ont un rebond viral (CV > 50 c/ml x 2)

Délai de survenue du rebond viral selon le délai de suppression virologique (Kaplan-Meier)



N à risque	0	12	24	36	48	60	72	84
Suppression < 3,1 mois	2 454	2 096	1 663	1 227	841	547	274	70
Suppression 3,1-6 mois	2 772	2 219	1 669	1 167	780	444	197	24
Suppression > 6 mois	2 366	1 599	1 110	759	460	255	88	

Délai de survenue du rebond viral selon la classe du 3^{ème} agent (Kaplan-Meier)

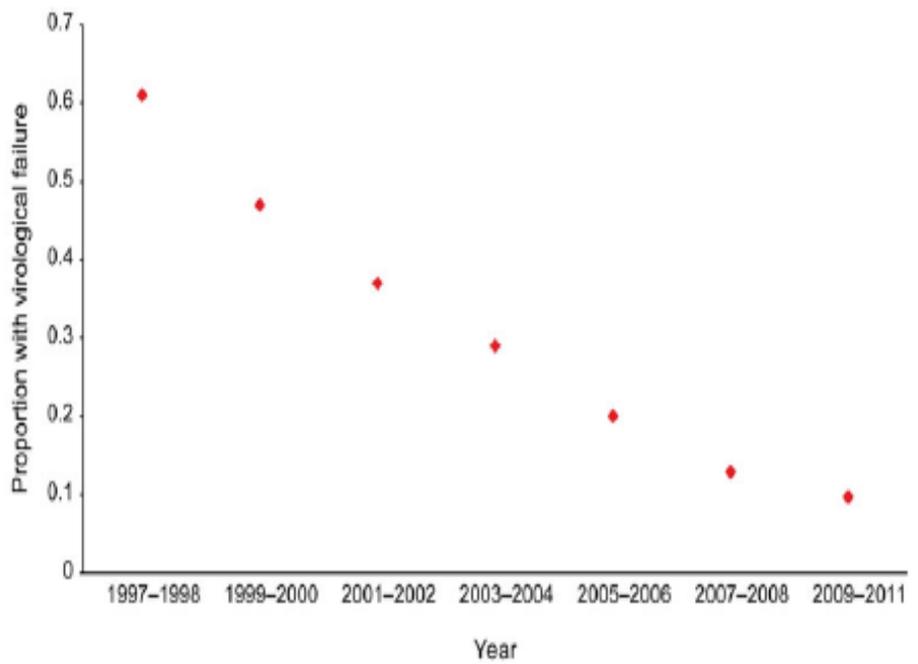


N à risque	0	12	24	36	48	60	72	84
IP/r	5 250	4 010	2 966	2 072	1 380	868	396	61
II	353	264	190	134	74	26	2	
INNTI	1 989	1 640	1 286	947	627	352	161	33

Significant Reduction in HIV Virologic Failure During a 15-Year Period in a Setting With Free Healthcare Access

Constance Delaugerre,^{1,2,3,a} Jade Ghosn,^{4,5,a} Jean-Marc Lacombe,^{6,7} Gilles Pialoux,⁸ Lise Cuzin,⁹ Odile Launay,¹⁰ Amélie Menard,¹¹ Pierre de Truchis,¹² and Dominique Costagliola^{6,7}; for the FHDH-ANRS C04^b

% with at least 1 VF among patients having received cART for ≥ 6 months. VF = 2 consecutive HIV-RNA >500 c/mL ≥ 6 months after treatment initiation



pVL median copies/mL [IQR]	7032 [1750-33 927]	5600 [1586-27 094]	5469 [1480-27 600]	5500 [1470-30 100]	4269 [1190-23 990]	3274 [1022-20 801]	2536 [910-19 936]
----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------------

Risk of virologic failure according to 1st-line ART regimen

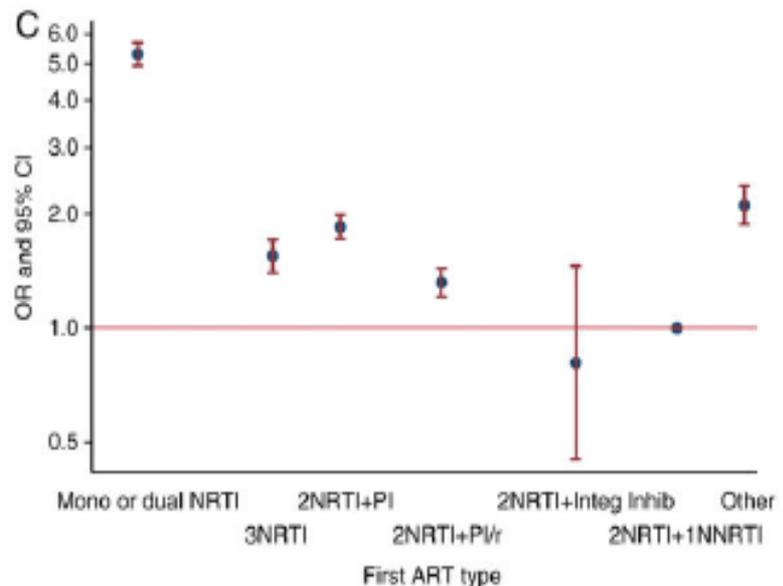


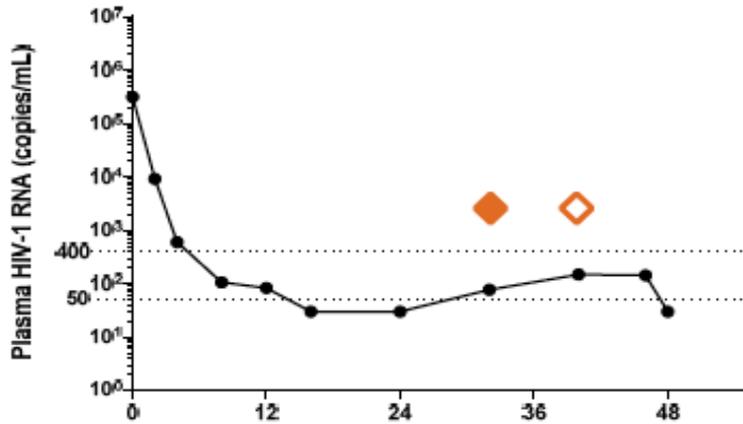
Table 3. Resistance development in INSTI clinical trials.

INSTI	Clinical Trial	Treatment Group	Resistance Analysis Population; n (%) ^a	Emergent INSTI Resistance; n (%)	Emergent Other Resistance; n (%)	Reference
RAL	STARTMRK	RAL (BID) + FTC/TDF	9 (3.2%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	[29]
		EFV + FTC/TDF	7 (2.5%)	na	3 (1.1%)	
	QDMRK	RAL (QD) + FTC/TDF	30 (7.9%)	9 (2.4%)	20 (5.2%)	[30]
	RAL (BID) + FTC/TDF	16 (4.1%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)		
EVG	GS-US-236-0102	EVG/COBI/FTC/TDF	14 (4.0%)	7 (2.0%)	8 (2.3%)	[31]
		EFV/FTC/TDF	17 (4.8%)	na	8 (2.3%)	
	GS-US-236-0103	EVG/COBI/FTC/TDF	12 (3.4%)	4 (1.1%)	4 (1.1%)	[32]
	ATV + RTV + FTC/TDF	8 (2.3%)	0	0		
DTG	SPRING-2	DTG + [FTC/TDF or ABC/3TC]	20 (4.9%)	0	0	[33]
		RAL + [FTC/TDF or ABC/3TC]	28 (6.8%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	
	SINGLE	DTG + ABC/3TC	18 (4.3%)	0	0	[34]
		EFV/FTC/TDF	17 (4.1%)	na	4 (1.0%)	
	FLAMINGO	DTG + [FTC/TDF or ABC/3TC]	2 (0.8%)	0	0	[35]
	DRV + RTV + [FTC/TDF or ABC/3TC]	2 (0.8%)	0	0		

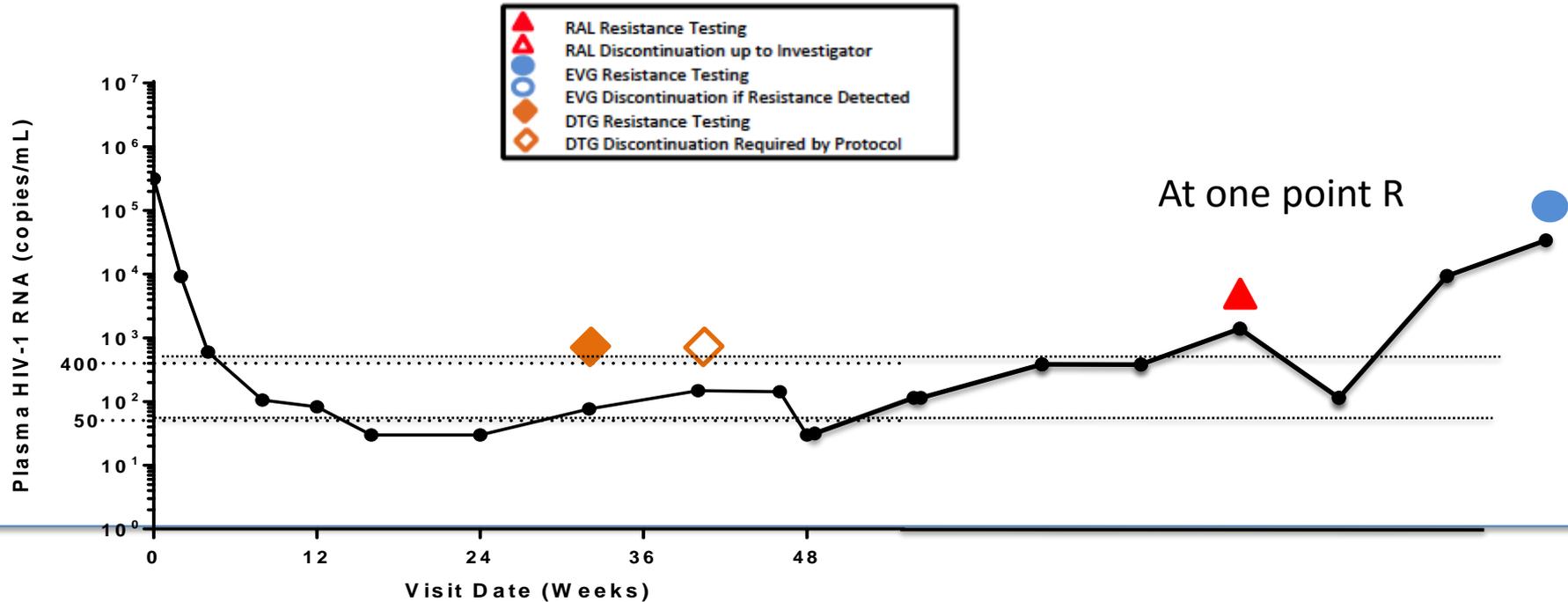
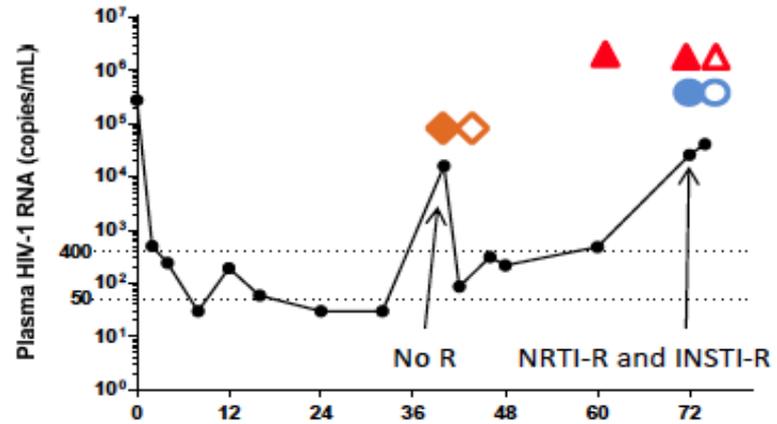
RAL = raltegravir; EVG = elvitegravir; DTG = dolutegravir; na = not applicable; ^a % is the n divided by the number of treated patients.

Comparaison analyse résistance selon profil virologique aux différentes visites de suivi des essais de phase 3 des INSTI

Case 5: Virologic Rebound with Low-Level Viremia



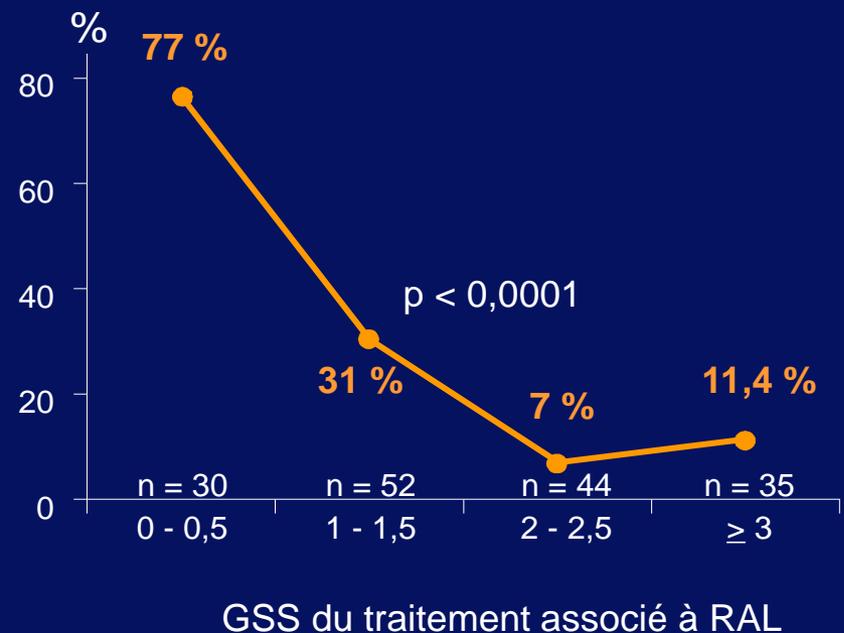
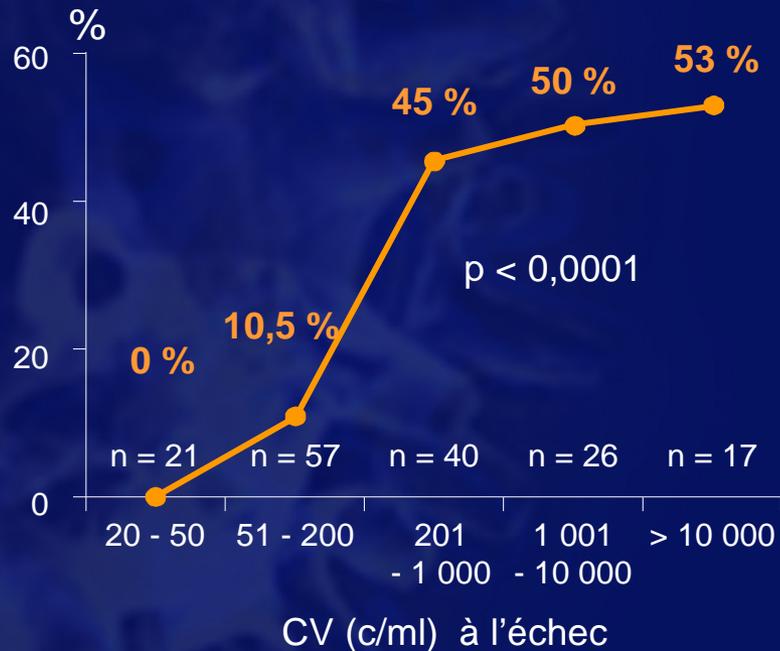
Case 6: Virologic Rebound with Persistent Low-Level Viremia



Facteurs associés à la résistance à RAL

- Etude chez 161 patients en échec sous RAL

Proportion de patients avec une mutation de résistance majeure (codons 143 ,148, 155) à RAL à l'échec virologique en fonction de la CV à l'échec et du GSS



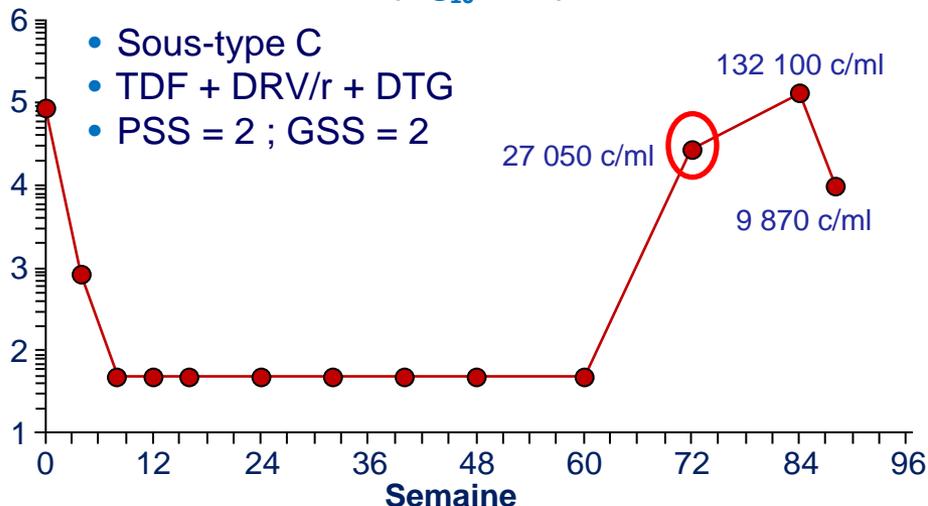


...de VIH 2015

Essai SAILING : émergence résistance sous DTG

Patient 1

CV (log₁₀ c/ml)

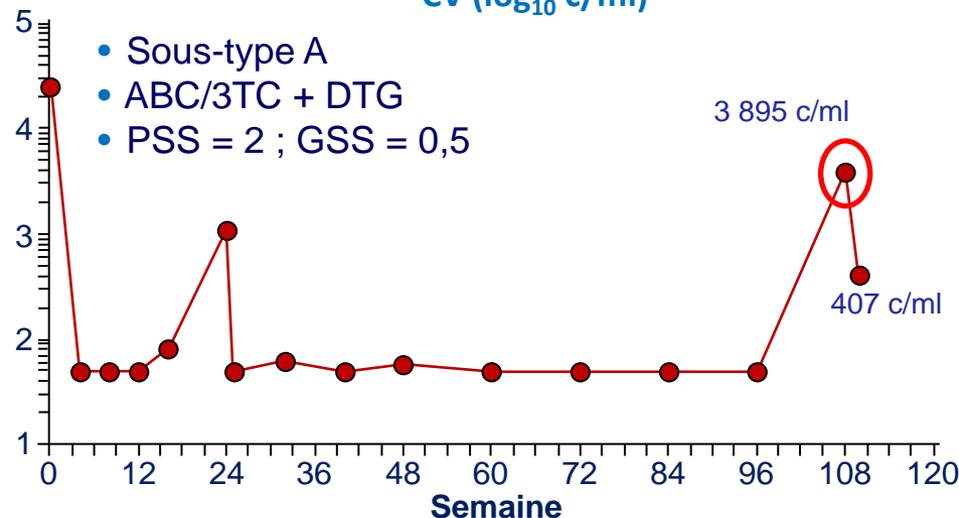


C_{24h} DTG (ng/ml) : S4 = 1 780, S48 = 1 230

	J0	S72
CV (c/ml)	84 313	27 050
Mutation intégrase	WT	I60L, T97A, N155H
DTG Fold Change	0,66	2,4
RAL Fold Change	0,52	113
Capacité répliquative (% virus sauvage)	ND	ND

Patient 2

CV (log₁₀ c/ml)

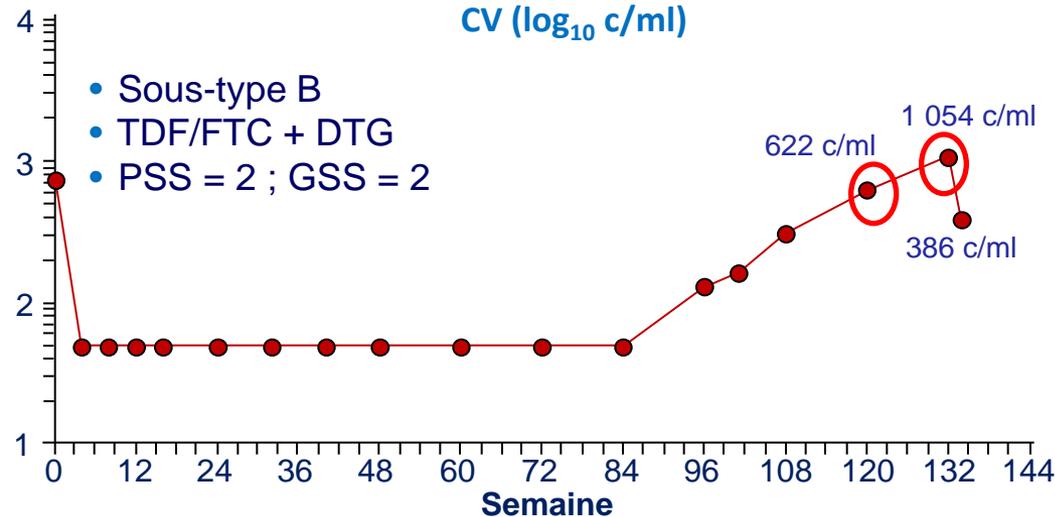


C_{24h} DTG (ng/ml) : S4 = 1 114, S24 < 20, S48 = 1 600

	J0	S108
CV (c/ml)	25 105	3 895
Mutation intégrase	WT	N155H
DTG Fold Change	0,97	1,8
RAL Fold Change	1,18	12
Capacité répliquative (% virus sauvage)	ND	ND

Patient 3

CV (\log_{10} c/ml)



C_{24h} DTG (ng/ml) : S4 = 360, S24 = 220, S48 = 30

	J0	S120	S132
CV (c/ml)	733	622	1 054
Mutation intégrase	WT	A49G, S230R, R263K	A49G, S230R, R263K
DTG Fold Change	0,73	3,82	5,77
RAL Fold Change	0,54	2,39	2,62
Capacité répliquative (% virus sauvage)	20 %	7 %	12 %

- **Conclusion** : comme avec les autres ARV, le défaut d'observance avec DTG, conduit à l'émergence de mutations dans l'intégrase

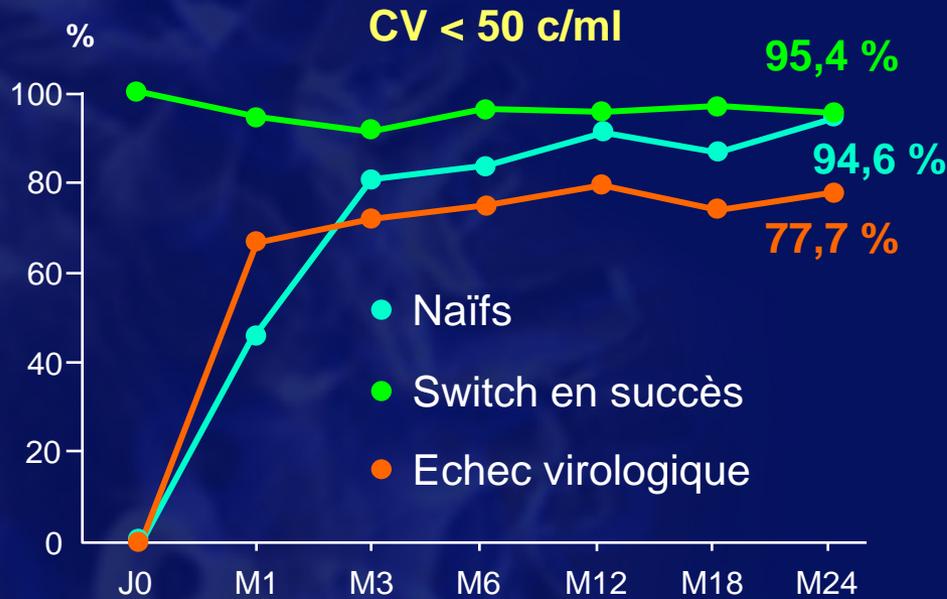
Barrière génétique INSTI

- Comparaison inter-essais sujette à caution...surtout pour l'étude de la résistance
 - Néanmoins des taux rapportés légèrement différents au sein de la classe des INSTI,
 - DTG (0 à 0,2%)
 - RAL (0,2 à 1,4%)
 - EVG/c (1,1 à 2%)
- Un génotype standard réalisé « trop tôt » (50 c/ml, 1^{er} point) risque être faussement rassurant ; « plus tard » (> 400 c/ml, sur confirmation à X semaines) risque être « trop tard »
- Une intervention est souhaitable pour toute CV > 100 c/ml : renforcement observance, analyse situation, contrôle rapide, génotype sur second prélèvement et optimisation du traitement

RAL en vie réelle : étude RACING (1)

- 480 patients initiant RAL entre janvier et septembre 2010, France
- Age médian 46 ans, femmes : 36 %, stade C : 29 %
- Indication RAL
 - 1^{ère} ligne (naïfs), n = 66
 - Switch chez patients en succès virologique, n = 263
 - Echec virologique, n = 151
- ARV associés à RAL : TDF/FTC (44 %), ABC/3TC (14 %), IP/r : 8,8 %, ≥ 3 ARV (15,7 %)
- Facteurs de risque cardiovasculaires : ≥ 1 FDR chez 64,6 %
 - Tabac : 52,7 %
 - HTA : 25 %
 - Diabète : 9,8 %
 - Dylipidémie : 42 %
 - Antécédent familial : 10,2 %
 - Sédentaire : 23,8 %
- Traitement non VIH chez 66 % des patients
 - Psychotrope : 34 %
 - Hypolipidémiant : 31 %
 - HTA : 25,8 %
 - Anti-acide : 10,5 %
 - Prophylaxie IO : 21,9 %

RAL en vie réelle : étude RACING (2)



Echec virologique sous RAL et génotype de résistance

	Naïfs	Switch	Echec
N échec	3	13	36
Génotype disponible	3	6	18
Mutation INTI	0	7	5
Mutation INNTI	2	1	3
Mutation IP	2	8	11
Mutation II	0	4	5

- Arrêt RAL
 - 29 patients (6 %)
 - 4 (0,83 %) pour événement indésirable
- EIG liés à RAL, n = 6 : prurit, élévation transaminases, dépression (n = 2), lymphome, phlébite

Simplification RAL vers RPV : taux échec élevé

- 208 patients (Madrid) avec ARN VIH < 50 c/ml
 - sous RAL + TDF/FTC (80 %) ou ABC/3TC (20 %)
 - simplification par TDF/FTC/RPV
- Age moyen : 49 ans, 76 % d'hommes, infection VIH depuis 18,8 ans (médiane), nadir CD4 : 295/mm³, VHC+ : 45 %
- Suivi médian de 17 mois
 - Echec, n = 39 (18,8 %)
 - CV > 50 c/ml 16 (7,7 %)
 - Arrêt pour événement indésirable 13 (6,3 %)
 - Arrêt pour interactions médicamenteuses 5 (2,4 %)
 - Interruption ARV 2 (1 %)
 - Autres raisons 3 (1,4 %)

Etudes Phase 3 en 1^{ère} ligne : II vs INNTI ou IP/r

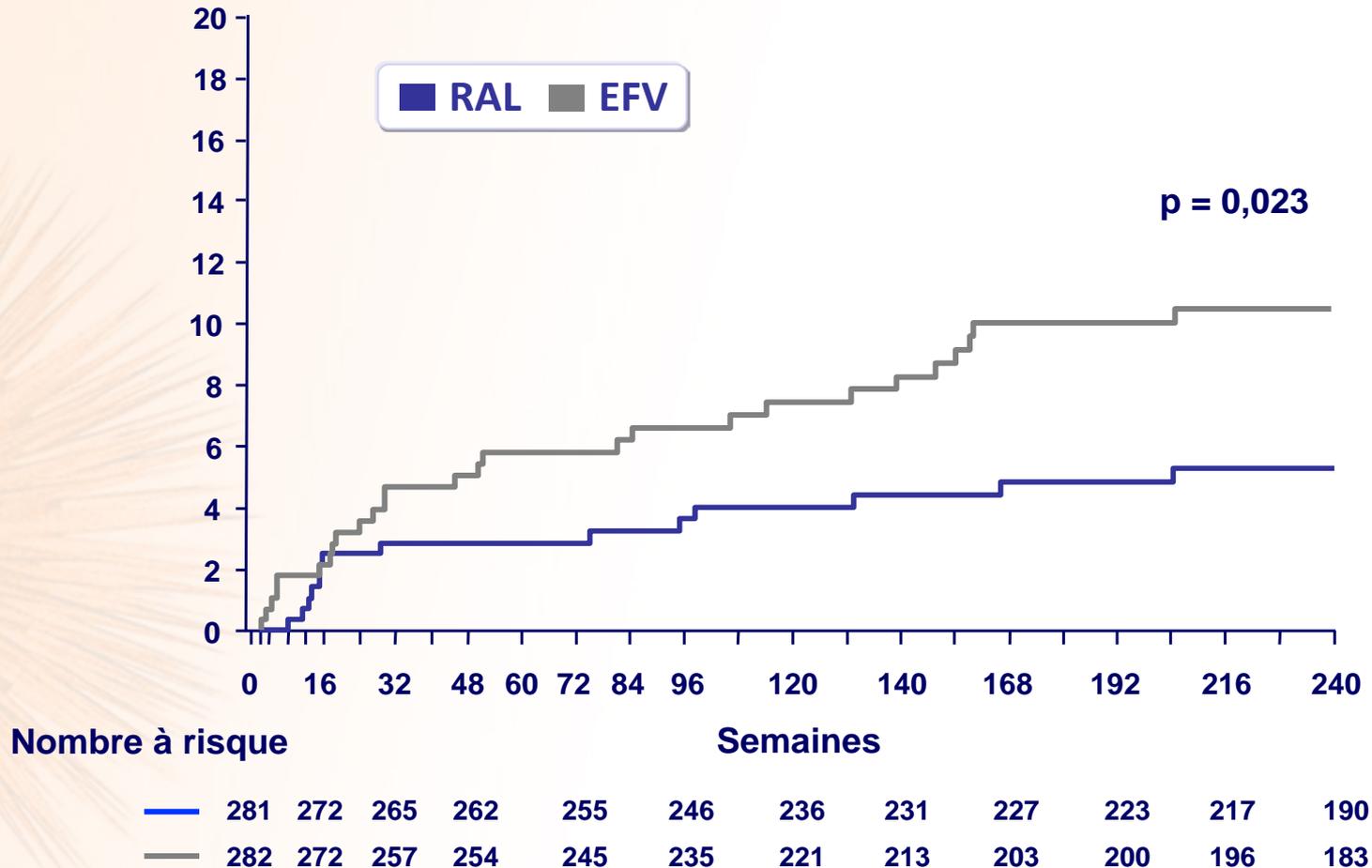
Taux d'arrêt pour EI à S48

Etude	RPV	EFV		ATV/r	LPV/r	DRV/r		RAL	EVG/c	DTG
STARTMRK		6 %						2,8 %		
ARTEMIS					7%	3,5 %				
CASTLE				2,3 %	3,2%					
GS-102		5,1 %							3,4 %	
GS-103				5 %					3,7 %	
WAVES				6,6 %					1,7 %	
SPRING-2								1,7 %		2,4 %
SINGLE		10 %								2,4 %
FLAMINGO						4,1 %				1,7 %
ACTG 5257*				15,7 %		5,3 %		1,3 %		
ECHO	2 %	8 %								
THRIVE	4 %	7%								
STAR	2.5%	8.7%								

* Arrêt à S96

Etude STARTMRK : raltegravir vs efavirenz, en association à TDF/FTC

Proportion cumulée d'arrêt pour événement indésirable (%)



E/C/F/TDF – tolérance en vie réelle

- Nantes ¹
 - 115 patients (2010-2015)
 - 29 Naïfs, 74 Switch succès, 12 Switch échec
 - Arrêts pour EI : 6 (5,2 %)
- Paris/Boulogne ²
 - 844 patients en PEP x 4 semaines (2015)
 - Arrêts pour EI : 12 (1,4%)
 - éruption cutanée : 3
 - troubles digestifs : 7
 - anomalies biologie hépatique : 2
 - interaction médicamenteuse : 1

Essai STRIVING : switch pour DTG/ABC/3TC chez des patients virologiquement contrôlés

Événements indésirables (10 = 3,6%) conduisant à arrêt de DTG/ABC/3TC

	Grade	Survenue	ARV antérieur avec
Insomnie	2	S1	LPV/r
Diarrhée, flatulence, rash,	1	S1	RPV
Douleurs abdominales, anxiété , nausées, douleurs	2	S1	
Euphorie,	1	S1	ATV/r
Céphalées	2		
Douleurs abdominales, frissons, diarrhée, vertiges, céphalées	2	S1	RAL
Prurit	2	S1	NFV
Douleurs abdominales, diarrhée	1	S1	NVP
Asthénie¹, malaise	2	S1	
Syndrome grippal	1	S9	
Dépression	2	S12	
Sueurs profuses, Modification odeur corporelle	1	S17	
Congestion nasale	1		EVG/c
Asthénie majorée	2	S2	
Nausées	3		
Alopécie	1	S4	ATV/r
Asthénie¹	1	S8	DRV/r
Homicide ¹	ND	S10	RAL

¹ Considéré non lié au traitement

Tolérance DTG – études en vie réelle

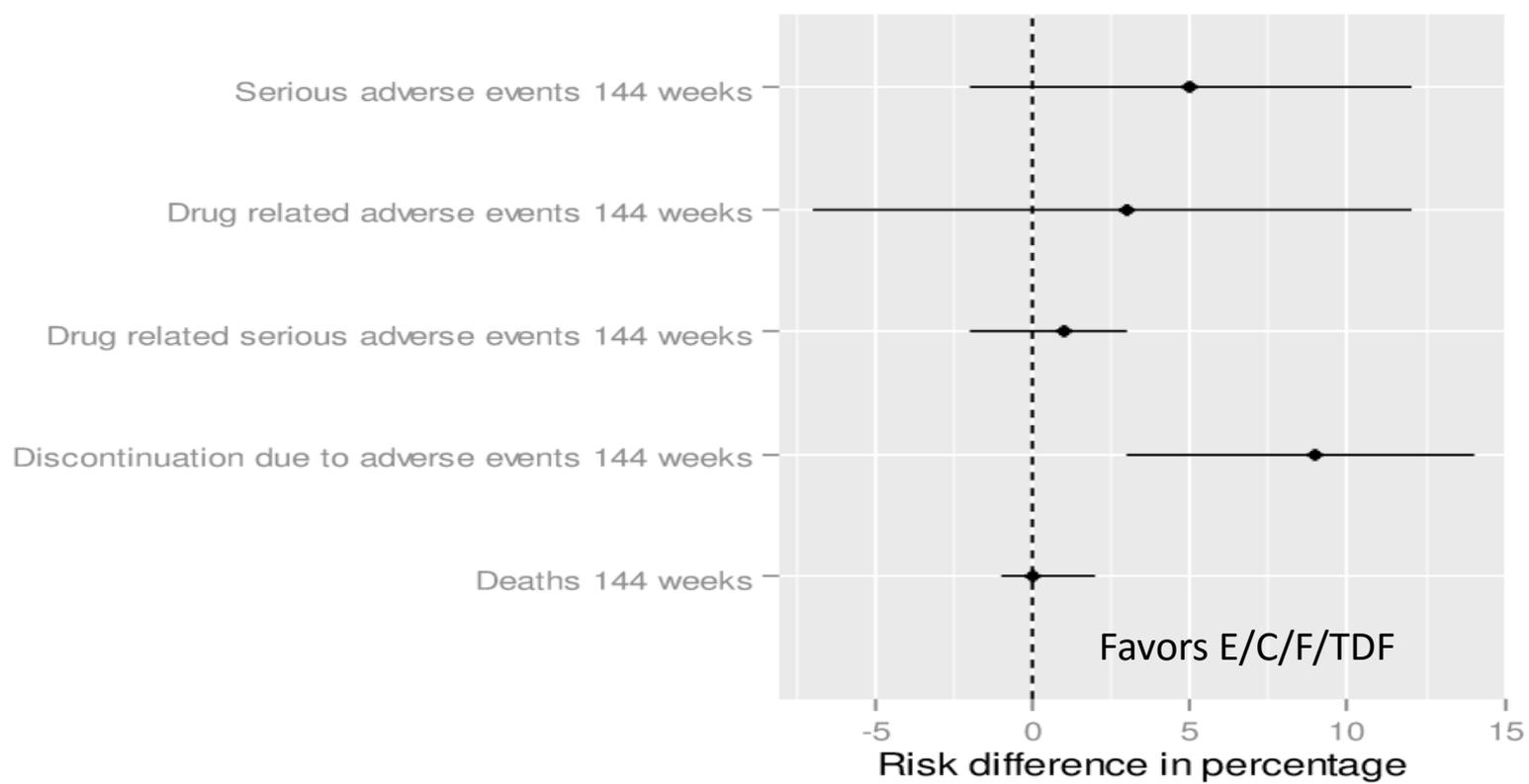
Centre	N patients	EI lié à DTG	Arrêt DTG	Arrêt DTG pour EI	Principaux EI
Amsterdam ¹	387	?	16 %	14,5 %	Troubles sommeil, troubles psy, troubles digestifs, asthénie, céphalées
Hopital Foch, Paris ²	105	?	?	10,5 %	Insomnie, céphalées, vertiges, malaise
Cardiff ³	63	44 %	?	10%	Troubles sommeil, Troubles humeur, vertiges, asthénie
Manchester ⁴	178	?	?	8,4 %	?
Brighton ⁵	128	36 %	?	12,5 %	Troubles sommeil, troubles psy
Belfast ⁶	68	32 %	?	10 %	Trouble humeur, anxiété, troubles du sommeil, irritabilité

1. Brinkman K, CROI 2016, Abs. 948; 2. Zucman D. Afraviv 2016, Abs. ; 3. Cunningham L. BHIVA 2016, Abs.P36, HIV Med 2016; 17; supp 1: 26 ; 4. Shaw J. BHIVA 2016, Abs.P20, HIV Med 2016; 17; supp 1: 20 ; 5.Kirby C. BHIVA 2016, Abs.P26, HIV Med 2016; 17; supp 1: 22. 6. Todd SEJ, BHIVA 2015, Abs P8 , HIV Med 2015, 16;supp 2: 14

An Indirect Comparison of Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate and Abacavir/Lamivudine + Dolutegravir in Initial Therapy

Josep M. Llibre¹, François Raffi², Graeme Moyle³, Georg Behrens⁴, Stephane Bouee^{5*}, Geraldine Reilly⁶, Peter Borg⁶, David Piontkowsky⁷, Felipe Rogatto⁶

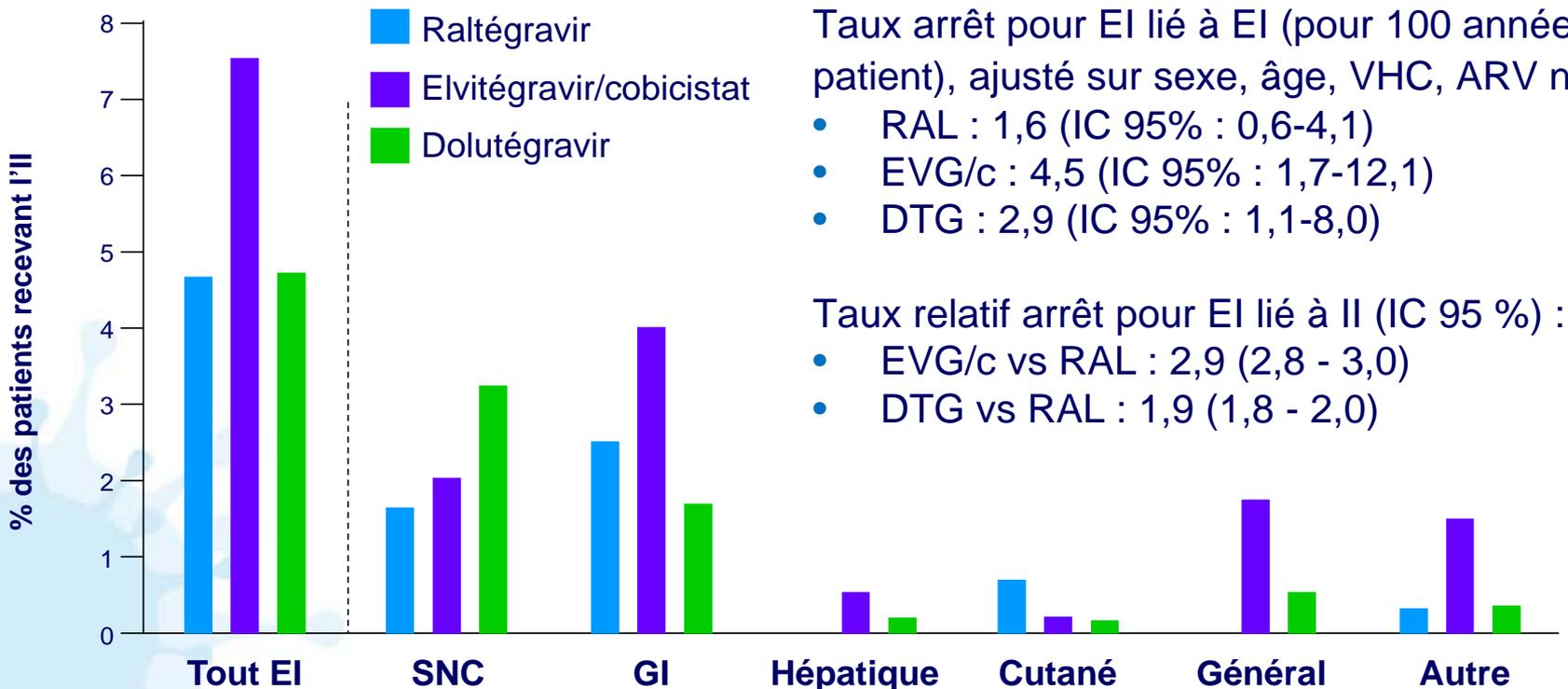
Safety-indirect treatment comparison E/C/F/TDF vs DTG/ABC/3TC



Inhibiteurs d'intégrase : arrêts pour intolérance

- Etude observationnelle (janvier 2012 – 30 avril 2015) de l'utilisation des inhibiteurs d'intégrase en Colombie Britannique
- RAL = 553 ; EVG/c = 395 ; DTG = 519
- Analyse par régression de Poisson avec ajustement

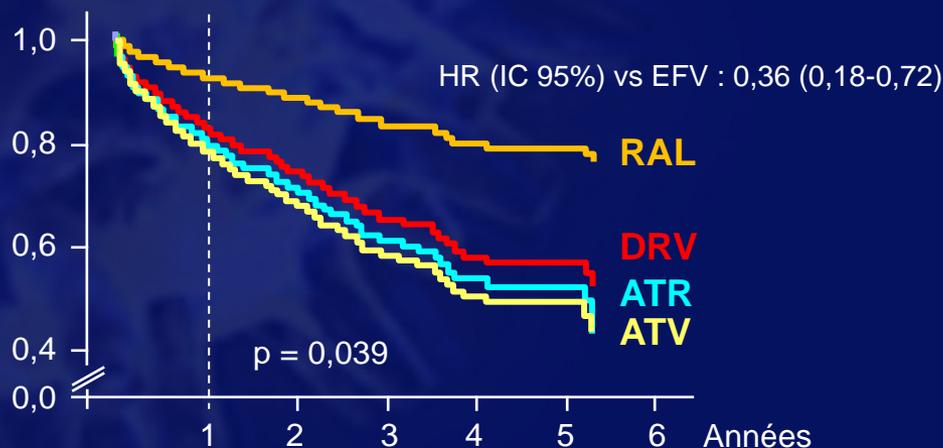
Fréquence des arrêts pour EI liés à II



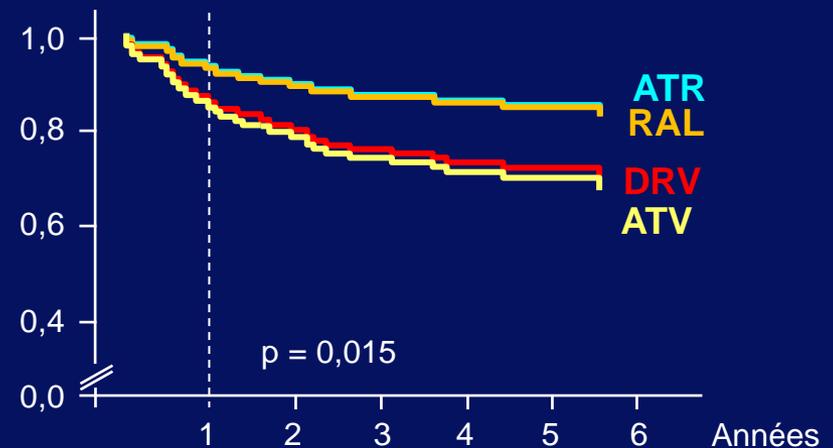
Durabilité 1^{ère} ligne : RAL vs EFV = IP/r

- Etude rétrospective observationnelle monocentrique (Clinique l'Actuel, Montréal)
- Inclusion de tous les patients ayant débuté en 1^{ère} ligne depuis 2007 :
 - Atripla®, n = 187
 - 2 INTI + RAL, n = 96
 - 2 INTI + ATV/r, n = 189
 - 2 INTI + DRV/r, n = 103

Probabilité de rester sous le 1^{er} traitement



Probabilité de maintien du succès virologique



Cohorte dat'AIDS : optimisation du traitement selon les co-morbidités et co-médications

- Patients de la cohorte avec au moins une visite entre janvier 2009 et juillet 2013 ; analyse au 1/7/2013

% de la population	< 50 ans n = 13 825	≥ 50 ans n = 9 858	p	Traités par II (%) (actuel ou historique)
Homme	65,4	77,6	< 0,001	
Age médian, années	42	56		
VHC+	10,2	15,6	0,0003	
Stade sida	20,2	29,7	< 0,001	
Durée médiane (IQR) ARV, années	7 (3-14)	14 (7-17)	< 0,001	
Co-morbidités *			< 0,001	
Aucune	50,6	24,5		18,9
1	31,2	32,9		26,4
2	12,3	22,3		33,2
3	4,2	12,4		39,7
4	1,2	5,5		44,3
≥ 5	0,5	2,4		47,2

* Diabète, HTA, insuffisance rénale, dyslipidémie, maladie CV, AVC, dépression, cancer...
P < 0,001 pour toutes les co-morbidités

%	< 50 ans	≥ 50 ans	Sous II
Comédication			
Aucune	46,9	30,1	14,3
1	20,4	21,0	23,1
2	11,9	17,0	30,1
3	7,2	13,0	32,1
4	5,7	8,6	33,9
≥ 5	7,8	10,1	34,2

- Patients ≥ 50 ans et/ou avec ≥ 1 co-morbidité ou co-médication significativement plus souvent sous II à la date d'analyse

Prise en charge des patients VIH+ en 2016

- 30 ans d'ARV, 20 ans de trithérapie
- 28 molécules, 6 classes, en pratique 10-12, 4 classes
- Essais cliniques : base des connaissances, du positionnement
- Données vie réelle :
 - Différences : non sélection des patients, suivi dans le cadre général
 - Permettent d'améliorer les choix : profil patient, tolérance vécue, interactions, co-médications
- Conclusion :
 - Optimiser (chaque patient est différent)
 - Comparer ce qui est comparable/être pragmatique