

ED LCA

Matthieu Grégoire

M1 - 2023

# Objectifs

- Evaluer **la fiabilité et la pertinence clinique** d'un essai thérapeutique avant de le mettre en pratique: *evidence based medecine*
  - Pour **le clinicien**: changement des pratiques médicales?
  - Pour **les décideurs de santé publique**: modifier l'offre de soin?
  - Pour **l'étudiant**: réussir son examen ;)



# Le niveau de preuve

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - métá-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.  Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

# La structure d'un article

- **Plan IMRaD**

- Résumé (à lire +++, toutes les infos clés)
- Introduction (contextualisation + objectifs en fin d'intro)
- Méthodes (à décortiquer)
- Résultats (critère principal +++)
- Discussion (justification et interprétation des résultats)

L'article:

**Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial**

*Paul E Sax, Anton Pozniak, M Luisa Montes, Ellen Koenig, Edwin DeJesus, Hans-Jürgen Stellbrink, Andrea Antinori, Kimberly Workowski, Jihad Slim, Jacques Reynes, Will Garner, Joseph Custodio, Kirsten White, Devi SenGupta, Andrew Cheng, Erin Quirk*

Quel est l'objectif de cette étude?

# Objectif de l'étude

Subsequently, bictgravir has been coformulated into a fixed-dose combination with emtricitabine and tenofovir alafenamide for dosing once a day. On the basis of the promising results of the phase 2 study, we completed this randomised, blinded, non-inferiority trial comparing the fixed-dose combination bictgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide with dolutegravir plus emtricitabine and tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV infection.

Démontrer la non-infériorité du bictégravir comparé au dolutégravir (traitement de référence). *Objectif généralement en fin d'introduction.*

Quelle est la méthodologie de l'étude?

# La méthodologie

Essai de phase III, randomisé, double-aveugle, multicentrique, international, contrôlé, de non-infériorité.

# Type d'essai

Phases	Objectifs généraux
I	Tolérance, pharmacocinétique, pharmacodynamie ( $\pm$ ) chez le volontaire sain (sauf produits onco ou facteurs de croissance...)
IIa IIb	Tolérance, activité, efficacité ( $\pm$ ) chez les patients (sous-groupe de la population cible) Détermination de la relation dose-effet chez les patients
	Evaluation (confirmation) de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance, contre produit de référence (si disponible), à large échelle dans population cible
IIIb, IV	Etudes post-marketing (tolérance, extensions d'indications ou autres populations, demandes réglementaires...)

# Type d'essai

Phases	Objectifs généraux
I	Tolérance, pharmacocinétique, pharmacodynamie ( $\pm$ ) chez le volontaire sain (sauf produits onco ou facteurs de croissance...)
IIa IIb	Tolérance, activité, efficacité ( $\pm$ ) chez les patients (sous-groupe de la population cible) Détermination de la relation dose-effet chez les patients
III	Evaluation (confirmation) de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance, contre produit de référence (si disponible), à large échelle dans population cible
IIIb, IV	Etudes post-marketing (tolérance, extensions d'indications ou autres populations, demandes réglementaires...)

# La randomisation

- Tirage au sort
- Généralement (1:1)
- **Stratification** sur les facteurs pouvant biaiser la sélection (pertinence de ces facteurs importante pour avoir des groupes comparables)



# La randomisation

- Tirage au sort
- Généralement (1:1), *c'est le cas dans cette étude*
- **Stratification** sur les facteurs pouvant biaiser la sélection (pertinence de ces facteurs importante pour avoir des groupes comparables)  
→ *dans cette étude: CV, CD4, région du monde*



# La procédure d'aveugle

- **Double aveugle** à privilégier (soignants + patients)
- Limite les **biais de suivi, d'évaluation et l'effet Hawthorne**
- Formes galéniques adaptées avec placebo



# La procédure d'aveugle

- **Double aveugle** à privilégier (soignants + patients)  
→ *c'est le cas dans cette étude*



- Limite les **biais de suivi, d'évaluation et l'effet Hawthorne**
- Formes galéniques adaptées avec placebo



*Bictégravir*



*Placebo*

# Les études multicentriques

- Plusieurs centres, internationaux?
- Augmente la pertinence de l'essai (pas d' «effet centre»), fiabilité
- **Recrutement plus large**
- **Randomisation indispensable** pour éviter d'introduire des biais de sélection/d'évaluation/de suivi...

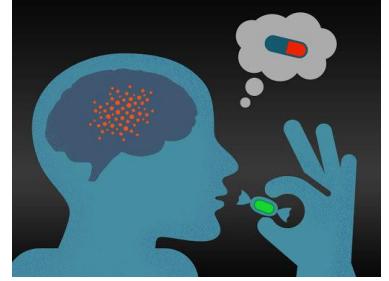


# Les études multicentriques

- Plusieurs centres, internationaux? → *c'est le cas dans cette étude (Europe, Amérique du Nord, Australie)*
- Augmente la pertinence de l'essai (pas d' «effet centre»), fiabilité
- Recrutement plus large
- **Randomisation indispensable** pour éviter d'introduire des biais de sélection/d'évaluation/de suivi...

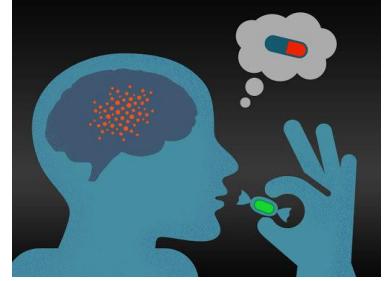


# Le placebo



- Comparateur **si absence de traitement de référence** mais le traitement de référence (si disponible) est maintenant la règle en phase III
- Peut servir de leurre dans les essais avec comparateur de référence
- Intéressant en phase précoce (phase II) pour la preuve de concept

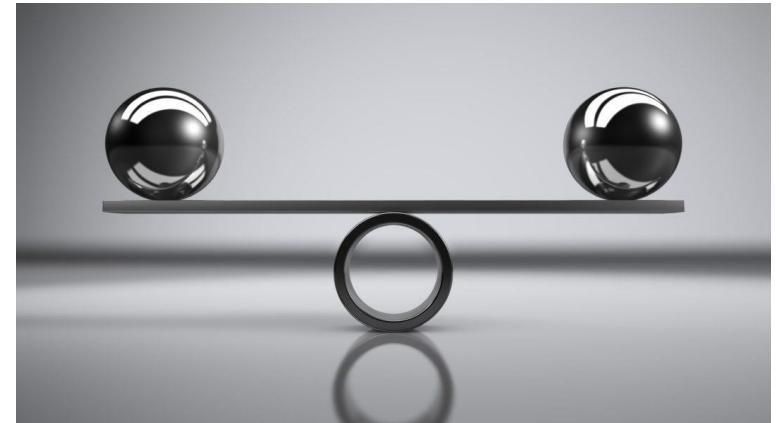
# Le placebo



- Comparateur **si absence de traitement de référence** mais le traitement de référence (si disponible) est maintenant la règle en phase III → *c'est le cas dans cette étude*
- Peut servir de leurre dans les essais avec comparateur de référence  
→ *c'est le cas dans cette étude*
- Intéressant en phase précoce (phase II) pour la preuve de concept

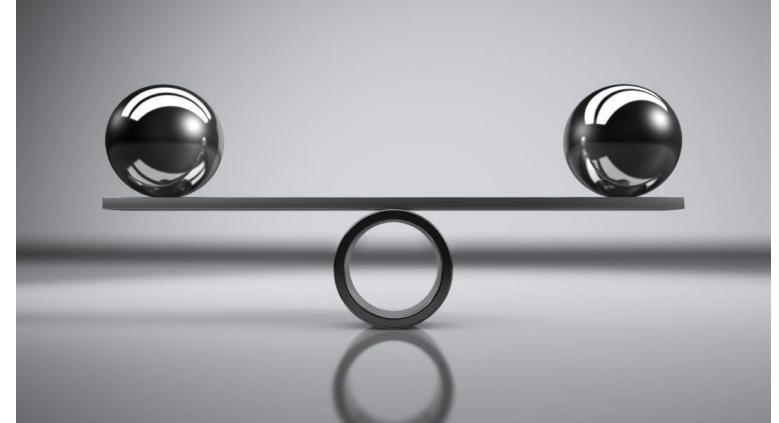
# Le traitement comparateur

- **Comparateur de référence** (*gold standard*)
- Choix pertinent en fonction de l'état de l'art



# Le traitement comparateur

- Comparateur de référence (*gold standard*)  
→ *c'est le cas dans cette étude (dolutégravir)*



- Choix pertinent en fonction de l'état de l'art  
→ *Dolutégravir est un vrai traitement de référence*

Quels sont les biais de l'étude?

# Les biais de confusion

- **Influence de facteurs confondants** (efficacité lié à l'effet placebo, évolution spontanée de la maladie, traitements concomitants, phénomène de régression à la moyenne)

# Les biais de confusion

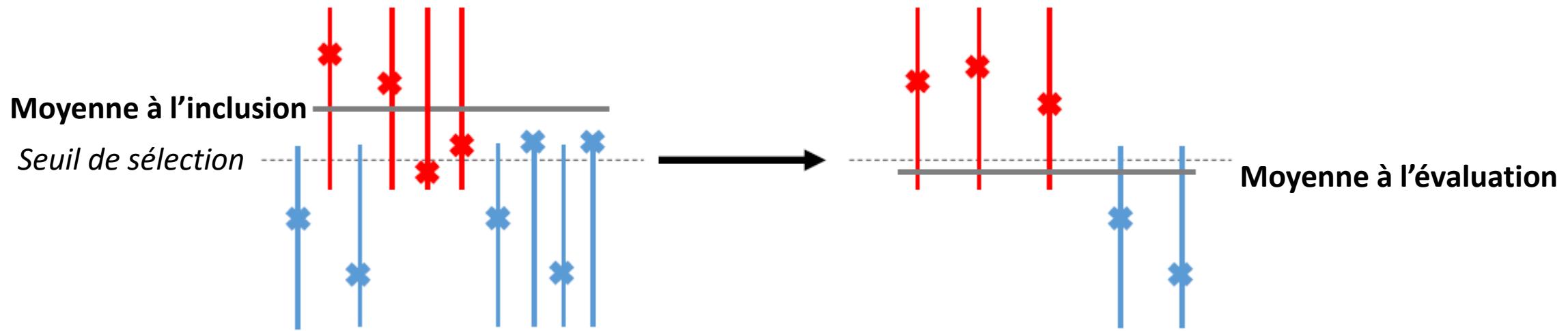
- **Influence de facteurs confondants** (efficacité lié à l'effet placebo, évolution spontanée de la maladie, traitements concomitants, phénomène de régression à la moyenne)

→ *ce n'est pas le cas dans cette étude*

→ Limiter ce biais: essai comparatif (influence des facteurs confondants attendue dans les deux groupes)

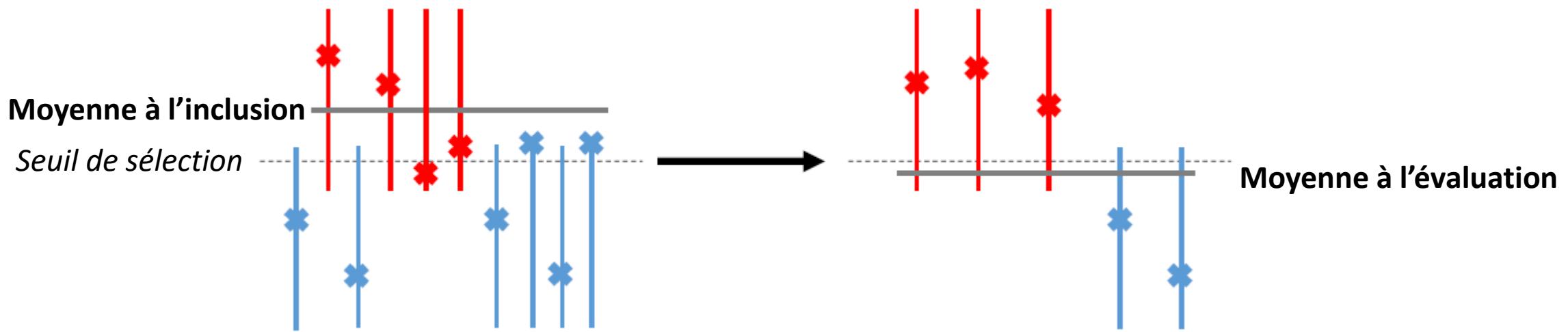
# La régression à la moyenne

- Lorsque la sélection des patients de l'étude se base sur la mesure d'un **paramètre seuil** (TA, CV VIH...) sans comparateur associé



# La régression à la moyenne

- Lorsque la sélection des patients de l'étude se base sur la mesure d'un **paramètre seuil** (TA, CV VIH...) sans comparateur associé  
*→ ce n'est pas le cas dans cette étude*



→ Limiter ce biais: introduction d'un comparateur

# Les biais de sélection

- Possibilité de choisir le traitement du patient inclus entre traitement évalué et comparateur

# Les biais de sélection

- Possibilité de choisir le traitement du patient inclus entre traitement évalué et comparateur

→ *ce n'est pas le cas dans cette étude*

→ Limiter ce biais: essai randomisé, double aveugle, patients consécutifs, sélection aléatoire du traitement.

# Les biais de suivi

- **Différence de prise en charge** des patients en termes de traitements, visites, examens

# Les biais de suivi

- **Différence de prise en charge** des patients en termes de traitements, visites, examens

→ *ce n'est pas le cas dans cette étude*

→ Limiter ce biais: double aveugle, stratification sur la région

# Les biais d'évaluation

- **Différence de validation des critères de jugement**

# Les biais d'évaluation

- Différence de validation des critères de jugement

→ *ce n'est pas le cas dans cette étude*

→ Limiter ce biais: double aveugle, critères de jugement objectifs et facilement mesurables

# Les biais d'attrition

- **Patients non inclus** volontairement dans l'analyse (per protocole) ou involontairement (perdus de vue)

# Les biais d'attrition

- **Patients non inclus** volontairement dans l'analyse (per protocole) ou involontairement (perdus de vue)

→ *ce n'est pas le cas dans cette étude*

→ Limiter ce biais: limiter les perdus de vue, éviter la destruction non aléatoire de la comparabilité, double aveugle analysé en intention de traiter

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)
Median age, years	33 (27–46)	34 (27–46)		
Sex				
Women	40 (13%)	37 (11%)		
Men	280 (88%)	288 (89%)		
Race				
White	183 (57%)	195 (60%)		
Black	97 (30%)	100 (31%)		
Asian	7 (2%)	10 (3%)		
Ethnic origin				
Hispanic or Latino	83 (26%)	81 (25%)		
Region				
USA	193 (60%)	193 (59%)		
Outside the USA	127 (40%)	132 (41%)		
HIV disease status				
Asymptomatic	286 (89%)	288 (89%)		
Symptomatic	10 (3%)	11 (3%)		
AIDS	24 (8%)	26 (8%)		
HIV risk factor*				
Heterosexual sex	81 (25%)	77 (24%)		
Homosexual sex	237 (74%)	250 (77%)		
Intravenous drug use	3 (1%)	6 (2%)		
Median HIV-1 RNA log <sub>10</sub> copies per mL	4·43 (3·95–4·90)	4·45 (4·03–4·84)		
HIV-1 RNA concentration				
>100 000 to ≤400 000 copies per mL			54 (17%)	41 (13%)
>400 000 copies per mL			12 (4%)	13 (4%)
Median CD4 count (cells per µL)			440 (289–591)	441 (297–597)
CD4 count (cells per µL)				
<50			15 (5%)	13 (4%)
≥50 to <200			29 (9%)	21 (6%)
≥200 to <350			67 (21%)	77 (24%)
≥350 to <500			91 (28%)	94 (29%)
≥500			118 (37%)	120 (37%)
Median creatinine clearance (mL/min)			120·4 (100·8–141·8)	120·6 (102·8–145·1)
Patients with HIV/HBV co-infection			8 (3%)	6 (2%)
Patients with HIV/HCV co-infection			5 (2%)	5 (2%)
Median body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )			25·0 (22·2–28·3)	24·6 (22·2–28·0)

Data are median (IQR) or n (%), except for age, which is median (range).

\*A participant may fit more than one HIV risk factor category; therefore, percentages may add to more than 100%. HBV=hepatitis B virus. HCV=hepatitis C virus.

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics

→ Comparabilité correcte  
dans cette étude  
(généralement premier  
tableau des résultats)

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)
Median age, years	33 (27–46)	34 (27–46)		
Sex				
Women	40 (13%)	37 (11%)		
Men	280 (88%)	288 (89%)		
Race				
White	183 (57%)	195 (60%)		
Black	97 (30%)	100 (31%)		
Asian	7 (2%)	10 (3%)		
Ethnic origin				
Hispanic or Latino	83 (26%)	81 (25%)		
Region				
USA	193 (60%)	193 (59%)		
Outside the USA	127 (40%)	132 (41%)		
HIV disease status				
Asymptomatic	286 (89%)	288 (89%)		
Symptomatic	10 (3%)	11 (3%)		
AIDS	24 (8%)	26 (8%)		
HIV risk factor*				
Heterosexual sex	81 (25%)	77 (24%)		
Homosexual sex	237 (74%)	250 (77%)		
Intravenous drug use	3 (1%)	6 (2%)		
Median HIV-1 RNA log <sub>10</sub> copies per mL	4·43 (3·95–4·90)	4·45 (4·03–4·84)		
HIV-1 RNA concentration				
>100 000 to ≤400 000 copies per mL			54 (17%)	41 (13%)
>400 000 copies per mL			12 (4%)	13 (4%)
Median CD4 count (cells per µL)			440 (289–591)	441 (297–597)
CD4 count (cells per µL)				
<50			15 (5%)	13 (4%)
≥50 to <200			29 (9%)	21 (6%)
≥200 to <350			67 (21%)	77 (24%)
≥350 to <500			91 (28%)	94 (29%)
≥500			118 (37%)	120 (37%)
Median creatinine clearance (mL/min)			120·4 (100·8–141·8)	120·6 (102·8–145·1)
Patients with HIV/HBV co-infection			8 (3%)	6 (2%)
Patients with HIV/HCV co-infection			5 (2%)	5 (2%)
Median body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )			25·0 (22·2–28·3)	24·6 (22·2–28·0)

Data are median (IQR) or n (%), except for age, which is median (range).

\*A participant may fit more than one HIV risk factor category; therefore, percentages may add to more than 100%. HBV=hepatitis B virus. HCV=hepatitis C virus.

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics

# Les sorties d'études

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)	p value*	Treatment difference (95% CI)†
HIV-1 RNA <50 copies per mL	286 (89%)	302 (93%)	0·12	-3·5% (-7·9 to 1·0)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	14 (4%)	4 (1%)		
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	3 (1%)	1 (<1%)		
Discontinued due to lack of efficacy	0	0		
Discontinued due to other reasons‡ and last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	11 (3%)	3 (1%)		
No virological data	20 (6%)	19 (6%)		
Discontinued due to adverse events or death	3 (1%)	3 (1%)		
Discontinued due to other reasons‡ and last available HIV-1 RNA <50 copies per mL	11 (3%)	14 (4%)		
Missing data but on study drug	6 (2%)	2 (1%)		

# Les sorties d'études

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)	p value*	Treatment difference (95% CI)†
HIV-1 RNA <50 copies per mL	286 (89%)	302 (93%)	0·12	-3·5% (-7·9 to 1·0)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	14 (4%)	4 (1%)		
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	3 (1%)	1 (<1%)		
Discontinued due to lack of efficacy	0	0		
Discontinued due to other reasons‡ and last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	11 (3%)	3 (1%)		
No virological data	20 (6%)	19 (6%)		
Discontinued due to adverse events or death	3 (1%)	3 (1%)		
Discontinued due to other reasons‡ and last available HIV-1 RNA <50 copies per mL	11 (3%)	14 (4%)		
Missing data but on study drug	6 (2%)	2 (1%)		

Quels sont les critères d'inclusion de l'étude?

# Les critères d'inclusion

Adultes, HIV RNA level $>500$  cp/mL, eGFR $>30$  mL/min, absence de résistance sur la transcriptase inverse  
HCV et HBV autorisés

# Les critères d'inclusion

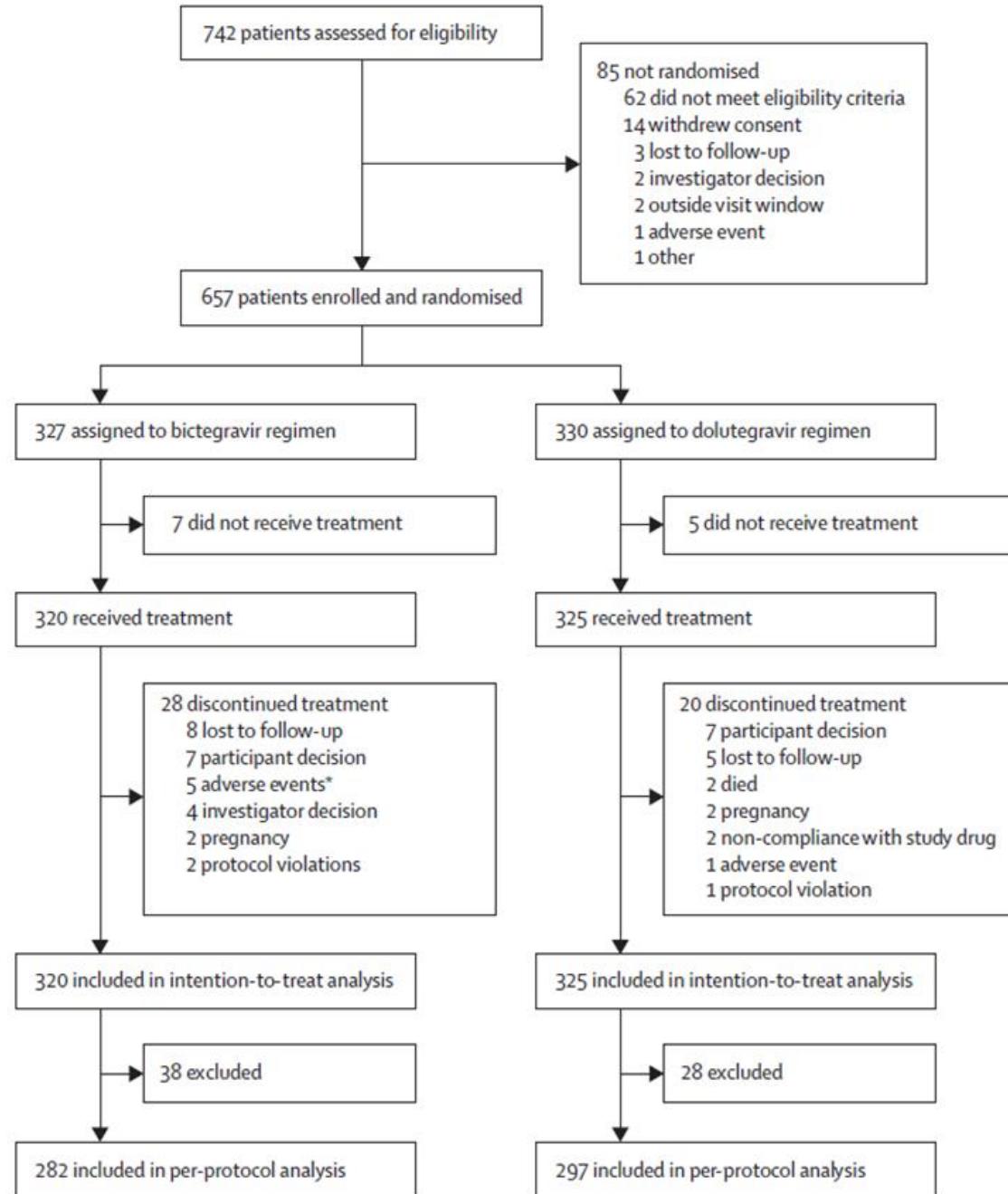
Adultes, HIV RNA level $>500$  cp/mL, eGFR $>30$  mL/min, absence de résistance sur la transcriptase inverse  
HCV et HBV autorisés

→ *critères pertinents*

# Ethique: les principes de la déclaration d'Helsinki

- Document de l'**association médicale mondiale**
- Principes éthiques pour la recherche médicale
- Première version de 1964
- Dernière mise à jour à Fortaleza en 2013
- <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etes-humains/>

# Flowchart de l'étude



Quel est le critère principal de jugement de l'étude?

# Le critère principal de jugement

HIV1 RNA < 50 cp/mL à W48 en snapshot

# Le critère principal de jugement

- **Doit être unique** → calcul des effectifs
- **Le plus dur possible** (morbi-mortalité)
- Critères de substitution à éviter (TA, LDL-C...plutôt pour phase II)
- Pertinent (problème clinique posé)
- Bien défini, précis et objectif (mesure chiffrée)
- Mesure: aisée, standardisée (essais multicentriques), reproductible (essais longs)
- Attention, parfois composite (ex: cardiologie)

# Le critère principal de jugement

- **Doit être unique** → calcul des effectifs
- **Le plus dur possible** (morbi-mortalité)
- Critères de substitution à éviter (TA, LDL-C...plutôt pour phase II)
- Pertinent (problème clinique posé)
- Bien défini, précis et objectif (mesure chiffrée)
- Mesure: aisée, standardisée (essais multicentriques), reproductible (essais longs)
- Attention, parfois composite (ex: cardiologie)

→ *Dans cette étude: critère simple, standardisé, reconnu. Pas très dur (critère de substitution mais reconnu)*

Quelle est la méthodologie statistique appliquée au critère principal?

# Le calcul des effectifs

- **Indispensable**

- Basé sur 5 paramètres

→ le type d'essai

→ le risque alpha

→ le risque bêta

→ l'efficacité attendue

→ l'écart type sur la mesure du critère principal



# Le calcul des effectifs

- **Indispensable**  
→ réalisé pour cette étude

- Basé sur 5 paramètres  
→ le type d'essai (*non-infériorité*)  
→ le risque alpha (2,5%)  
→ le risque bêta (5%)  
→ l'efficacité attendue (91%)  
→ l'écart type sur la mesure du critère principal (?)



# Les essais de non-infériorité

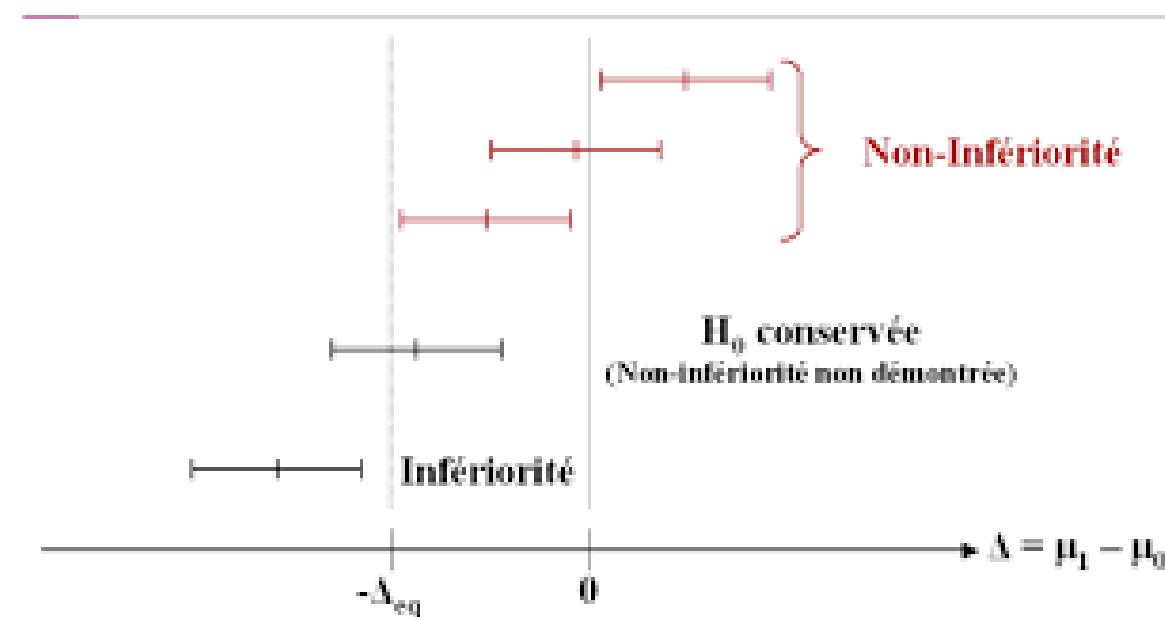
- H<sub>0</sub>: médicament innovant moins efficace que médicament de référence
- **H<sub>1</sub>: médicament innovant aussi efficace que médicament de référence**
- Essais **les plus fréquents** actuellement en phase III
- Justifié par la prise en compte du coût, de la sécurité/facilité d'utilisation...
- **Cas particulier de l'équivalence**: aucune hypothèse sur la possible supériorité d'un des 2 médicaments testés
- Introduction de la notion de **marge de non-infériorité**

# La marge de non-infériorité

- **Pour les essais de non-infériorité**

→ Pas de règles précises pour les bornes mais il faut que ce soit **raisonnable** (souvent 12%)

→ On accepte que le médicament innovant fasse un peu moins bien que le médicament de référence

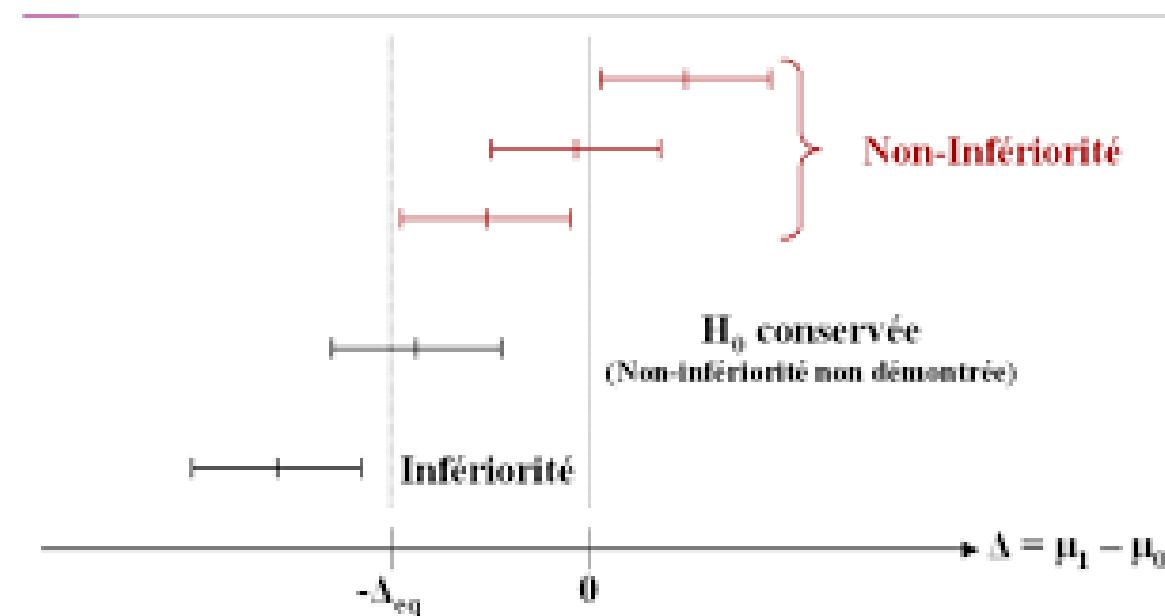


# La marge de non-infériorité

- **Pour les essais de non-infériorité**

→ Pas de règles précises pour les bornes mais il faut que ce soit **raisonnable** (souvent 12%) → *c'est le cas dans cette étude donc OK*

→ On accepte que le médicament innovant fasse un peu moins bien que le médicament de référence



# Dogme

- **Passage d'un essai de non-infériorité à un essai de supériorité**
  - Possible → *mais inutile dans cette étude bien sûr (aucune chance)*
  - A mettre dans les objectifs secondaires
  - Analyse statistique adaptée
- **Passage d'un essai de supériorité à un essai de non-infériorité**
  - Impossible

# Le risque alpha

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H1  
→ **Essais de non-infériorité**: risque de conclure à une non-infériorité qui n'existe pas
- Fixé généralement au maximum 5%

# Le risque alpha

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H1  
→ **Essais de non-infériorité**: risque de conclure à une non-infériorité qui n'existe pas
- Fixé généralement au maximum 5%  
→ *dans cette étude: 2,5% (c'est très bien)*

# Le risque bêta et la puissance

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H0
  - **Essais de non-infériorité**: risque de ne pas conclure à une non-infériorité alors qu'elle existe
- Fixé au maximum à 20% (entre 5 et 20%)
- **Puissance** =  $1-\beta$  (chance de montrer que l'hypothèse H1 est bonne)
  - Si H0 retenue: H0 vraie ou manque de puissance?

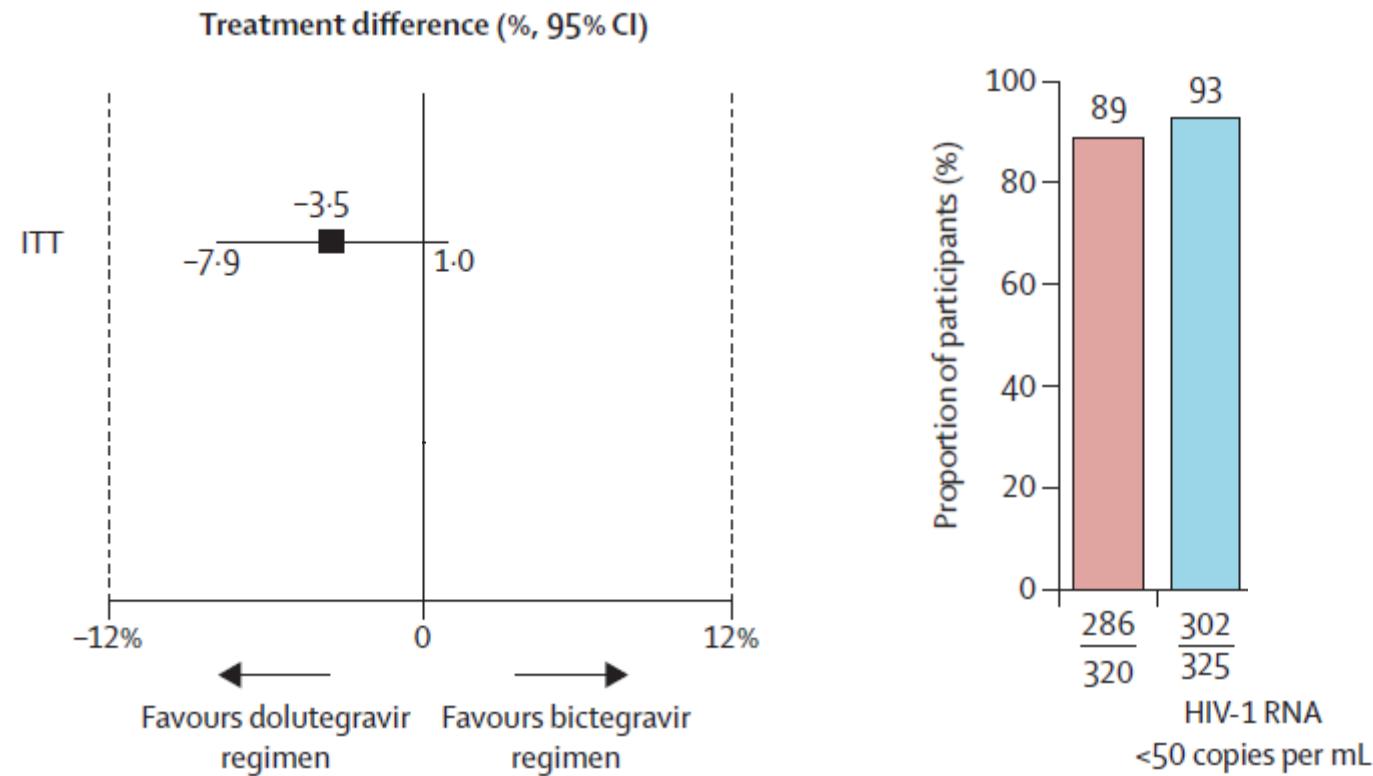
# Le risque bêta et la puissance

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H0  
→ **Essais de non-infériorité**: risque de ne pas conclure à une non-infériorité alors qu'elle existe
- Fixé au maximum à 20% (entre 5 et 20%)  
• **Puissance** =  $1-\beta$  (chance de montrer que l'hypothèse H1 est bonne)  
→ Si H0 retenue: H0 vraie ou manque de puissance?  
→ *dans cette étude, puissance de 95% (c'est très bien)*

# L'analyse en intention de traiter (ITT)

- Analyse de **tous les patients randomisés** (y compris perdus de vue...)
  - avantages: pas de sélection (pas de biais de sélection)
  - inconvénients: données manquantes remplacées par LOCF (Last Observation Carry Forward)
- Analyse **la plus objective** mais...
- Minimise les différences entre les 2 groupes (diminue la probabilité de montrer une différence)
  - Référence pour les **essais de supériorité**

# L'analyse en intention de traiter (ITT)

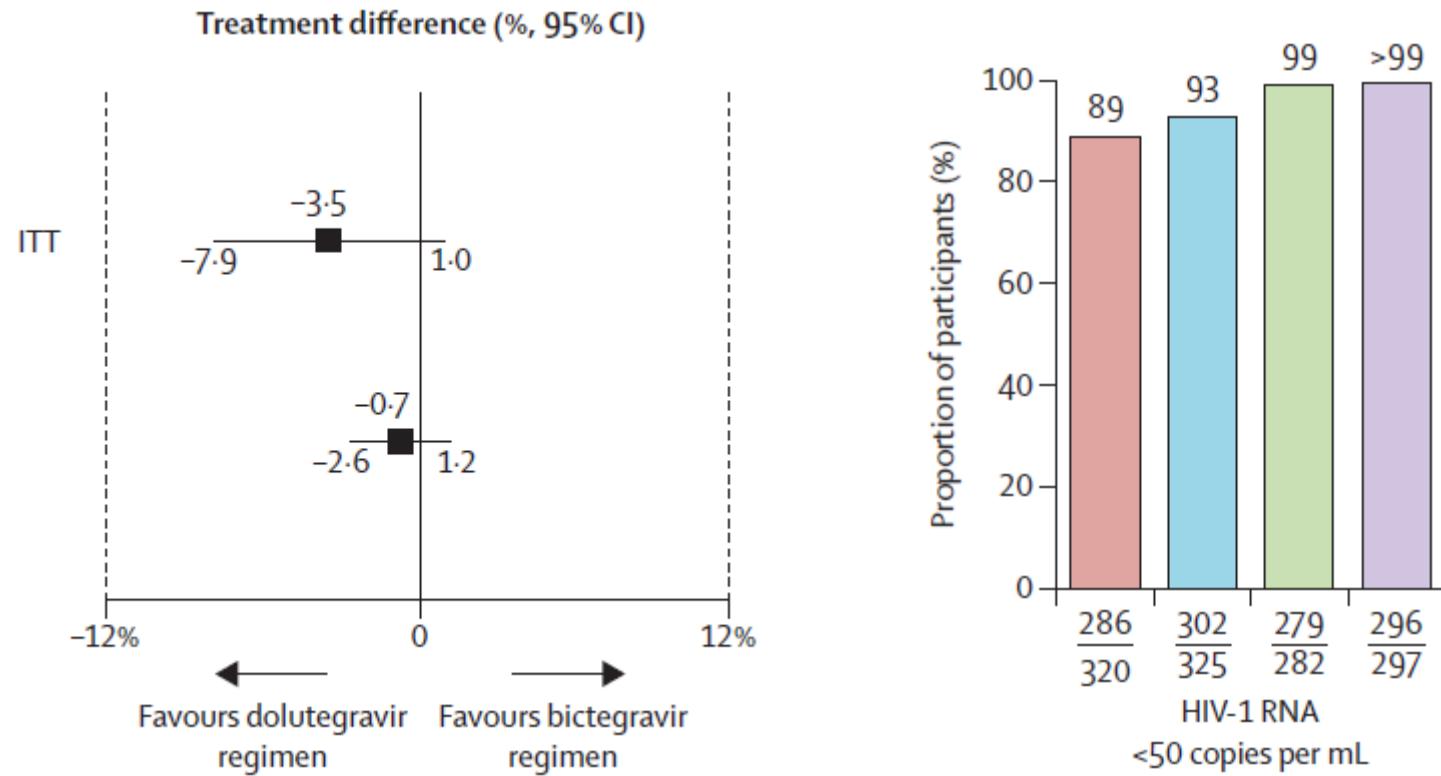


→ recevable car objectif mais plus facile de démontrer la non-infériorité dans ces conditions...

# L'analyse per protocole (PP)

- Analyse des **patients ayant rempli les obligations du protocole**
  - avantages: pas de données manquantes
  - inconvénients: biais de sélection possibles (les auteurs doivent montrer que les groupes restent comparables)
- Maximise les différences entre les 2 groupes
  - A utiliser en priorité pour les **essais de non-infériorité** en cas de discordance entre ITT et PP

# L'analyse per protocole (PP)



→ plus pertinente dans cette étude

Quel traitement est le mieux toléré?

# Les critères secondaires de jugement

- Ne donneront que des tendances
- **Aucune conclusion définitive** sur ces critères car effectifs calculés uniquement sur le critère principal
- Analyses multiples entraînent une inflation du risque  $\alpha$  (se méfier également des études en sous-groupes *a posteriori*): « *plus on fait de tests et plus on a de chance de montrer quelque chose* »

# Les effets indésirables

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)
Adverse event ≥5%		
Headache	40 (13%)	40 (12%)
Diarrhoea	37 (12%)	39 (12%)
Nausea	25 (8%)	29 (9%)
Nasopharyngitis	22 (7%)	31 (10%)
Fatigue	19 (6%)	26 (8%)
Upper respiratory tract infection	15 (5%)	23 (7%)
Lymphadenopathy	17 (5%)	18 (6%)
Pyrexia	14 (4%)	21 (6%)
Back pain	11 (3%)	20 (6%)
Insomnia	16 (5%)	14 (4%)
Influenza	17 (5%)	10 (3%)
Arthralgia	16 (5%)	9 (3%)

Data are n (%).

**Table 3: Adverse events**

# Les effets indésirables

	Bictegravir regimen (n=320)	Dolutegravir regimen (n=325)
Adverse event ≥5%		
Headache	40 (13%)	40 (12%)
Diarrhoea	37 (12%)	39 (12%)
Nausea	25 (8%)	29 (9%)
Nasopharyngitis	22 (7%)	31 (10%)
Fatigue	19 (6%)	26 (8%)
Upper respiratory tract infection	15 (5%)	23 (7%)
Lymphadenopathy	17 (5%)	18 (6%)
Pyrexia	14 (4%)	21 (6%)
Back pain	11 (3%)	20 (6%)
Insomnia	16 (5%)	14 (4%)
Influenza	17 (5%)	10 (3%)
Arthralgia	16 (5%)	9 (3%)

Data are n (%).

**Table 3: Adverse events**

→ aucune tendance

## Quel choix de traitement?

→ *analyse globale en 3 axes*

# Validation interne

- Le résultats de l'essai n'est **pas dû au hasard**

→ Biais, analyse statistique OK...

# Validation interne

- Le résultats de l'essai n'est **pas du au hasard**

→ Biais, analyse statistique OK...

→ *Etude bien conduite, méthodologie solide, puissance importante: résultat fiable (grade A)*

# Cohérence externe

- Intégration dans un **cadre logique**
  - Confirmation du résultats par un autre essai
  - Méta-analyses?
  - Cohérence avec les données fondamentales, physiopathologiques, épidémiologiques

# Cohérence externe

- Intégration dans un **cadre logique**
  - Confirmation du résultats par un autre essai → *oui, cf. RCP*
  - Méta-analyses?
  - Cohérence avec les données fondamentales, physiopathologiques, épidémiologiques → *oui, cf. phase II*

# Pertinence clinique et extrapolabilité

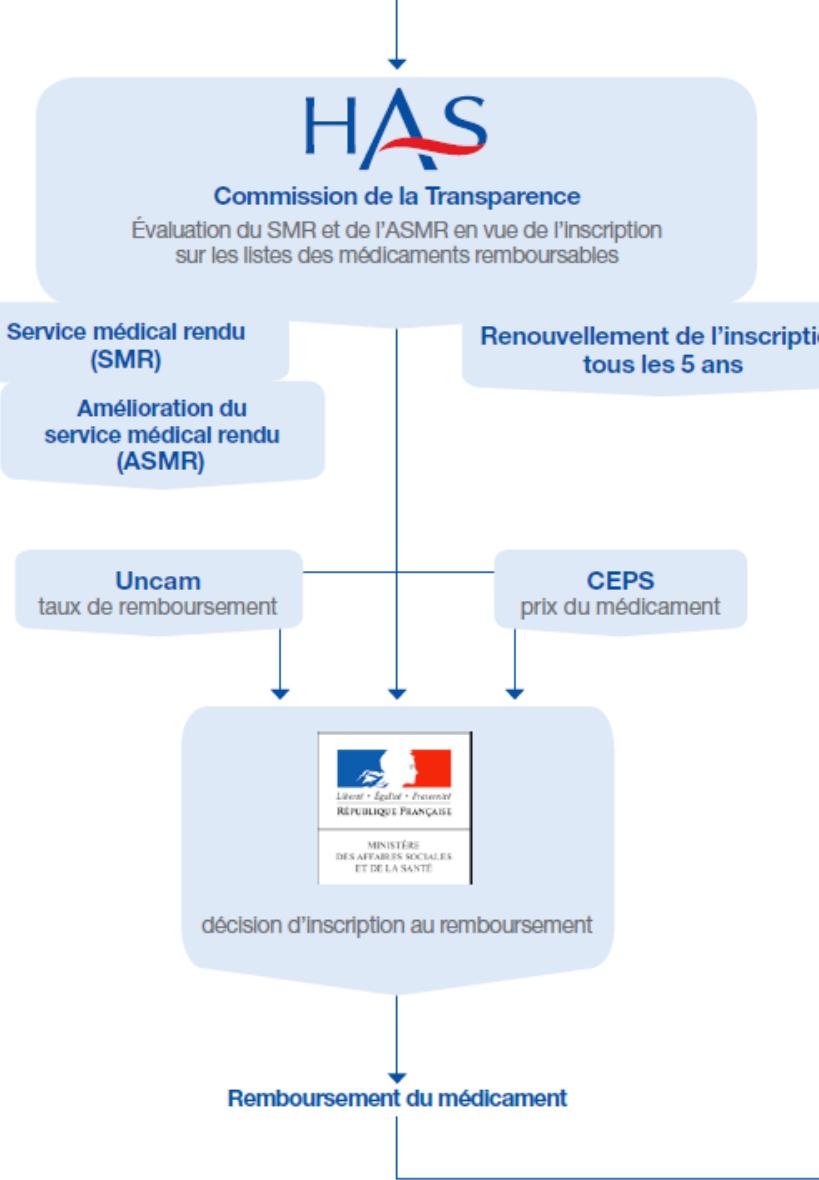
- Résultat à même de faire **changer les pratiques**
  - Effet de taille suffisante (intérêt pratique)
  - Critères cliniquement pertinents
  - Comparateur adapté
  - Patients proches de la population cible (pas trop de sélection)

# Pertinence clinique et extrapolabilité

- Résultat à même de faire **changer les pratiques**
  - Effet de taille suffisante (intérêt pratique) → *plus de 90% d'efficacité (≠ significativité)*
  - Critères cliniquement pertinents → *CV est un bon critère de contrôle virologique*
  - Comparateur adapté → *dolutégravir=meilleur traitement possible*
  - Patients proches de la population cible (pas trop de sélection) → *sélection peu importante donc pertinente*

# Pertinence clinique et extrapolabilité

Autorisation de mise sur le marché (AMM)  
octroyée par la Commission européenne après avis du CHMP,  
au niveau européen ou par l'ANSM après avis de la Commission d'évaluation initiale  
du rapport entre les bénéfices et les risques de produits de santé



# Pertinence clinique et extrapolabilité

*SMR: important*

*ASMR: V*

Autorisation de mise sur le marché (AMM)  
octroyée par la Commission européenne après avis du CHMP,  
au niveau européen ou par l'ANSM après avis de la Commission d'évaluation initiale  
du rapport entre les bénéfices et les risques de produits de santé



décision d'inscription au remboursement

Remboursement du médicament

Éventuellement études post-inscription

Quels sont les liens d'intérêt?

# Les conflits d'intérêt

*Paul E Sax, Anton Pozniak, M Luisa Montes, Ellen Koenig, Edwin DeJesus, Hans-Jürgen Stellbrink, Andrea Antinori, Kimberly Workowski, Jihad Slim, Jacques Reynes, Will Garner, Joseph Custodio, Kirsten White, Devi SenGupta, Andrew Cheng, Erin Quirk*

## **Role of the funding source**

The funder of the study had a role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing the report. The corresponding author (DS) had full access to all the data in the study. PES, DS, EQ, and AC had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.

## **Acknowledgments**

This study was sponsored by Gilead Sciences Inc. We thank the patients who participated in this trial and their families. We also thank the Gilead study staff and Anna Kido (Gilead) for providing editorial assistance.

Parts of this study were presented at 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017) on 23–26 July, 2017, at the Palais des Congrès in Paris, France.

# Les conflits d'intérêt

- Site <https://transparence.sante.gouv.fr>
- A éviter mais ce sont les entreprises du médicament qui mènent la recherche clinique...
- **Encore plus de vigilance si conflits!**

Pour conclure...

# Repérer les informations clés:

- Introduction
  - Le contexte, la **question posée**
- Méthodes
  - Type d'étude, population, groupe contrôle
  - **Critère principal de jugement**, critères secondaires
- Résultats
  - Comparabilité des groupes
  - Réponse à la question
  - Réponse sur les critères secondaires
  - **Significativité statistique**
- Discussion
  - Interprétation clinique du résultat, **taille de l'effet**
  - Applications pratiques, extrapolations
  - Essais complémentaires à construire