



anRS



Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# Modélisation et Recherche clinique

Eric Ouattara

PAC-CI / Site ANRS de Côte d'Ivoire



# Définition

## Modélisation :

- Simulation mathématique d'un phénomène (ici: la maladie à VIH, « sans » puis « avec » traitement)
- Pour « *tester des hypothèses* » (pas pour « *dire la vérité* »)

# Modèle CEPAC-international

## **CEPAC (Cost-effectiveness of Preventing AIDS Complications)**

- Equipe de recherche du *Pr Ken Freedberg* à Boston
  - Créé en partenariat avec l'Université d'Harvard et MGH
  - Financé par *NIAID, NIMH, CDC, ANRS, Doris Duke*
- Modèle d'histoire naturelle de l'infection VIH
- Initialement créé pour faire des « analyses coût-efficacité »

## **Collaboration avec Pac-ci**

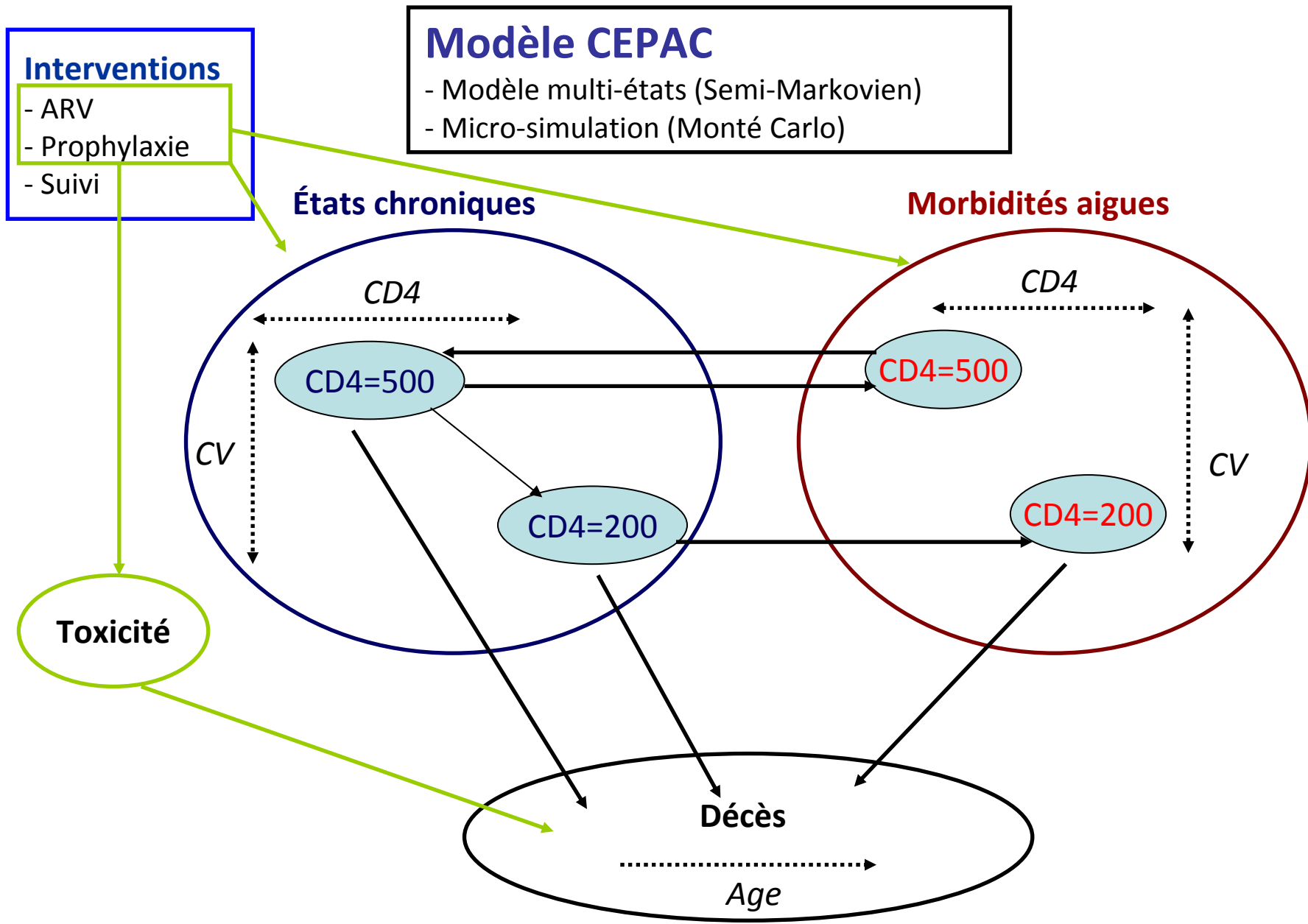
- Début en 2001
- Motivations initiales : analyses du critère secondaire économique (coût-efficacité) des essais ANRS Abidjan (cotrimoxazole, interruptions thérapeutiques...)
- Évolution:
  - Phase 1: Validation du modèle (2001-2003)
  - Phase 2: Études coût-efficacité (2004 - en cours)
  - Phase 3: questions « purement cliniques » (depuis 2008)

# Plan

- Brève description du modèle CEPAC
- Validation du modèle (« phase 1 de la collaboration »)
  - Le modèle reproduit-il correctement la réalité?
- Études coût-efficacité (« phase 2 de la collaboration »)
  - Augmentation de coût pour augmentation d'espérance de vie
- Etudes cliniques (« phase 3 de la collaboration »)
  - Perspectives d'aide à la recherche clinique par le modèle

# Plan

- **Brève description du modèle CEPAC**
- Validation du modèle (« phase 1 de la collaboration »)
  - Le modèle reproduit-il correctement la réalité?
- Études coût-efficacité (« phase 2 de la collaboration »)
  - Augmentation de coût pour augmentation d'espérance de vie
- Etudes cliniques (« phase 3 de la collaboration »)
  - Perspectives d'aide à la recherche clinique par le modèle

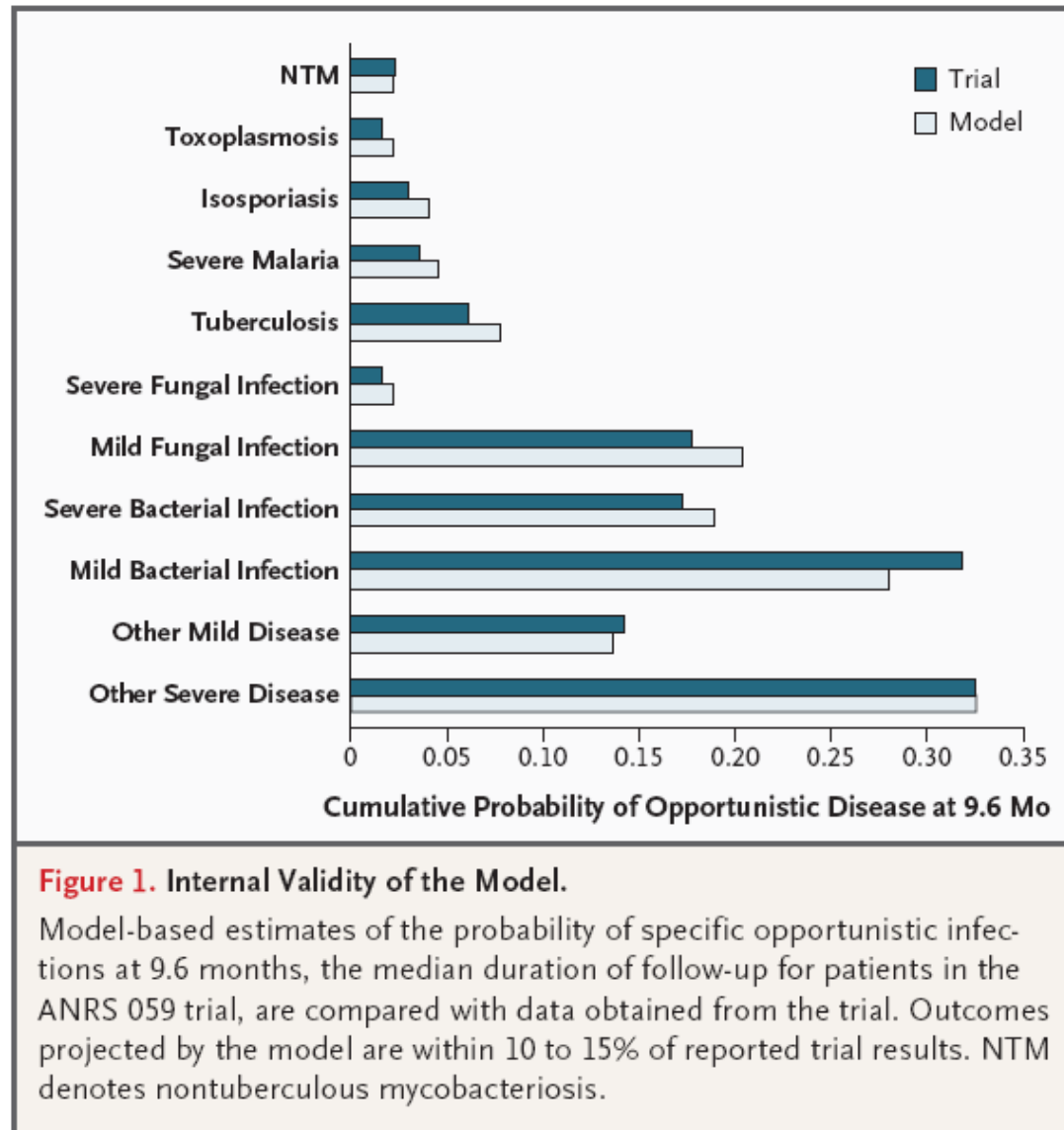


Paramètres du suivi: visites, bilans biologiques, PDV...

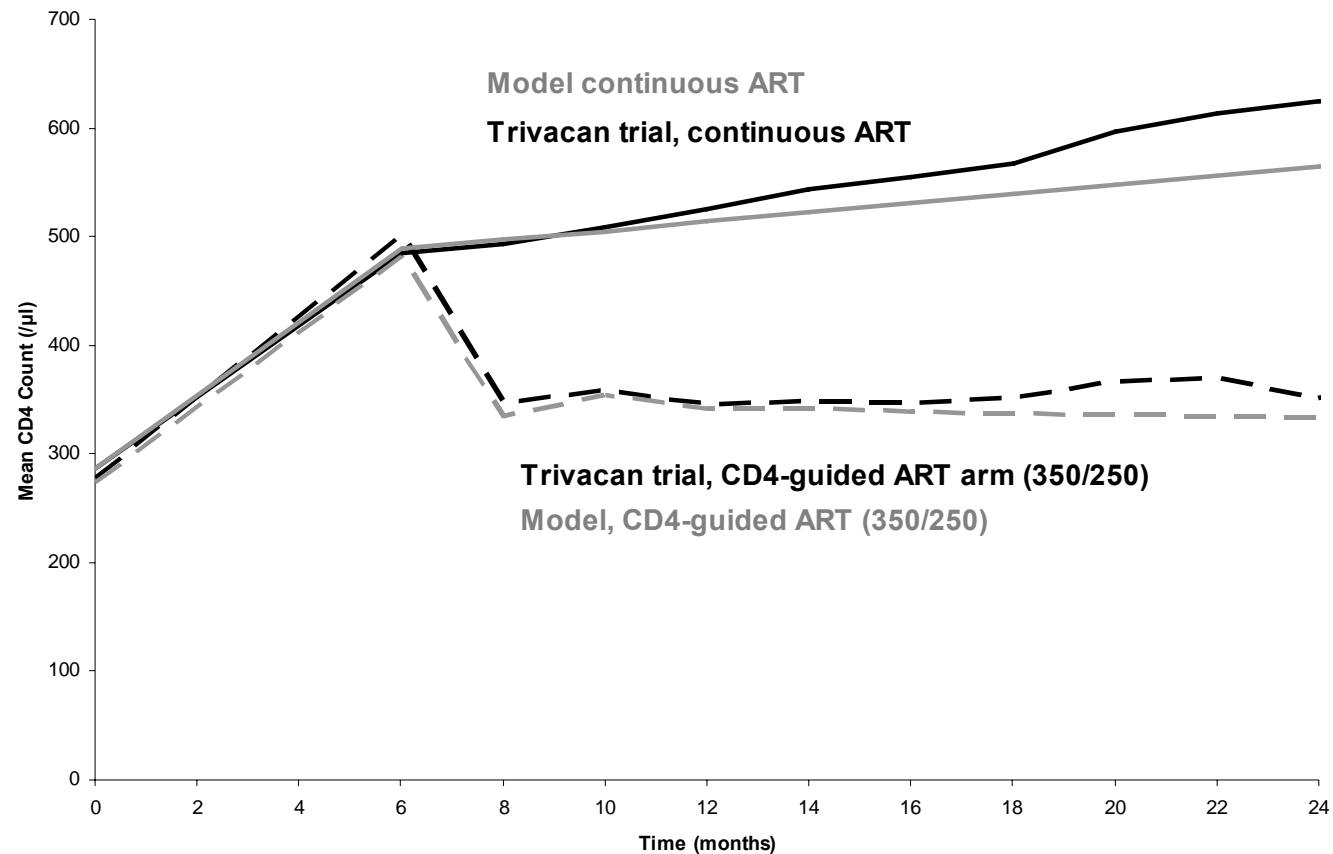
# Plan

- Brève description du modèle CEPAC
- **Validation du modèle (« phase 1 de la collaboration »)**
  - **Le modèle reproduit-il correctement la réalité?**
- Études coût-efficacité (« phase 2 de la collaboration »)
  - Augmentation de coût pour augmentation d'espérance de vie
- Etudes cliniques (« phase 3 de la collaboration »)
  - Perspectives d'aide à la recherche clinique par le modèle

# Validation modèle (1): Morbidité



# Validation modèle (2): Evolution des CD4



# Plan

- Brève description du modèle CEPAC
- Validation du modèle (« phase 1 de la collaboration »)
  - Le modèle reproduit-il correctement la réalité?
- **Études coût-efficacité (« phase 2 de la collaboration »)**
  - **Augmentation de coût pour augmentation d'espérance de vie**
- Etudes cliniques (« phase 3 de la collaboration »)
  - Perspectives d'aide à la recherche clinique par le modèle

# Études coût-efficacité (1)

## Clinical impact and cost-effectiveness of co-trimoxazole prophylaxis in patients with HIV/AIDS in Côte d'Ivoire: a trial-based analysis

Yazdan Yazdanpanah<sup>a,b</sup>, Elena Losina<sup>c</sup>, Xavier Anglaret<sup>e,f</sup>,  
Sue J. Goldie<sup>g</sup>, Rochelle P. Walensky<sup>d</sup>, Milton C. Weinstein<sup>g</sup>,  
Siaka Toure<sup>f</sup>, Heather E. Smith<sup>d</sup>, Jonathan E. Kaplan<sup>h</sup> and Kenneth A.  
Freedberg<sup>c,d,g</sup> for the Global AIDS Policy Model Investigators

*AIDS 2005, 19:1299-1308*

Table 2. Costs, life expectancy, and cost-effectiveness of co-trimoxazole prophylaxis<sup>a</sup>.

Prophylaxis strategy	Lifetime costs (US\$)	Life-expectancy (months)	C/E ratio <sup>b</sup> (US\$/YLS <sup>c</sup> )
Prophylaxis initiation based on clinical illness severity <sup>d</sup>			
No prophylaxis <sup>e</sup>	1260	38.0	—
Co-trimoxazole if WHO stage $\geq 3$ <sup>f</sup>	1290	40.4	110
Co-trimoxazole if WHO stage $\geq 2$ <sup>g</sup>	1320	42.4	200

- ***Le cotrimoxazole est « coût-efficace »***
- ***Gain plus important lorsque débuté précocement***

## Études coût-efficacité (2)

### HIV drug resistance surveillance for prioritizing treatment in resource-limited settings

Rochelle P. Walensky<sup>a,b,c,d</sup>, Milton C. Weinstein<sup>e</sup>,  
Yazdan Yazdanpanah<sup>g,h,i</sup>, Elena Losina<sup>f</sup>, Lauren M. Mercincavage<sup>b</sup>,  
Siaka Touré<sup>k</sup>, Nomita Divi<sup>b</sup>, Xavier Anglaret<sup>j,k</sup>, Sue J. Goldie<sup>e</sup> and  
Kenneth A. Freedberg<sup>a,b,d,e,f</sup> for the CEPAC  
International Investigators\*

*AIDS 2007, 21:973-982*

Treatment strategy <sup>a</sup>	Discounted mean per person cost (2005 US\$)	Discounted life expectancy (years)	Cost-effectiveness (\$/year of life saved)
no ART (co-trimoxazole prophylaxis alone)	1090	2.78	-
Two sequential regimens of ART			
Boosted PI-based regimen then NNRTI-based regimen	4970	6.71	Dominated <sup>f</sup> 910
NNRTI-based regimen then boosted PI-based regimen <sup>b</sup>	5210	7.30	

- *Même en présence d'une prévalence de résistances élevée, les NNRTI sont coût-efficace en première ligne ARV comparés aux IP*

# Plan

- Brève description du modèle CEPAC
- Validation du modèle (« phase 1 de la collaboration »)
  - Le modèle reproduit-il correctement la réalité?
- Études coût-efficacité (« phase 2 de la collaboration »)
  - Augmentation de coût pour augmentation d'espérance de vie
- **Etudes cliniques (« phase 3 de la collaboration »)**
  - **Ce type de modèle peut-il aider les chercheurs cliniciens ?**

# Trois perspectives d'utilisation par les chercheurs cliniciens

## 1. Aide au design d'études cliniques

- Identifier les paramètres clés influençant la mise en place
- Évaluer la faisabilité de l'étude

## 2. Projection à long terme des résultats

- La durée des études cliniques est limitée
- Modèle permet d'avoir des résultats à 5, 10 ans..., jusqu'au décès

## 3. Question de recherche ne pouvant pas faire l'objet d'étude clinique

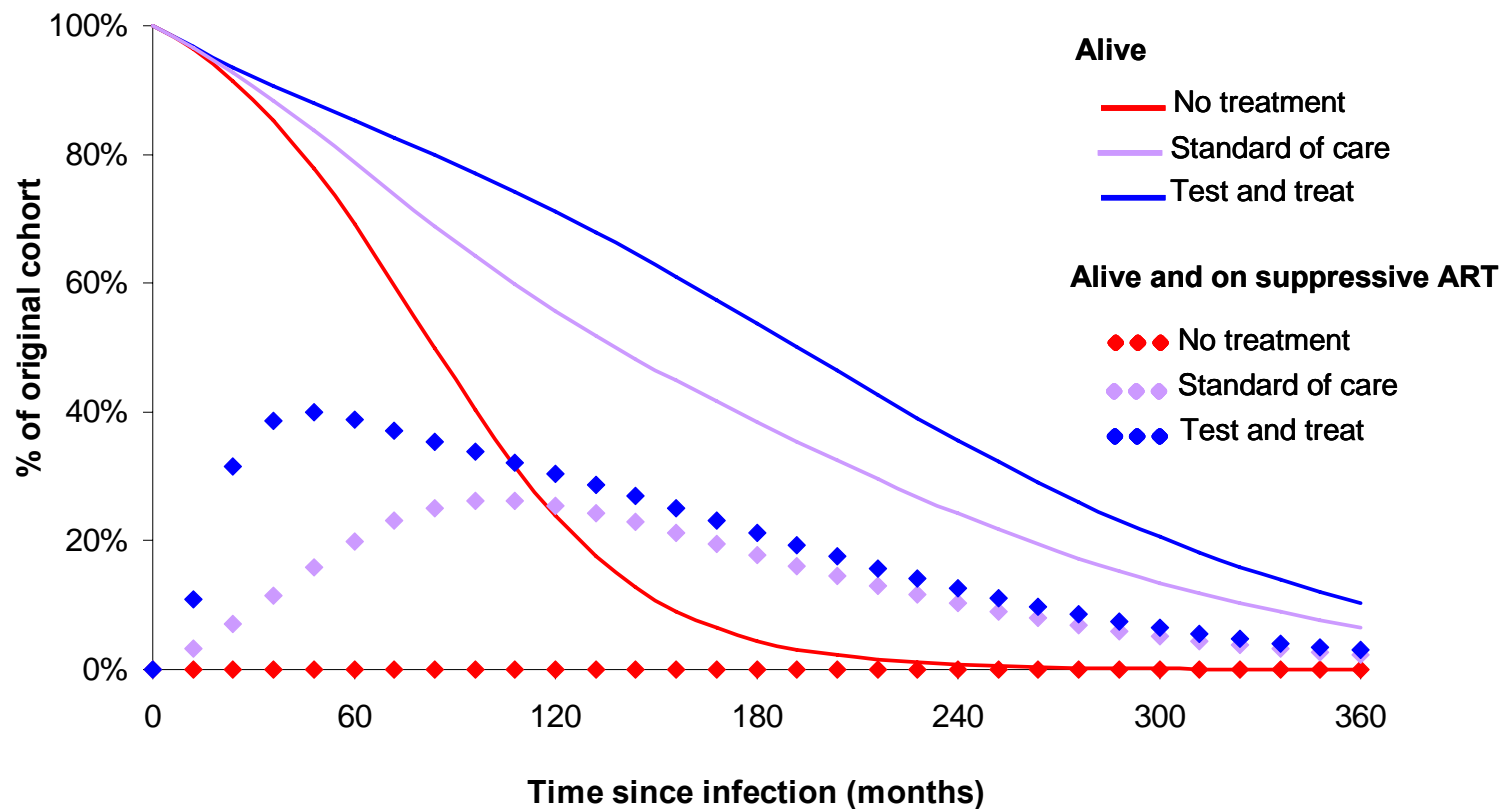
# Perspectives (1) : Aide au « design » d'études

## *TasP (Treatment as Prevention) : essai ANRS en cours de conception*

- Questions préliminaires :

- Quelle efficacité attendre ?
- Quels paramètres peuvent faire varier le plus cette efficacité

} → Taille de l'échantillon ?  
Faisabilité ?



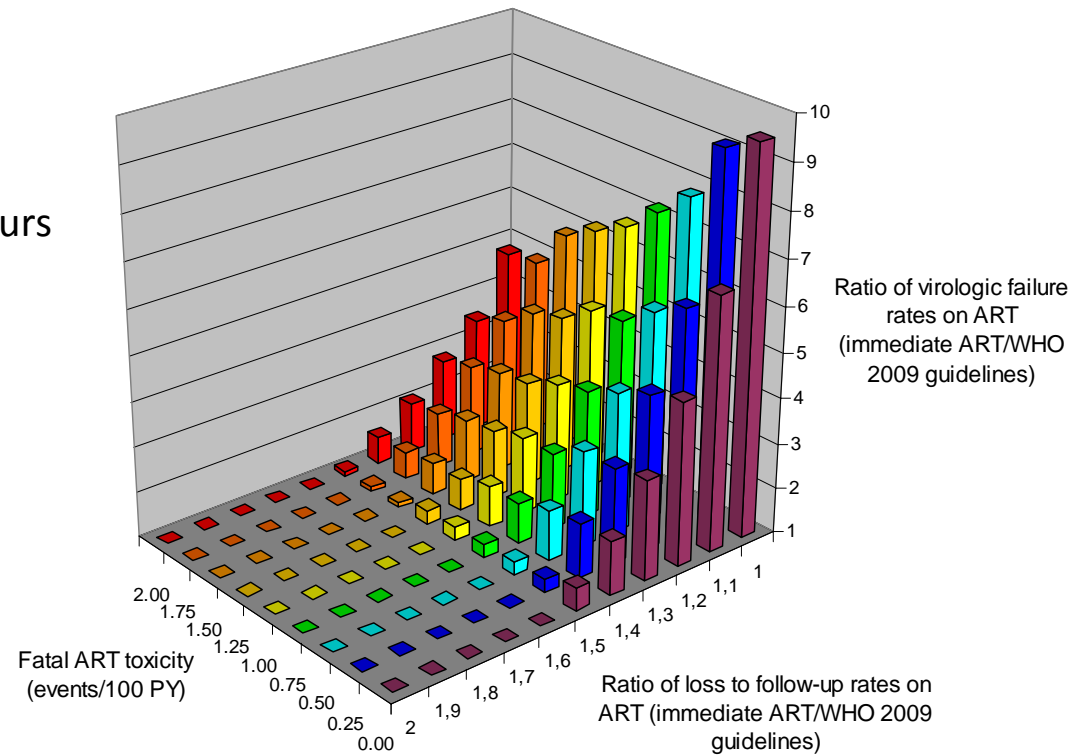
# Perspectives (2) : Projection à long terme

## Traitements ARV précoces : essai ANRS en cours (Temprano)

- Questions, en attendant la fin de l'essai :
  - Est-ce que les traitements précoces peuvent faire plus de mal que de bien, à long terme ?

### Analyse de sensibilité

- Combinaison de facteurs
- Recherche de seuil
- Surveillance précoce



## Perspectives (3) : Questions qui ne peuvent faire l'objet d'un essai

### Toxicité Embryo-fœtale de l'Efavirenz :

- Quel seuil de toxicité surajoutée par rapport à la nevirapine annulerait le bénéfice clinique de l'Efavirenz ?

Stratégies	Mères (100 000)		Enfants (n≈12 000)	
	Nb Vivantes à 10 ans	Δ Vivantes (EFV-NVP)	Nb Malformations à 10 ans	Excès malformations (EFV-NVP)
1 <sup>ère</sup> ligne Nevirapine	68 942	-	336	-
1 <sup>ère</sup> ligne Efavirenz	69 336	<b>394</b>	361	<b>25</b>

# Conclusion

1. Modèle ne peut remplacer les études cliniques
  - Une simplification de la réalité
  - Le modèle utilise les données des études cliniques
2. Modèle peut aider à la recherche clinique
3. Nouveau champ de recherche à explorer

## **Doctorat de recherche (Bourse ANRS):**

**Les modèles multi-états en appui de la recherche clinique  
dans le domaine de la prise en charge des adultes infectés  
par le VIH en Afrique sub-saharienne**

# Remerciements

- **A l'équipe de recherche PAC-CI site ANRS Abidjan:**
  - **Coordonateurs:** Pr N'dri Yoman, X Anglaret
  - **Equipes de coordination, de monitoring et administrative:** C Danel, R Moh, A Badjé, JB N'takpé, J Lecarro, D Gabillard, R Konan, S Konan, B Siloué, C Kouamé, C N'Chot, H Djetouan, G Kouamé, E Yao, A Kouakou, B Kouadio
  - **Équipe mère-enfant:** Pr Dabis, D Ekouevi, P Coffie, C Amani-Bossé
  - **SMIT:** S Eholie, G Nzunettu, D Rabe, B Sidibé, S Tuo, R Gbê, M Abanou, E Bissagnene
  - **CIRBA:**, H Chenal, O Ba-Gomis, D Hawerlander, F Kouamé, A Douhouré, L Bombo, J Oupoh
  - **CNTS:** A Minga, A Yao, L Dohoun, K Martin, E Amon, K N'Dri, MJ N'dri, I Bohouo
  - **USAC:** S Koulé, A Adou, I Adou, J Djobi, F Dembélé, V Kouadio, J Séri, C Guéhi, A Ani
  - **CePreF:** E Messou, A Anzian, P Gouesse, A Kati-Coulibaly, J Gnokoro, MC Kassi, A Tchehy
  - **HG Abobo nord:** E Kouamé, D Koua, A Kouamé, S Amon, L Beugré, A Yapo, Y N'zué, Y N'dri
  - **FSU Anonkoua kouté:** O Makaila, M Oyébi, S Sodenougbo, G Kouamé, K Christian, M Gbaguidji, N Mbakop
  - **La pierre angulaire:** M Kadio-Morokro, AC Kouadio, S Gountodji, E Yédjédji, P Kouadio, MJ Kouakou
  - **CeDReS:** H Menan, A Emieme, A Inwoley, T Ouassa, TA Toni, M Kabran
- **A l'équipe CEPAC-international:** K Freedberg, E Losina, R Walensky, M Weinstein, Sue Goldie, C Sloan, A Wong, A. David Paltiel, Y Yazdanpanah, Robin Wood
- **Représentants du promoteur (ANRS):** JF Delfraissy, B Bazin, A N'Diaye, C Canon, C Rekacewicz, C Lallemand
- **A tous les patients qui participent aux études cliniques**