

Efavirenz et Nevirapine: Tolérance et efficacité à long terme Cohorte ANRS 1215

Pierre DeBeaudrap

26 mai 2008

Contexte

Multithérapie antirétrovirales

$$2 \text{ INRT} + \begin{cases} 1 \text{ IP} \\ 1 \text{ INNRT} \end{cases}$$

Contexte

INNRT

- **Même efficacité à court terme que les IP**
(*N Engl J Med* 1999 ;341 :1865-1873 et 2003 ;349 :2293-2303, *AIDS* 2003 ;17 :987-999, *Antiviral Ther* 2002 ;7 :81-90)
- **Facilité d'utilisation**
(Landman et al. *AIDS* 2003 ;17 :1017-1022)
- **Bonne tolérance**
(*N Engl J Med* 1999 ;341 :1865-1873)
- **Prix bas**
(*Médecins sans frontière*, 2006)

Contexte

Efavirenz (EFV) et Nevirapine (NVP)

- Traitements de choix en première ligne (WHO)
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
- Peu de données à long terme
- Peu de données dans les pays du Sud

*HIV Med 2004;5 :105-109, Lancet 2004;363 :1253-1263,
HIV Clin Trials 2002;3 :296-303, AIDS 2005;19 :463-471*

Problématique et Objectifs

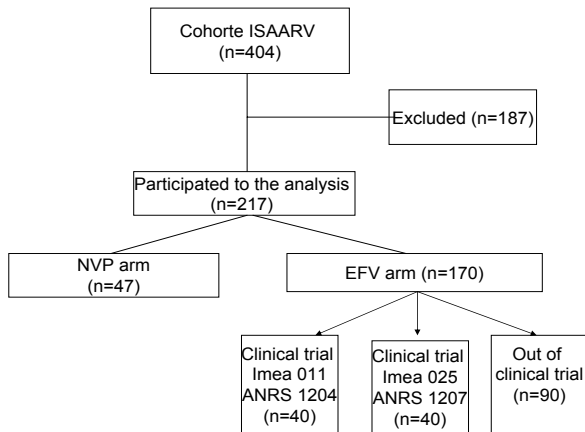
Intérêt des données observationnelles

- Données à plus long terme que les essais randomisés
- Données de la "vraie" vie

Mais...

- Design non randomisé
- Facteurs de confusion possibles

Méthode : population



Méthode

Objectif

Comparer

régimes avec **NVP** vs régimes avec **EFV**

Critères de résultat :

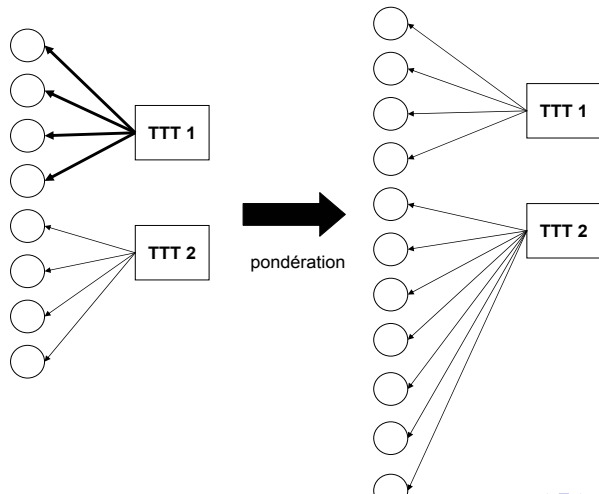
- Principal : changement de traitement
- Secondaires :
 - survie
 - progression clinique (nouveaux eicl CDC C)
 - CD4
 - réponse virologique

Méthode

Méthode de pondération par la proba du ttt (IWPT)

- Permet de corriger la non randomisation à baseline
- **1ère étape** : modéliser la probabilité de recevoir EFV ou NVP
- **2ème étape** : chaque individu reçoit un poids inverse à sa probabilité de recevoir le traitement
- **3ème étape** : analyse avec régression pondérées

Méthode : principe de la pondération (IWPT)



Résultats

Caractéristiques à l'inclusion

| Variables (j0) | EFV | NVP | p |
|----------------|-----------------|-----------------|------|
| Age | 37 (32-43) | 36 (29-42) | 0.3 |
| % Femmes | 48 | 72 | 0.01 |
| % CDC-C | 56 | 38 | 0.03 |
| CD4 | 158 (79-224) | 189 (96-285) | 0.04 |
| IMC | 19 (18-22) | 21 (18-23.5) | 0.05 |
| Hb | 11 (10-12) | 10 (9.5-12) | 0.4 |
| log ARN | 5.28 (4.78-5.7) | 4.94 (4.37-5.4) | 0.01 |
| Cotri | 73% | 87% | 0.04 |
| HBsAg | 13% | 17.5% | 0.52 |
| HCVAc | 8% | 7.5% | 0.9 |
| Suivi médian | 48 | 48 | |

Résultats : changements de traitement

EFV (170)

- 20 changements
- Incidence :
3.14 (2-5)/100 PA
- Stable dans le temps
- Remplacement par NVP
65% (IP 35%)
- Causes : grossesses (10),
atteintes neuro (4)

NVP (47)

- 7 changements
- Incidence :
4.14 (2-8.7)/100 PA
- Stable dans le temps
- Remplacement par EFV
43% (IP 57%)
- Causes : rash (3), hépatite
(3), Lyell (1)

Résultats : changements de traitement

Variables associées avec un changement de traitement

| Variables | EFV | NVP |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| EIG clinique/bio | 1.7 (0.4 ;6.9) | 14.5 (2.5 ;85) |
| log ARN | 1.6 (1.2 ;2.1) | 1.3 (0.7 ;2.6) |
| Age | 0.6 (0.3 ;1.2) | 0.6 (0.3 ;1.1) |

Patients HBsAg+ et HCVAc+

RR de changer de ttt = 0.84 [0.34 ;1.87]

Tolérance

EFV

- Clinique : atteintes neuro
- Biologique : 41 eig grade 3 (↓ avec le temps, $p=0.05$)
- 14 résistances notifiées

NVP

- Clinique : rash
- Biologique : 8 eig grade 3

Tolérance

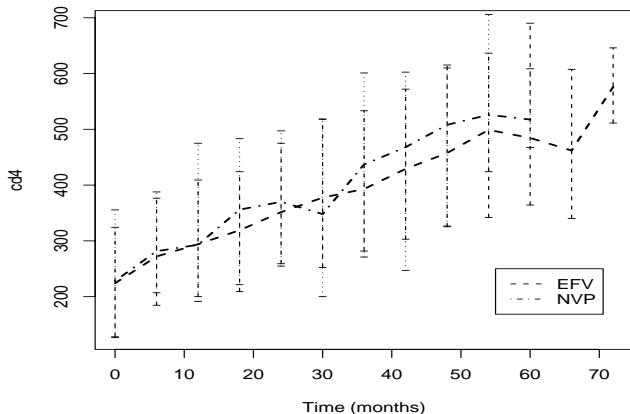
- pas de \neq entre EFV et NVP
- Risque d'hépatite/rash \uparrow qd $CD4 > 200$ (RR=6.6 [0.99 ;44])

Autres critères de résultats

Comparaison EFV et NVP

| Critère de résultat | RR (EFV vs NVP) | IC 95% |
|--------------------------------|-----------------|---------------|
| Premier succès viro | 1.38 | [0.999 ;1.89] |
| Echec viro | 0.77 | [0.35 ;1.68] |
| CD4 \geq 200/mm ³ | 1.05 | [0.72 ;1.53] |
| CD4 \geq 500/mm ³ | 1.02 | [0.59 ;1.83] |
| Décès | 1.15 | [0.41 ;3.24] |
| Nouvel eicl CDC-C | 1.25 | [0.61 ;2.58] |

Réponse immunologique



Discussion

Efficacité

- Même efficacité globale de EFV et NVP
- Peut être \neq limite en terme de rapidité de la réponse virologique
- Pas de \neq en terme de changement de ttt

Tolérance

- Incidence des EI faible, sans \uparrow avec le temps
- Pas de \neq entre EFV et NVP pour l'incidence
- Mais nature des EI \neq (idem données de la littérature)

Discussion

Points forts

- Long suivi
- Suivi actif
- Méthodologie pour les facteurs de confusion
- Complément aux essais cliniques

Points faibles

Faibles effectifs +++ (manque de puissance)

Conclusion

Au total

- Résultats similaires entre EFV et NVP
- Peut-être légère supériorité d'EFV en terme de réponse viro
- Bonne tolérance à long terme

MERCI

pour votre attention et à :

- Equipe du CRCF Fann
- Service biostatistique Lyon 1
- IMEA
- Sidaction