

NIH - INNTI

Etude de la réponse virologique des patients sous efavirenz vs névirapine

Sophie Grabar

biostatistique et informatique médicale, Hôpital Cochin (Paris)

Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients

Phillips A.N., Pradier C., Lazzarin A., Clotet B., Goebel F.-D., Hermans P., Antunes F., Ledergerber B., Kirk O., Lundgren J.D. on behalf of the EuroSIDA study group
AIDS, 2001, 15, 2358-2395

A partir des données de la cohorte EuroSIDA, l'analyse des facteurs associés à la réponse virologique de patients avec l'un des deux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse montre une meilleure réponse virologique de l'efavirenz par rapport à la névirapine. Reste que le choix des molécules dépend largement d'autres indicateurs tels que l'observance attendue ou les effets secondaires.

Avec la multiplication des traitements antirétroviraux actuellement à la disposition des cliniciens, les données des essais thérapeutiques ne rendent plus compte de l'ensemble des comparaisons de combinaisons thérapeutiques possible. L'article de Phillips et coll. publié récemment dans *AIDS* est un nouvel exemple d'étude menée sur des données d'observation, là où encore aucune donnée d'essai thérapeutique n'est disponible. En effet, bien que la névirapine et l'efavirenz, deux molécules de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

inverse (INNTI), aient reçu respectivement leur autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Food & Drug Administration depuis 1996 et 1998, aucun essai clinique ne les a opposés formellement.

A partir des données de la cohorte EuroSIDA, qui suit de manière prospective des patients séropositifs provenant de 64 hôpitaux en Europe, Phillips et coll. ont étudié les facteurs associés à la réponse virologique de patients ayant débuté un traitement antirétroviral comprenant soit l'efavirenz soit la névirapine. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir débuté l'efavirenz ou la névirapine (et non les deux) après juillet 1997 et avoir des données de charge virale et de CD4 disponibles avant le début du traitement. Les patients débutant un traitement par d'autres INNTI (loviride ou delavirdine) furent exclus. La définition retenue pour l'échec virologique était la survenue de deux mesures consécutives de charge virale supérieures à 500 copies/ml. La durée écoulée entre la mise sous traitement et l'échec virologique a été étudiée à l'aide d'un modèle multivarié de Cox. Parallèlement, une étude de la progression clinique (décès ou progression vers une nouvelle pathologie classant sida) a été menée. Toutes les analyses ont été réalisées selon le principe de l'intention de traitement, c'est-à-dire en ne tenant pas compte des modifications de traitement qui auraient pu intervenir après la *baseline*.

L'analyse a porté sur 2203 patients : 1325 sous névirapine et 878 sous efavirenz.

Les caractéristiques démographiques des deux groupes de sujets à l'initiation des INNTI étaient voisines, en dehors du fait que la névirapine était plus prescrite chez les sujets toxicomanes (23%) que l'efavirenz (15%).

La grande majorité de ces 2203 patients avaient déjà été traités par d'autres antirétroviraux. Seuls 6% des sujets débutant la névirapine et 4% de ceux débutant l'efavirenz étaient naïfs de tout traitement antirétroviral. En moyenne, les sujets avaient déjà reçu plus de 3 analogues nucléosidiques et un ou deux inhibiteurs de protéase (IP). Lors de l'initiation des INNTI, les combinaisons thérapeutiques associaient le plus souvent 2 analogues nucléosidiques et au moins un inhibiteur de protéase. La population d'étude était à des stades relativement avancés de la maladie. En effet, à l'initiation des INNTI, 34% des sujets sous névirapine et 41% des sujets sous efavirenz étaient déjà au stade sida. Les sujets sous efavirenz avaient une charge virale initiale moins élevée que les sujets sous névirapine (3,7 log *versus* 3,9 log ; $p < 0,001$), et pour 36% d'entre eux la charge virale initiale était inférieure à 500 cp/ml *versus* 28% dans le groupe névirapine. En ce qui concerne les lymphocytes CD4, les

taux de CD4 à l'initiation des INNTI étaient similaires dans les deux groupes (médiane : 267/mm³). En revanche, le nadir de CD4 était significativement plus bas chez les sujets sous efavirenz (108 vs 127).

L'analyse de l'échec virologique a été conduite sur 1913 patients disposant d'une mesure de charge virale après le début de INNTI. Au total, 669 sujets ont présenté un échec virologique ; 13% des échecs virologiques survinrent chez des sujets qui avaient une charge virale initiale < 500 cp/ml. L'échec virologique survint en médiane après 8 mois de suivi (8 mois dans le groupe névirapine et 7 dans le groupe efavirenz).

L'analyse multivariée montre qu'étaient associés à un moindre risque d'échec virologique : un faible nombre d'inhibiteurs de protéase et d'analogues nucléosidiques utilisés antérieurement, un nadir de CD4 élevé, une faible charge virale à l'initiation des INNTI, le fait d'être au stade sida, d'avoir moins d'analogues nucléosidiques dans la combinaison thérapeutique, et la nature des INNTI utilisés. Parmi les sujets sous névirapine, 505 ont présenté un échec virologique contre 164 dans le groupe efavirenz, donnant des taux d'incidence d'échec respectivement de 55% et 33% par personnes-années. Après ajustement, le risque relatif (RR) d'échec virologique était significativement plus faible chez les sujets du groupe efavirenz comparativement au groupe névirapine (RR = 0,57 ; IC 95% : 0,47-0,69).

Afin de vérifier ces résultats, les auteurs ont mené une série d'analyses de sensibilité. Ils ont considéré séparément des sous-populations selon que les sujets étaient ou non naïfs d'inhibiteurs de protéase, que la charge virale initiale était ou non supérieure à 500 cp/ml, que les sujets étaient sous abacavir, ou encore selon le semestre d'initialisation des INNTI ou le nombre de nouvelles molécules initiées avec les INNTI. Toutes ces analyses conduisent à des résultats sensiblement similaires, montrant un bénéfice virologique plus élevé chez les sujets sous efavirenz. D'autres analyses de sensibilité avec d'autres ajustements et stratifications, dont une analyse "sous traitement", ont été tentées et ont toutes conduit au même résultat.

De même concernant la réponse en lymphocytes CD4, les analyses multivariées indiquent qu'à 12 mois, les sujets sous efavirenz ont une augmentation moyenne de plus de 21 cellules/ml que les sujets sous névirapine (p = 0,006).

Enfin, concernant la progression clinique, 162 sujets ont présenté une nouvelle pathologie classant sida ou un décès pendant leur suivi (123 dans le groupe névirapine et 39 dans le groupe efavirenz). L'analyse multivariée retrouve les tendances observées pour l'échec virologique : les sujets du groupe efavirenz progressent moins rapidement que les sujets sous

névirapine (RR = 0,49 ; IC 95% : 0,33-0,74). Ces résultats furent confirmés par les différentes analyses de sensibilité, en dehors de celle où l'analyse fut stratifiée sur les centres, pour lesquels le risque relatif était à la limite de la signification (RR 0,64 ; IC 95% : 0,40-1,02 ; $p = 0,06$).

L'utilisation de données d'observation pour comparer des traitements est souvent sujette à caution. En effet, la crainte de survenue de biais - notamment de biais d'indication - peut gêner l'interprétation des résultats. Contrairement aux essais thérapeutiques randomisés, dans les cohortes, l'allocation des traitements n'est pas "contrôlée". Les traitements ne sont pas tirés au sort mais choisis par le clinicien. Ils résultent d'une décision médicale motivée par des arguments cliniques, biologiques ou autres. Ils sont les reflets indirects de l'état des patients. L'analyse statistique de ces données nécessite un traitement particulier qui associe ajustements et stratifications. Le tirage au sort pratiqué dans les essais cliniques permet idéalement d'homogénéiser l'ensemble des caractéristiques initiales des patients dans les groupes qui vont être comparés et de limiter les biais d'indication.

Dans un travail précédent, Phillips et coll.¹ s'étaient précisément intéressés à cette question. Des essais thérapeutiques disposant de résultats cliniques avaient été mimés sur des données issues de plusieurs études d'observation (EuroSIDA, la Swiss HIV Cohort et la Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH). Les résultats obtenus à partir des données de cohortes et des essais avaient été comparés et avaient montré que, bien que la plupart des comparaisons aient abouti à des résultats non biaisés, si les caractéristiques initiales des populations comparées étaient très différentes, les résultats pouvaient être biaisés malgré les ajustements statistiques. Dans l'étude présentée ici, l'influence de biais pour expliquer les résultats paraît peu probable. En effet, les caractéristiques initiales des patients des deux groupes sont proches et les analyses robustes, puisque l'effet persiste dans les différentes analyses de sensibilité réalisées. On notera que les résultats cliniques sont, eux, un peu moins robustes, et que prudemment les auteurs de l'étude n'insistent pas sur les résultats cliniques observés. A cette occasion, il n'est peut-être pas inutile de rappeler que ce n'est pas parce qu'un effet observé est important et très significatif qu'il est pour autant dépourvu de biais. En effet, l'effet d'un biais peut être suffisamment fort pour distordre les résultats et les rendre significatifs.

Les résultats de cette étude sont proches de ceux observés à partir de bases de données londoniennes dans une population de sujets naïfs². L'efavirenz y avait également une meilleure

réponse virologique comparée à la névirapine.

Il est intéressant de constater que, de la même manière que cela avait été montré pour les inhibiteurs de protéase, les sujets naïfs de traitement antirétroviral ont été moins à risque d'échec virologique que les sujets prétraités. Cela s'explique vraisemblablement par la sélection des mutations virales par les traitements antérieurs, mais est toujours décevant lorsque de nouvelles molécules sont testées.

Comme le rappellent les auteurs dans leur conclusion, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Toutes les questions posées dans ce travail ne trouveront de réponses définitives que dans une étude randomisée. Tout au moins cette étude permet-elle de rappeler que les données issues d'études d'observation peuvent être très utiles pour guider l'élaboration de nouveaux essais thérapeutiques, en aidant à formuler des hypothèses et à cibler une population d'étude.

Reste que les études de cohortes ne remplacent sans doute pas les études contrôlées et randomisées et qu'en pratique clinique le choix des molécules, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et autres, tient aussi, au cas par cas, de la galénique, de différentes variables dont le profil de tolérance attendu et les comorbidités.

On attendra donc avec particulièrement d'intérêt les résultats de l'essai randomisé "2 NN" qui comparera l'efavirenz et la névirapine, tous deux associés au d4T et au 3TC, chez plus de 1000 patients naïfs dans le monde.

1 - Phillips AN, Grabar S, Tassie JM et al.

"Use of observational databases to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection : comparison of cohort studies with randomized trials. EuroSIDA, the French Hospital Database on HIV and the Swiss HIV Cohort Study Groups"

AIDS, 1999, 13, 15, 2075-82

2 - Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S et al.

"Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients : a cohort study"

AIDS, 2002, 16, 1, 53-61