

ANRS 12 231 2LADY-SHS

Intitulé du projet

Évaluation médico-économique de trois stratégies de traitement antirétroviral de seconde ligne en Afrique : étude associée à l'essai clinique 2lady ANRS 12 169

Investigateur(s)/Coordinateur(s)

Investigateur principal Sud : Pr Papa Salif Sow, Centre Régional de Recherche et de Formation (CRCF) de Fann, Dakar, Sénégal

Investigateur principal Nord : Dr Bruno Spire, SESSTIM, UMR 912 (INSERM-IRD-Université Aix Marseille), Marseille, France

Co-investigateurs :

Pr Sinata Koulla-Shiro, Service des maladies infectieuses, Hôpital Central, Yaoundé, Cameroun

Dr Adrien Sawadogo, Hôpital De Jour, Département de Médecine Interne, CHU Sourou Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso

Problématique

Un des défis majeurs à relever dans les pays à ressources limitées au cours des prochaines années concerne la gestion des échecs thérapeutiques et du passage en 2^{nde} ligne de traitement antirétroviral. La hausse préoccupante des dépenses associées à l'arrivée des traitements de 2^{nde} ligne, pour la plupart brevetés, conjuguée à un contexte de rareté des ressources, risquent d'accentuer les contraintes budgétaires existantes et de contraindre fortement l'accès aux traitements efficaces du VIH/Sida dans ces pays. Dans ce contexte, il apparaît important de définir des stratégies de deuxième ligne qui soient coût-efficaces, c'est-à-dire qui permettent d'obtenir la meilleure efficacité à un coût financièrement acceptable pour le pays. Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, une étude médico-économique a été associée à l'essai clinique multicentrique 2-Lady ANRS 12-169, dont l'objectif est de définir des stratégies de 2^{nde} ligne efficaces et bien tolérées dans trois pays d'Afrique Subsaharienne, le Sénégal, Cameroun et le Burkina Faso.

Objectif

L'étude médico-économique a pour objectif d'évaluer le coût-efficacité de trois stratégies de 2^{ème} ligne chez des patients en échec de 1^{ère} ligne dans le contexte de trois d'Afrique Subsaharienne, le Cameroun, le Burkina Faso, et le Sénégal :

- l'association emtricitabine+ténofovir + lopinavir/ritonavir (TDF/FTC+LPV/r:stratégie de référence) ;
- l'association abacavir + didanosine + lopinavir/ritonavir (ABC/ddI + LPV/r);
- l'association emtricitabine + ténofovir + darunavir/ritonavir (TDF/FTC + DRV/r).

Les deux premières associations correspondent aux deux principales stratégies thérapeutiques recommandées par l'OMS dans les pays à faibles ressources. L'association emtricitabine + ténofovir + lopinavir/ritonavir, qui correspond au traitement de 2^{de} ligne de référence dans les pays du Nord, n'a pas été étudiée dans le contexte de pays Africains, chez des patients qui, pour la plupart, sont porteurs de virus de sous-types non B. Bien que non recommandée par l'OMS, la troisième association, incluant comme IP boosté le darunavir/ritonavir, a été retenue en raison de son double

avantage pour une utilisation dans les pays du Sud : une monoprise quotidienne et une meilleure tolérance.

Avancement

L'étude médico-économique est actuellement en cours de valorisation. Les analyses réalisées ont porté sur l'élaboration d'un modèle de microsimulation permettant d'estimer les bénéfices en santé et les coûts de chacune des stratégies thérapeutiques au-delà de la durée de suivi de l'essai. Le principal critère d'efficacité utilisé est le nombre d'années de vie gagnées (AVG). Le modèle de microsimulation utilisé est un modèle de Markov à 4 états de santé prenant en compte les caractéristiques individuelles des patients. Les 4 états de santé comprennent 3 états de santé défini en fonction du taux de CD4 (<200 CD4, $200 \leq \text{CD4} < 350$, ≥ 350 CD4) et un état décès (

). Une année passée dans un état de santé autre que « décès » correspond à une année de vie gagnée et à chaque état de santé est associé un coût. Les coûts pris en compte dans l'analyse comprennent les coûts directs médicaux incluant le coût des traitements (antirétroviraux et traitements associés), le coût des consultations, le coût des examens (planifiés dans le protocole et hors protocole) et le coût des hospitalisations. Ces coûts sont évalués à partir des données cliniques sur les ressources médicales consommées collectées dans le cadre de l'essai valorisées par leurs coûts unitaires. Les informations sur les coûts unitaires des soins et traitements délivrés aux patients sont issues de données collectées au cours de l'essai sur les prix et coûts des services de chacun des hôpitaux partenaires du projet complétés par les données de comptabilité de l'essai. La perspective adoptée pour l'analyse est une approche dite « sociétale modifiée ». La survie et les coûts sont d'abord mesurés à partir des données observées sur deux ans puis extrapolés jusqu'à quatre ans grâce au modèle de Markov dont les principaux paramètres ont été estimés à partir des données de l'essai. L'efficacité et le coût des stratégies thérapeutiques sont comparés sur la base d'un ratio coût-efficacité incrémental qui exprime le coût additionnel d'une année de vie gagnée. De plus la qualité de vie des patients a été évaluée au cours de la 1^{ère} année en utilisant l'échelle de symptômes perçus de Justice.

Résultats (à 4 ans)

451 patients randomisés entre 2010 et 2012 ont été inclus dans l'analyse coût-efficacité associée à l'essai 2Lady. Cette population est majoritairement composée de femmes (72%) et plus de la moitié des patients avaient moins de 38 ans au moment de l'inclusion. Au moment du changement de traitement, un patient sur deux avait un système immunitaire affaibli avec un taux de CD4 inférieur à 183 CD4/ml. Nous décrivons dans le tableau 1, l'évolution de l'état de santé de l'ensemble des patients grâce au modèle de Markov à 4 états de santé. Les 4 états définis sont : « état faible : <200 CD4 , état moyen : $200 \leq \text{CD4} < 350$, état élevé : ≥ 350 CD4, décès ».

Figure 1 Diagramme d'états-transitions associé à l'essai 2Lady

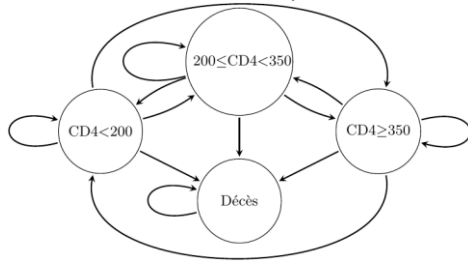


Tableau 1 Effectif des états de santé au moment de l'inclusion et à 24 mois

Etat de santé	Effectif à l'inclusion	Effectif à 2 ans
Faible (<200 CD4)	251 (56%)	37 (8%)
Moyen (200≤CD4<350)	127 (28%)	139 (31%)
Elevé (>=350 CD4)	73 (16%)	264 (59%)
Décès	0 (0%)	11 (2%)
Total	451 (100%)	451 (100%)

Dans l'ensemble, les ARV de 2^{ème} ligne ont permis une amélioration de l'état de santé des patients, ce qui s'est traduit par le retour, après deux ans de traitement, à un taux de CD4>=350 pour la majorité des patients (59%). Lors des transitions des patients dans les différents états de santé, il a été constaté que certaines caractéristiques individuelles avaient une influence non négligeable. Toutes choses égales par ailleurs :

- Le risque de décès d'un patient à l'état taux faible augmente de 12% si son âge augmente d'une année (OR = 1,1 [1,0 ; 1,2]).
- Le risque de décès d'un patient à l'état taux faible double si sa charge virale augmente d'une unité de log10 (OR = 2,3 [1,3 ; 4,3]).
- L'augmentation de la charge virale d'une unité de log, augmente de 50% le risque de transiter de l'état taux élevé vers l'état taux moyen (OR = 1,5 [1,3 ; 1,9]).
- Par rapport aux femmes, les hommes vont moins fréquemment vers les états de santé à taux de CD4 supérieur (taux faible→taux élevé : OR = 0,7 [0,5 ; 0,9] ; taux moyen→taux élevé : OR=0,6 [0,4 ; 0,8] ; taux moyen→taux faible : OR=1,8 [1,0 ; 3,1]).
- Un patient avec un taux de CD4 moyen a 50% plus de chances d'atteindre le seuil de 350 CD4 s'il reçoit la stratégie ABC/ddi+LPV/r que la stratégie TDF//FTC+LPV/r (OR=1,5 [1,1 ; 1,9]).
- Un patient suivi au Burkina Faso avait 45% de chances d'atteindre l'état taux élevé s'il est à l'état taux moyen ; par rapport à un patient suivi au Cameroun (OR=1,5 [1,1 ; 1,9]).

Après avoir observé ces transitions sur une durée de 4 ans, nous résumons les résultats de l'analyse coût-efficacité dans le tableau 2:

	TDF/FTC + LPV/r	ABC/ddi + LPV/r	TDF/FTC + DRV/r
Côût moyen sur 4 ans (US \$) [IC 95%]	2566 [2501 ; 2630]	3684 [3558 ; 3808]	3261 [3170 ; 3339]
AVG Moyens [IC 95%]	3,72 [3,65 ; 3,78]	3,69 [3,60 ; 3,76]	3,67 [3,57 ; 3,75]
Δ coût moyens (en US \$) [IC 95%]	Référence	-1118 [-1257 ; -976]	-695 [-795 ; -589]
ΔAVG [IC 95%]	Référence	0,03 [-0,07 ; 0,14]	0,05 [-0,06 ; 0,16]
		Stratégie dominée par « TDF/FTC+LPV/r »	Stratégie dominée par « TDF/FTC+LPV/r »

Ces résultats suggèrent que la stratégie « TDF/FTC+LPV/r » recommandé par l'OMS est l'option thérapeutique optimale en termes de coût-efficacité par rapport aux deux autres options étudiées.

Par ailleurs, nous avons comparé la stratégie « TDF/FTC+LPV/r » aux deux autres stratégies en termes de qualité de vie. Globalement, nous n'avons pas trouvé de différence significative (en médiane) lors que nous avons comparé le nombre de symptômes dérangeants TDF/FTC+LPV/r=0 [1 ; 2] (réf.), ABC/ddi + LPV/r : 1[0 ; 3] (p=0,7) TDF/FTC + DRV/r : 0 [0 ; 1] (p=0,2).

Durée du projet

2009-2016

Communications en conférences

- **6^{èmes} journées scientifiques du site ANRS – Cameroun (19 janvier 2016, Yaoundé, Cameroun) :**
 - **Evaluation médico-économique de trois stratégies de traitement antirétroviral de seconde ligne en Afrique. Communication orale.**
- **La 8^{ème} conférence internationale francophone VIH/Hépatites AFRAVIH 2016 (avril 2016, Bruxelles, Belgique) :**
 - **Analyse coût-efficacité de trois stratégies de traitement antirétroviral de seconde ligne chez les patients infectés par le VIH en Afrique Subsaharienne. Poster.**
- **La 21^{ème} conférence internationale sur le sida - AIDS 2016 (juillet 2016, Durban, Afrique du Sud) :**
 - **Cost-effectiveness of three PI-based second line antiretroviral treatment combinations in HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. Poster.**

Perspectives

Suite à la présentation des résultats de l'analyse coût-efficacité aux conférences de l'AFRAVIH et de AIDS 2016, l'article correspondant est en cours de rédaction. Une analyse des trajectoires d'emploi des patients infectés par le VIH est également en cours afin d'étudier dans quelle mesure l'accès aux traitements de seconde ligne modifie les trajectoires professionnelles et peuvent représenter un bénéfice économique additionnel.