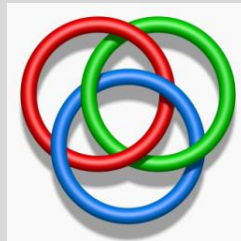


ANRS HC30 QUADRIH



ANRS HC31 SOFTRIH



Professeur Eric Rosenthal
Service de Médecine Interne, CHU de Nice

Liens d'intérêt



Membre de board, d'un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium d'un laboratoire pharmaceutique : BMS, GSK, Gilead, Janssen, MSD, Roche, Schering Plough, ViiV Healthcare

Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique: aucune

- Essais ANRS-HC26 TélapréVIH ANRS-HC27 BocépréVIH*
- Besoin d'alternatives thérapeutiques, notamment chez les patients :
 - « répondeurs nuls » à une bithérapie Peginterféron/ribavirine
 - en échec après une trithérapie incluant un inhibiteur de la protéase NS3/4A ou ayant prématurément interrompu une trithérapie pour intolérance à l'interféron ou à l'inhibiteur de protéase
- Nécessité de schémas thérapeutiques plus simples, mieux tolérés, si possible sans interféron, évalués en association avec les antirétroviraux

ANRS HC30 QUADRIH



Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une
QUadrithérapie par
Asunaprevir, **D**aclatasvir, **R**ibavirine et **I**nterféron pégylé
*chez des patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 ou
4, ayant présenté une réponse nulle à un traitement
antérieur par Interféron pégylé et Ribavirine*

Descriptif de l'étude



Conception de la recherche

- Etude de phase II ;
- Monobras ;
- Multicentrique (33 centres) ;
- Nationale ;
- Objectif d'inclusion : 65.



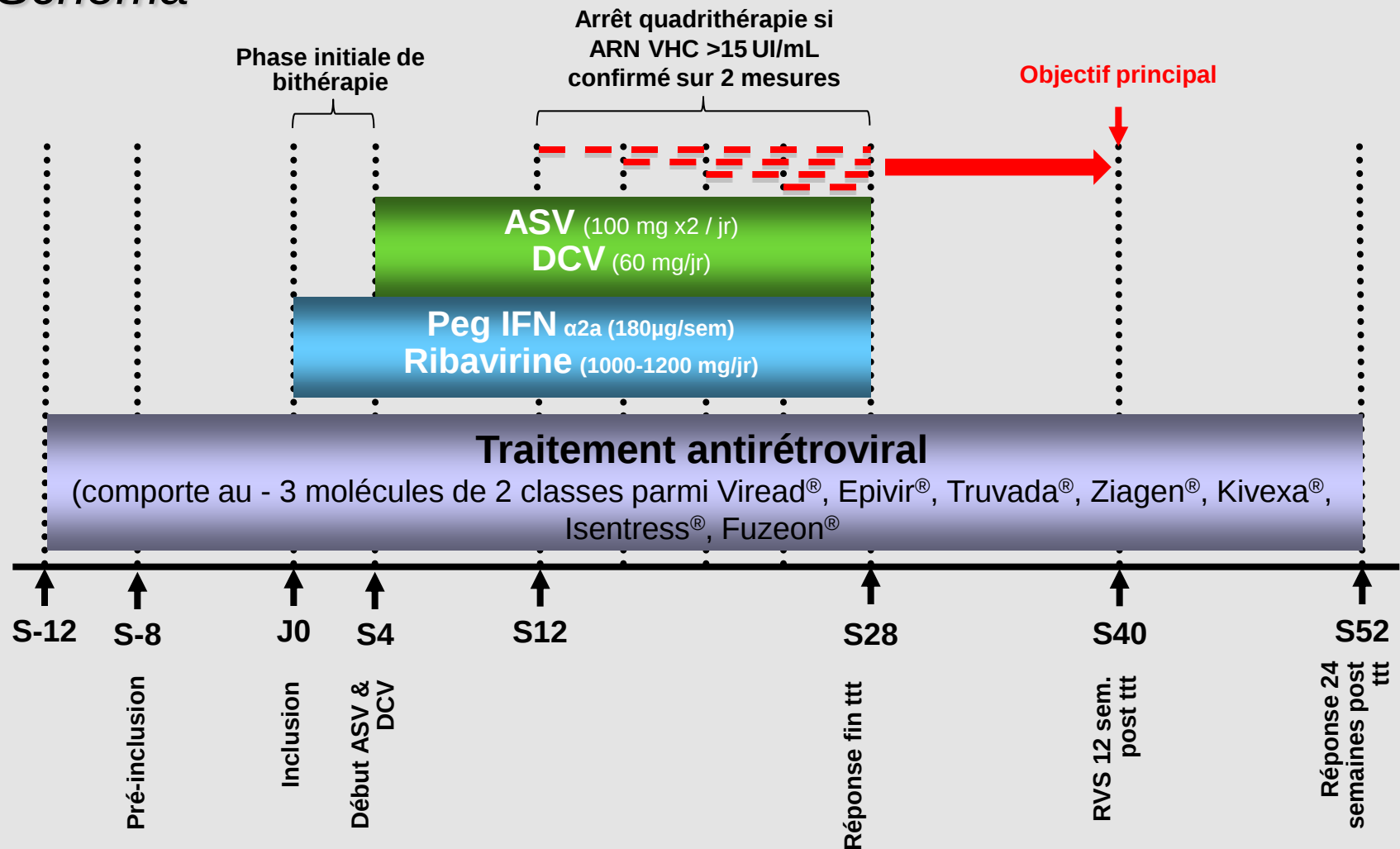
Echéancier de la recherche :

- Durée de la période d'inclusion : 9 mois ;
- Début des inclusions : décembre 2012 (fin des inclusions prévue en août 2013) ;
- Durée de participation par patient : 56 à 60 semaines .
- Durée totale prévue de l'étude : 23 mois (fin prévue en novembre 2014).

Descriptif de l'étude



Schéma



Objectifs et critères



Objectif principal

- **Estimer** chez des patients co-infectés VIH / VHC-génotype 1 ou 4 ayant présenté une réponse nulle à un traitement antérieur par bithérapie interféron pégylé et ribavirine **le taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS) évalué 12 semaines après un traitement de 24 semaines par une quadrithérapie associant l'asunaprevir, le daclatasvir, l'interféron pégylé alpha-2a et la ribavirine**, et de voir si ce taux est significativement supérieur à 40%.

➔ Si les 65 patients sont évaluable, un minimum de 34 patients répondeurs sera nécessaire pour conclure avec la puissance souhaitée à une efficacité de la stratégie.

Objectifs et critères



Objectifs secondaires (1/2)

Evaluation de la tolérance et des symptômes perçus

- Evaluation de la tolérance clinique et biologique de la quadrithérapie ;
- Description de l'évolution des symptômes perçus et de l'observance.

Evaluation infections VHC et VIH

- Cinétiques virologiques ;
- Facteurs pronostiques de réponse virologique ;
- Résistances ;
- Evènements cliniques.

Evaluation pharmacocinétique

- Description des concentrations minimales de Ribavirine et relation avec la variation de l'hémoglobinémie et la RVS ;
- Paramètres pharmacocinétiques (PK) des ARVs, de l'Asunaprevir et du Daclatasvir ;
- Relation entre les données PK et l'efficacité / tolérance.

Sous
étude
préalable
chez 20
patients

Objectifs et critères



Objectifs secondaires (2/2)

Evaluation hépatique et métabolique

- Relation entre l'histologie hépatique à J0 et la réponse virologique ;
- Pour les patients cirrhotiques : évolution des scores de Child-Pugh et MELD, et du risque d'évolution de la cirrhose ;
- Résistance à l'insuline (HOMA-IR) et relation entre la valeur à J0 et la réponse virologique ;
- Evaluation des paramètres définissant un syndrome métabolique et de la relation entre la valeur à J0 et la réponse virologique.

Études de pharmacogénétique *(selon les résultats pharmacologiques et virologiques)*



Principaux critères d'inclusion (1/2)

- Adulte ≥ 18 ans avec infection VIH-1 ou VIH-2 confirmée ;
- Infection par VHC de génotype 1 ou 4 uniquement, confirmée et avec ARN VHC détectable ≥ 1000 UI/mL lors de la pré-inclusion ;
- Répondeurs nuls à un traitement antérieur par Interféron Pegylé et Ribavirine (baisse $< 2 \log_{10}$ UI/mL entre J0 et S12) ;
- Traitement antirétroviral stable depuis plus de 1 mois lors de la pré-inclusion, ne comprenant que des molécules parmi les suivantes : Viread[®], Epivir[®], Truvada[®], Ziagen[®], Kivexa[®], Isentress[®], Fuzéon[®] ;
- CD4 > 200 /mm³ et > 15 % à la pré-inclusion ;
- ARN-VIH < 400 copies/mL depuis ≥ 3 mois à la pré-inclusion ;



Principaux critères d'inclusion (2/2)

- Tout stade de fibrose hépatique, avec documentation de la présence ou non d'une cirrhose à la pré-inclusion :
 - antécédent de PBH ayant montré des lésions de cirrhose (METAVIR F4), quelle qu'en soit l'ancienneté, et/ou
 - biopsie hépatique datant de moins de 18 mois et de bonne qualité (longueur ≥ 15 mm et ≥ 6 espaces portes) permettant la détermination du METAVIR, et/ou
 - élastométrie impulsionnelle hépatique (Fibroscan®) datant de moins de 6 mois et de bonne qualité (au moins 10 mesures sur une incidence avec IQR inférieur à 25% de l'élastométrie moyenne mesurée et un taux de réussite d'au moins 80%).

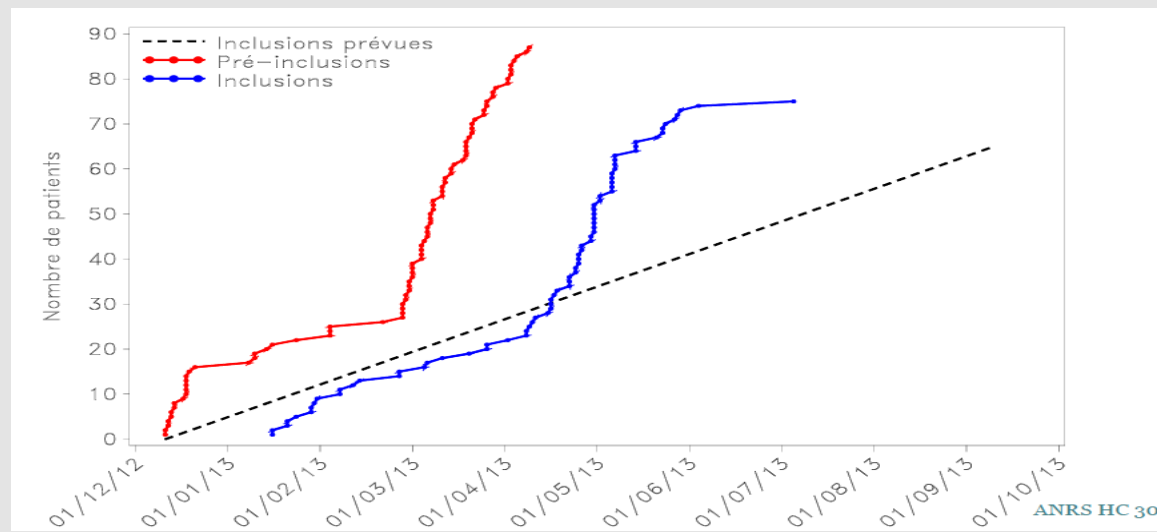
→ Cirrhose = METAVIR F4 et/ou élastométrie ≥ 15 kPa.

→ La proportion de patients cirrhotiques est limitée à 50% de l'ensemble des patients inclus.

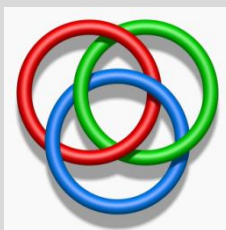


Etat des inclusions

- Premier consentement signé : le 11 décembre 2012 ;
- Première inclusion (initiation de la bithérapie) : le 16/01/2013 ;
- Dernière inclusion (= fin de la période d'inclusion) : le 05/07/2013 ;
- Dernière visite du dernier patient (théorique) : 04/07/2014 ;
- Objectifs initial d'inclusion : 65 patients ;
- Effectif actuel :
 - 89 patients pré-inclus ;
 - 55 patients inclus dans l'étude principale ;
 - 20 patients inclus dans l'étude principale + la sous-étude PK ;
 - 14 patients non inclus (dont 4 après demande d'inclusion à la limite des critères d'éligibilité).



ANRS HC31 SOFTRIH



Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une

*Trithérapie orale par une combinaison
Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) à dose fixe et Ribavirine*

*Chez des patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1
prétraités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A*

Descriptif de l'étude



Conception de la recherche

- Etude de phase II ;
- Monobras ;
- Multicentrique ;
- Nationale ;
- Objectif d'inclusion : 70.



Echéancier de la recherche :

- Durée de la période d'inclusion : 6 mois ;
- Début des inclusions : premier trimestre 2014 ;
- Durée de participation par patient : 52 à 56 semaines ;
- Durée totale prévue de l'étude : 20 mois (fin prévue 3^{ème} trimestre 2015).

Objectifs et critères



Objectif principal

- **Estimer** chez des patients co-infectés VIH / VHC-génotype 1 en échec à une trithérapie antérieure par interféron pégylé, ribavirine et inhibiteur de la protéase NS3/4A, ou avec une interruption prématurée de la trithérapie pour intolérance à l'interféron ou à l'inhibiteur de la protéase, **le taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS)** évalué 12 semaines après un traitement de 24 semaines par une trithérapie orale associant la combinaison Sofosbuvir/Ledipasvir à dose fixe et la ribavirine, et de voir si ce taux est significativement supérieur à 50%.

➔ *Si les 64 patients sont évaluable, un minimum de 39 patients répondeurs sera nécessaire pour conclure avec la puissance souhaitée à une efficacité de la stratégie.*

Objectifs et critères



Objectifs secondaires (1/2)

Evaluation de la tolérance et des symptômes perçus :

- Evaluation de la tolérance clinique et biologique de la trithérapie ;
- Description de l'évolution des symptômes perçus et de l'observance.

Evaluation infections VHC et VIH

- Cinétiques virologiques ;
- Facteurs pronostiques de réponse virologique ;
- Résistances ;
- Evènements cliniques.

Evaluation pharmacocinétique

- Description des concentrations minimales de Ribavirine et relation avec la variation de l'hémoglobinémie et la RVS ;
- Paramètres pharmacocinétiques (PK) des ARVs, du Sofosbuvir et du Ledipasvir ;
- Relation entre les données PK et l'efficacité / tolérance.

Sous
étude
préalable
chez 20
patients

Objectifs et critères



Objectifs secondaires (2/2)

Evaluation hépatique et métabolique

- Relation entre l'histologie hépatique à J0 et la réponse virologique ;
- Pour les patients cirrhotiques : évolution des scores de Child-Pugh et MELD, et du risque d'évolution de la cirrhose ;
- Résistance à l'insuline (HOMA-IR) et relation entre la valeur à J0 et la réponse virologique ;
- Evaluation des paramètres définissant un syndrome métabolique et de la relation entre la valeur à J0 et la réponse virologique.

Études de pharmacogénétique *(selon les résultats pharmacologiques et virologiques)*



Principaux critères d'inclusion (1/2)

- Adulte ≥ 18 ans avec infection VIH confirmée ;
- Infection par VHC de génotype 1 confirmée et avec ARN VHC détectable ≥ 1000 UI/mL lors de la pré-inclusion ;
- Patients prétraités avec:
 - Échec à une trithérapie par Peginterféron/ribavirine et inhibiteur de protéase (IP)
 - Arrêt prématuré d'une trithérapie par Peginterféron/ribavirine et IP, dû à une intolérance au Peginterféron ou à l'IP
- Traitement anti-VHC stoppé depuis ≥ 3 mois à la pré-inclusion
- Traitement antirétroviral stable depuis ≥ 1 mois lors de la pré-inclusion, ne comprenant que des molécules parmi les suivantes: Viread[®], Epivir[®], Truvada[®], Sustiva[®], Atripla[®], Edurant[®], Eviplera[®], Isentress[®], Fuzéon[®];
- CD4 > 100 /mm³ et > 15 % à la pré-inclusion ;
- ARN-VIH < 50 copies/mL depuis ≥ 3 mois à la pré-inclusion ;



Principaux critères d'inclusion (2/2)

- Tout stade de fibrose hépatique, avec documentation de la présence ou non d'une cirrhose à la pré-inclusion :
 - antécédent de PBH ayant montré des lésions de cirrhose (METAVIR F4), quelle qu'en soit l'ancienneté, et/ou
 - biopsie hépatique datant de moins de 18 mois et de bonne qualité (longueur ≥ 15 mm et ≥ 6 espaces portes) permettant la détermination du METAVIR, et/ou
 - élastométrie impulsionnelle hépatique (Fibroscan®) datant de moins de 6 mois et de bonne qualité (au moins 10 mesures sur une incidence avec IQR inférieur à 25% de l'élastométrie moyenne mesurée et un taux de réussite d'au moins 80%).

➔ *Cirrhose = METAVIR F4 et/ou élastométrie ≥ 15 kPa.*

Schéma

Association Sofosbuvir/Ledipasvir à dose fixe 400/90 mg, 1 cp/jour

+ Ribavirine, cp à 200 mg, posologie adaptée au poids

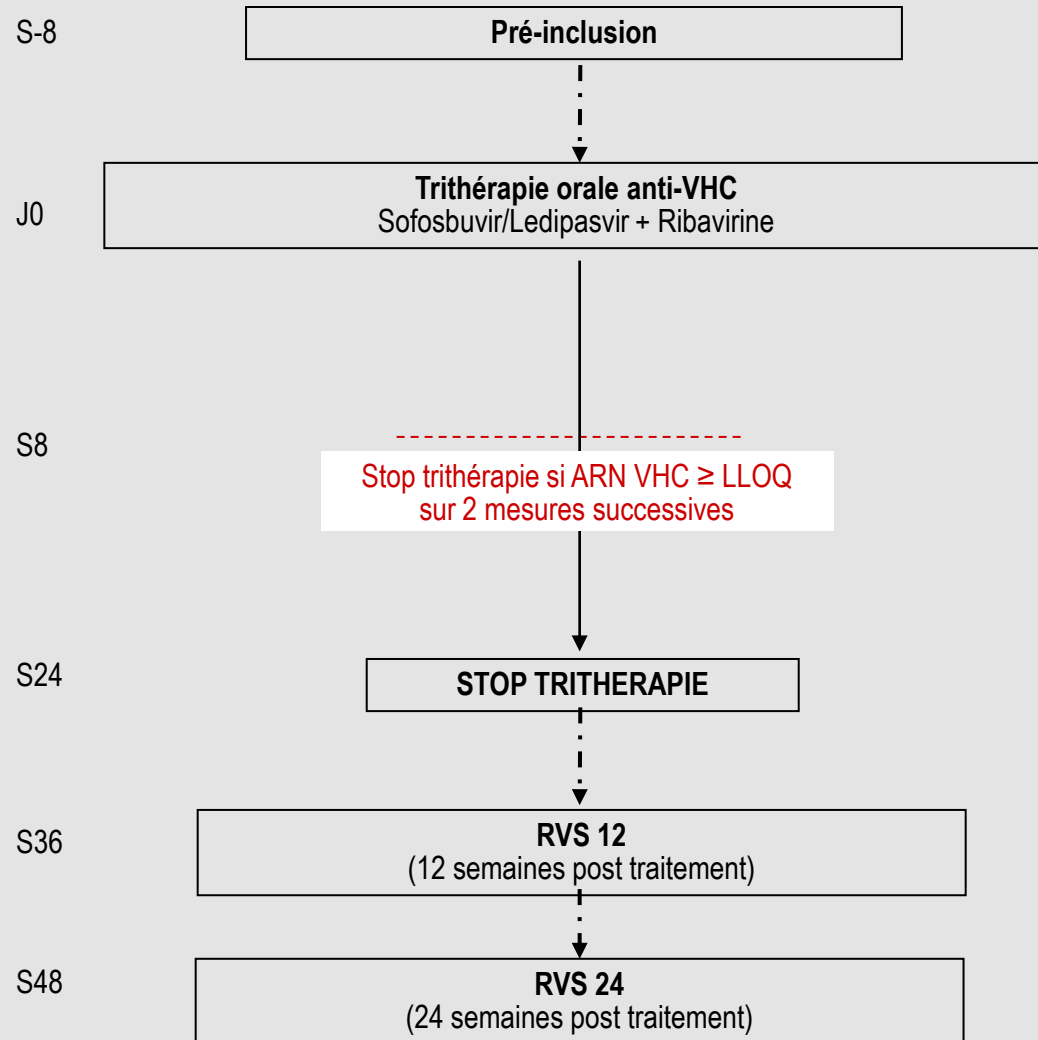
ET

Traitement antirétroviral stable comportant 3 molécules de 2 classes parmi : **Viread®**, **Epivir®**, **Truvada®**, **Sustiva®**, **Atripla®**, **Edurant®**, **Eviplera®**, **Isentress®**, **Fuzéon®**

Critères d'arrêt du traitement anti-VHC chez les patients en échec virologique :

ARN VHC $\geq$ LLOQ* à ou après S8 (sur 2 mesures successives)

* Limite inférieure de quantification



ANRS HC30 QUADRIH

Conseil Scientifique : Dr Jean-Pierre ABOULKER, Dr François BAILLY, Pr Jacques IZOPET, Dr Eric BILLAUD, Pr Jean-Pierre BRONOWICKI, Marianne L'HENNAF, Dr Karine LACOMBE, Pr Jean-Michel MOLINA, Pr Lionel PIROTH (Président), Dr David REY, Pr Eric ROSENTHAL, Dr Marie-Anne TABURET

Centre de Méthodologie et de Gestion : Sophie CIRCOSTA, Véronique ELIETTE, Amar MADOUNI, Hubert PANIEZ (Chef de Projets), Marie-Emmanuelle TOURBILLON, Martine RESCH, Corine VINCENT

Inserm-ANRS : Alpha DIALLO, Mélanie SIMONY, Ventzislava PETROV-SANCHEZ



ANRS HC31 SOFTRIH

Conseil Scientifique : Dr Hugues AUMAITRE, Dr François BAILLY, Pr Eric BELLISSANT, Dr Eric BILLAUD, Dr Marc BOURLIERE, Dr Patrizia CARRIERI, Dr Stéphane CHEVALIEZ, Dr Rodolphe GARRAFFO, Dr Karine LACOMBE, Pr Jean-Michel MOLINA, Pr Eric ROSENTHAL (Président), Dr Elina TEICHER

Centre de Méthodologie et de Gestion : Dr Claire FOUGEROU (Chef de Projets), Alain RENAULT, Christelle TUAL

Inserm-ANRS : Inga BERTUCCI, Ventzislava PETROV-SANCHEZ

