

---

## ANRS HC 26 TELAPREVIH

---

**Promoteur** ANRS

**Début des inclusions** 15 Avril 2011

**Equipe de coordination**

Investigateur coordinateur Dr Laurent COTTE

Co-Investigateur coordinateur Pr. Stanislas POL  
Pr. Philippe SOGNI  
Service-Hépatogastroentérologie Hôpital Cochin, PARIS

Virologie Dr. Stéphane CHEVALIEZ Pr. Jean-Michel PAWLITSKY  
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hôpital Henri Mondor

Méthodologie, statistique Dr. Jean-Pierre ABOULKER  
INSERM SC10 , VILLEJUIF

Chef de projet Joséphine BRAUN PhD  
INSERM SC10 , VILLEJUIF

**Objectifs** *Principal*

L'objectif principal de cette étude est d'estimer, chez des patients co-infectés VIH / VHC-génotype 1 en échec après un traitement antérieur par bithérapie PegInterféron et Ribavirine, le taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS) obtenu après un traitement de 12 semaines par Telaprevir, associant PegInterféron et Ribavirine pendant 48 à 72 semaines selon la réponse virologique rapide à S8, et de le comparer à 20%, taux à partir duquel on considérera qu'il y a un progrès thérapeutique significatif pour cette population de patients

*Secondaires :*

- Evaluation de la tolérance et des symptômes perçus

Evaluation de la tolérance clinique et biologique du traitement par PegInterféron, Ribavirine et Telaprevir.

Description de l'évolution des symptômes perçus et de l'observance.

- Evaluation virologique VHC et VIH

Evaluation et description de la réponse virologique VHC sous traitement et en fin de traitement

Etude des facteurs pronostiques de la RVS (facteur de stratification et données démographiques, cliniques, immunologiques, virologiques, hépatiques à la baseline)

Evaluation de la valeur prédictive de la charge virale VHC à S4, S8 (réponse virologique rapide), S12 et S16 (réponse virologique précoce) sur la RVS

Evaluation des mutations de résistance du VHC au Telaprevir sous traitement et après arrêt du traitement en cas d'échec virologique

Description de l'évolution de la charge virale VIH

Description de l'évolution des CD4 et CD8

Evaluation de la tolérance des antirétroviraux (clairance de la créatinine et atteinte tubulaire...)

Description des événements cliniques non-SIDA graves tels que les maladies cardio vasculaires et les décès.

- Evaluation pharmacologique

Description de la concentration résiduelle (Cmin) de la Ribavirine à S4 et S8 et étude de sa relation avec la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S24, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement) et la variation de l'hémoglobine (g/L)

Description sur un sous-groupe de patients de la distribution des paramètres pharmacocinétiques (Cmin, Cmax, AUC) des traitements antirétroviraux associés (Atazanavir, Ritonavir, Tenofovir, Efavirenz, Raltegravir) avant (J0) et après (S8) association à PegInterféron, Ribavirine et Telaprevir (Cmin, Cmax, AUC) du Telaprevir à S8 en fonction

des antirétroviraux associés (Atazanavir, Ritonavir, Tenofovir, Efavirenz, Raltegravir)  
Etude de la relation entre les données pharmacocinétiques et les données d'efficacité et de tolérance

- Evaluation hépatique et métabolique

Evolution de la fibrose hépatique entre la baseline et 24 semaines après l'arrêt du traitement et relation entre la valeur à baseline et la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S24, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

Evaluation de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) et relation entre la valeur à baseline et la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S24, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

Evaluation des paramètres définissant un syndrome métabolique et relation entre la valeur à baseline et la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S24, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

Evaluation de la consommation d'alcool et relation entre la valeur à baseline et la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S24, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

- Etudes de pharmacogénétique

Evaluation de la relation entre la présence d'un polymorphisme sur le gène de l'IL28 et la RVS

Recherche d'une relation entre la présence d'un polymorphisme du CYP3A et les caractéristiques pharmacocinétiques du Telaprevir

**Méthodologie** Etude mono-bras de phase 2, multicentrique, nationale  
Proportion de patients présentant une cirrhose F4 < 50% de l'ensemble des patients inclus  
Proportion de patients répondeur nul au précédent traitement de l'hépatite C (diminution de l'ARN-VHC < 2 Log<sub>10</sub> UI/mL à S12) mais ne présentant pas de cirrhose (≤ F3) < 30 % de l'ensemble des patients inclus (≤ 24 patients / 80)

**Durée de l'essai** Durée des inclusions : 6 mois, durée de participation du patient : 92 ou 116 semaines (dépendante de la réponse VHC à S8)

**Critère d'inclusion**

- Adultes ≥18 ans
- Infection par le VIH-1
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen nécessité par l'étude) (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique)
- Pour les centres concernés, consentement libre, éclairé et écrit pour l'étude complémentaire de pharmacocinétique signé par le patient et l'investigateur
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) ou personne bénéficiaire de la Couverture Maladie Universelle
- Infection par VHC génotype 1 seul, ARN-VHC détectable dans le sérum à la visite de pré-inclusion
- Echec à un traitement antérieur ≥ 12 semaines par PegInterféron alpha-2a ≥ 135 µg/semaine ou PegInterféron alpha-2b ≥ 1,0 µg/kg/semaine + Ribavirine ≥ 600 mg/j. L'échec est défini par la persistance d'un ARN-VHC détectable (Seuil de détection VHC défini à 15 UI/mL) avec un VHC de même génotype qu'avant le début du traitement. Le profil d'échec au 1er traitement du VHC doit pouvoir être documenté selon la terminologie suivante :
- Patient rechuteur : ARN-VHC indétectable en fin de traitement, redevenant détectable après l'arrêt de celui-ci
- Patient échappeur : ARN-VHC indétectable à au moins 1 reprise sous traitement, redevenant détectable avant l'arrêt de celui-ci
- Patient non-répondeur : ARN-VHC détectable à S24 sans jamais avoir été indétectable.
  - Patient répondeur partiel : Diminution de l'ARN-VHC de plus de 2 Log<sub>10</sub> UI/mL à S12, mais encore détectable à S24.
  - Patient répondeur nul au précédent traitement de l'hépatite C, défini par une diminution de l'ARN-VHC < -2 Log<sub>10</sub> UI/mL à S12, sous réserve qu'il ne présente pas de cirrhose (≤ F3).

La proportion de patients répondeurs nuls inclus dans l'étude ne devra pas dépasser 30 % de l'ensemble des patients inclus ( $\leq 24$  patients / 80).

- Traitement par Interféron et/ou Ribavirine arrêté depuis > 6 mois à la pré-inclusion.
- Traitement antirétroviral stable depuis > 3 mois associant à la préinclusion:
  - o Soit Tenofovir – Emtricitabine – Atazanavir associé au Ritonavir
  - o Soit Tenofovir – Emtricitabine – Efavirenz
  - o Soit Tenofovir – Emtricitabine – Raltegravir (l'inclusion de ces patients ne sera autorisée qu'une fois disponibles les résultats d'interaction du Telaprevir avec le Raltegravir)
  - o Pour les patients ne pouvant pas recevoir, pour des raisons virologiques, de tolérance ou de toxicité, l'un des 3 traitements ci-dessus, tout traitement antirétroviral efficace comportant au moins 3 molécules parmi les molécules suivantes est autorisé : Tenofovir, Emtricitabine/Lamivudine, Efavirenz, Atazanavir associé ou non au Ritonavir, Raltegravir (lorsque les données d'interaction du Telaprevir et du Raltegravir seront disponibles). Aucun autre ARV ne sera autorisé dans l'essai. Les patients recevant un traitement de ce type ne peuvent pas participer à l'étude complémentaire de pharmacocinétique.
- CD4 > 200/mm<sup>3</sup> et >15%, à la préinclusion
- ARN-VIH < 50 copies/mL depuis > 6 mois à la préinclusion
- Poids  $\geq 40$  Kg et  $\leq 125$  Kg
- Tout stade de Fibrose. L'importance de la fibrose devra être documentée par une biopsie hépatique datant de moins de 3 ans, de qualité suffisante (longueur cumulée  $\geq 15$  mm ou  $\geq 6$  espaces portes). Les patients ayant déjà présenté une biopsie F4 sont dispensés de la réalisation d'une nouvelle biopsie. La proportion de patients F4 inclus dans l'étude ne devra pas dépasser 50% de l'ensemble des patients inclus.
- Les Patients (hommes et femmes, et leurs partenaires hétérosexuels) doivent suivre une contraception efficace initiée le mois précédant l'instauration du traitement, durant l'intégralité du traitement et pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement chez les hommes (4 mois chez les femmes)

#### **Critères d'évaluation** *Principal :*

Réponse virologique soutenue définie par un ARN-VHC indétectable 24 semaines après la fin du traitement, à S48 ou S72 selon la réponse virologique rapide à S8.

#### *Secondaires :*

##### Tolérance et symptômes perçus

- Evénements indésirables cliniques et biologiques
- Causes et dates d'arrêt de traitement
- Evolution des symptômes perçus (Echelle symptômes perçus AC24 ANRS) et de l'observance (ANRS)

##### Critères virologiques VHC

- ARN-VHC à S4, S8, S12, S16, S24, S28 et en fin de traitement à S48 ou S72
- Profils de réponses virologiques (RVR, RVP)
- Modalités de l'échec virologique
- Mutations de résistance au Telaprevir

##### Evolution VIH

- Mesure de l'ARN-VIH
- Nombres de CD4 et CD8
- Evénements cliniques liés à la prise des antirétroviraux
- Evénements cliniques non-SIDA graves

##### Critères pharmacologiques

- Concentration résiduelle (Cmin) de la Ribavirine à S4 et S8
- Paramètres pharmacocinétiques (Cmin, Cmax, AUC) des antirétroviraux avant (J0) et après (S8) association à PegInterféron, Ribavirine et Telaprevir chez un sous-groupe de patients
- Paramètres pharmacocinétiques (Cmin, Cmax, AUC) du Telaprevir à S8 chez un sous-groupe de patients

##### Critères hépatiques et métaboliques

- Paramètres hépatiques (degré de la fibrose hépatique)
- Résistance à l'insuline (HOMA-IR)

- Syndrome métabolique
- Consommation d'alcool

**Nombre de patients attendus** 80

**Stratégie et Traitements** **Phase d'induction ("Lead-in"):** de J0 à S4  
PegInterféron alpha-2a 180 µg SC / semaine + Ribavirine 1000 mg/j (< 75 kg) ou 1200 mg/j (≥ 75 kg)  
**Phase de trithérapie :** de S4 à S16  
PegInterféron alpha-2a 180 µg SC / semaine + Ribavirine 1000 mg/j (< 75 kg) ou 1200 mg/j (≥ 75 kg) + Telaprevir 750 mg /8h (+ Telaprevir 1125 mg /8h si Efavirenz)  
**Phase de maintenance :**  
PegInterféron alpha-2a 180 µg SC / semaine + Ribavirine 1000 mg/j (< 75 kg) ou 1200 mg/j (≥ 75 kg)  
La durée de la phase de maintenance est définie par la réponse virologique rapide (ARN-VHC à S8) (RVR) :

- RVR complète (ARN-VHC indétectable à S8) : maintenance de S16 à S48
- RVR partielle (ARN-VHC < 1000 UI/mL mais encore détectable à S8) : maintenance de S16 à S72

**Dernière version du protocole** Version 1.2 du 2 février 2011

**Pour information** Investigateur Coordonnateur :  
- Dr Laurent Cotte  
Service des Maladies Infectieuses & Tropicales  
Hôpital de la Croix Rousse,  
103 grande rue de la Croix Rousse  
69317 LYON Cedex 04  
France  
Tél. : 04 26 73 26 56 - Fax : 04 26 73 27 34  
Courriel : [laurent.cotte@chu-lyon.fr](mailto:laurent.cotte@chu-lyon.fr)

Centre de Méthodologie et de Gestion  
INSERM SC10  
16 avenue Paul Vaillant Couturier  
94807 VILLEJUIF Cedex  
- Coordination méthodologique  
Dr. Jean-Pierre ABOULKER  
Tél. : 01 45 59 51 72 - Fax : 01 45 59 51 80  
Courriel: [jeanpierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jeanpierre.aboulker@inserm.fr)  
- Chef de projet  
Joséphine BRAUN PhD  
Tél. : 01 45 59 60 69 - Fax : 01 45 59 51 80  
Courriel : [josephine.braun@inserm.fr](mailto:josephine.braun@inserm.fr)