
ANRS HC 27 BOCEPREVIH

Promoteur	ANRS
Début des inclusions	15 Avril 2011
Equipe de coordination	
Investigateur coordinateur	Dr Isabelle Poizot-Martin Service d'Immuno-Hématologie Clinique Centre d'Informations et de Soins de l'Immunodéficience Humaine et des Hépatites Virales CHU Sainte Marguerite, Marseille
Co-Investigateur coordinateur	Dr Marc Bourliere Service d'hépatogastroentérologie Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Virologie	Dr Philippe Colson, Dr Catherine Tamalet Laboratoire de Virologie UF SIDA CHU de La Timone, Marseille
Méthodologie, statistique	Pr. Eric Bellissant, Marina Nguon, CIC Inserm 0203 Hôpital de Pontchaillou, Rennes
Chef de projet	Claire Fougerou-Leurent CIC Inserm 0203 Hôpital de Pontchaillou, Rennes
Objectif	<p><i>Principal :</i></p> <p>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 Peg-Interferon et Ribavirine, le taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS) obtenu après un traitement associant Peg-Interferon, Ribavirine et Boceprevir, administré pendant 48 à 72 semaines et de le comparer à un taux seuil de 20%, taux au delà duquel on considère qu'il y aurait un progrès thérapeutique significatif dans cette population de patients. La durée maximale de traitement par Boceprevir sera de 44 semaines.</p> <p><i>Secondaires :</i></p> <p><u>Evaluation de la tolérance, des symptômes perçus et de l'observance</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Evaluation de la tolérance clinique et biologique du traitement par Peg-Interferon, Ribavirine et Boceprevir- Description de l'évolution des symptômes perçus et de l'observance <p><u>Evaluation virologique VHC et VIH</u></p> <p>L'ARN VHC sera mesure dans chaque centre selon deux techniques : Abbott Real-Time (valeur seuil de 12 UI/ml) ou COBAS TaqMan HCV test Roche Diagnostic (valeur seuil de 15 UI/ml). Cependant, la même technique devra être utilisée pour chaque patient tout au long de l'essai.</p> <p>Une mesure sur plasmathèque centralisée de l'ARN VHC (technique Abbott Real-time, seuil de 12 UI/ml) pourra être envisagée si nécessaire sur les prélèvements conservés dans le cadre de la biothèque a S2, S4, S8, S12, S16, S20, S24, S48, et S72)</p> <ul style="list-style-type: none">- Description de la réponse virologique VHC sous traitement et en fin de traitement- Etude des facteurs pronostiques de la RVS (données démographiques, cliniques, immunologiques, virologiques, hépatiques à l'inclusion)- Evaluation de la valeur prédictive de la charge virale VHC sous bithérapie à S4, et après introduction du Boceprevir à S8 et S12, sur la RVS- Description des mutations de résistance du VHC au Boceprevir 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

Evaluation pharmacologique

Les études pharmacologiques ne seront pas réalisées en temps réel : les dosages seront centralisés. Les investigateurs ne disposeront donc pas des résultats avant la fin de l'étude. Cet essai ne prévoit aucune adaptation de posologie des différentes molécules prescrites.

- Détermination de la distribution de la concentration plasmatique résiduelle (Cres) de la Ribavirine à S4 et S8 et étude de sa relation avec la réponse virologique (à S4, S8, S12, S16, S28, S48/72 et 24 semaines après l'arrêt du traitement) et la variation de l'hémoglobémie (g/dL)
- Etude de la relation entre les données pharmacocinétiques et les données d'efficacité et de tolérance
- Détermination, sur un sous-groupe de 30 patients (groupe atazanavir + ritonavir : n= 15 ; groupe raltegravir : n= 15) de la distribution des principaux paramètres pharmacocinétiques (Cres, Cmax, AUC) :
 - o des traitements antirétroviraux (atazanavir + ritonavir ou raltegravir, et tenofovir) avant (J0) et après (S8) le démarrage du traitement par Peg-Interferon, Ribavirine et Boceprevir
 - o du Boceprevir à S8 en fonction des traitements antirétroviraux (atazanavir + ritonavir ou raltegravir, et tenofovir)

Evaluation hépatique et métabolique

- Evolution de la fibrose hépatique entre l'inclusion et 24 semaines après l'arrêt du traitement et relation entre la valeur à l'inclusion et la réponse virologique (à S4, S8, S16, S28, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)
- Evolution de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) entre l'inclusion et 24 semaines après l'arrêt du traitement et relation entre la valeur à l'inclusion et la réponse virologique (à S4, S8, S16, S28, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)
- Evaluation des paramètres définissant un syndrome métabolique et relation entre la valeur à l'inclusion et la réponse virologique (à S4, S8, S16, S28, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

Evaluation de la consommation d'alcool, tabac, cannabis, drogues intraveineuses/nasales et relation entre la valeur à l'inclusion et la réponse virologique (à S4, S8, S16, S28, S48/72 et 24 semaines après arrêt du traitement)

Etude pharmacogénétique

- Evaluation de la relation entre la présence d'un polymorphisme sur le gène de l'IL28 et la RVS
- Evaluation de la relation entre la présence d'un polymorphisme sur le gène de l'ITPA et la survenue d'une anémie hémolytique
- Recherche d'une relation entre la présence d'un polymorphisme du CYP3A4 et de l'UGTA1 et les caractéristiques pharmacocinétiques du Boceprevir, du raltegravir et de l'atazanavir.

Méthodologie Etude pilote non-randomisée de phase II, multicentrique, nationale.
La proportion de patients présentant une cirrhose F4 ne devra pas dépasser 50% de l'ensemble des patients inclus.
Le nombre de patients répondeurs nuls à un traitement antérieur (diminution de l'ARN VHC à S12 < 2 log₁₀) et sans cirrhose F4 ne devra pas dépasser 20.

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

Critère d'inclusion - Adulte ≥18 ans
- Infection par le VIH-1

- Infection par le VHC génotype 1 seul, confirmée par une nouvelle détermination lors de la visite de pré-inclusion
- ARN-VHC détectable dans le sérum à la visite de pré-inclusion
- Echec à un traitement antérieur ≥ 12 semaines par Peg-Interferon alpha 2a $\geq 135 \mu\text{g} / \text{semaine}$ ou Peg-Interferon alpha 2b $\geq 1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ + Ribavirine $\geq 600 \text{ mg}/\text{j}$. L'échec est défini par la persistance d'un ARN-VHC détectable (supérieur à la valeur seuil de la technique utilisée) avec un VHC de même génotype qu'avant le début du traitement. Le profil d'échec au traitement antérieur du VHC doit pouvoir être documenté selon la terminologie suivante :
 - o Patient rechuteur : ARN-VHC indétectable en fin de traitement, redevenant détectable après l'arrêt de celui-ci
 - o Patient échappeur : ARN-VHC indétectable à au moins 1 reprise sous traitement, redevenant détectable avant l'arrêt de celui-ci
 - o Patient non-répondeur : ARN-VHC détectable à S24 sans jamais avoir été indétectable et avec une diminution de l'ARN VHC $\geq 2 \text{ log}$ à S12
 - o Patient répondeur nul : Diminution de l'ARN-VHC $< 2 \text{ log}$ à S12.
- Traitement anti-VHC (soit en monothérapie, soit en bithérapie) interrompu depuis au moins 6 mois
- Traitement antirétroviral stable depuis au moins 3 mois associant à la pré-inclusion :
 - o Soit tenofovir - emtricitabine, et atazanavir associé au ritonavir
 - o Soit tenofovir - emtricitabine, et raltegravir
 - o Pour les patients ne pouvant pas recevoir, pour des raisons virologiques, de tolérance ou de toxicité, l'un des 2 traitements ci-dessus, tout traitement antirétroviral efficace comportant au moins 3 molécules parmi les molécules suivantes est autorisé : tenofovir, emtricitabine, lamivudine, atazanavir seul ou associé au ritonavir, raltegravir. Les patients recevant un traitement de ce type ne peuvent pas participer à l'étude complémentaire de pharmacocinétique.
- CD4 $> 200/\text{mm}^3$ et $> 15\%$, à la pré-inclusion
- ARN-VIH $< 50 \text{ copies}/\text{ml}$ depuis > 6 mois à la pré-inclusion
- Poids $\geq 40 \text{ Kg}$ et $\leq 125 \text{ Kg}$
- Tout stade de fibrose. L'importance de la fibrose devra être documentée par une biopsie hépatique réalisée dans les trois ans de la visite de pré-inclusion, de qualité suffisante (longueur cumulée $\geq 15 \text{ mm}$ ou ≥ 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.
- Patients hommes et femmes acceptant de 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 patients hommes, 4 mois chez les patientes femmes.
- Consentement libre, éclairé et écrit (signé au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen nécessité par l'étude)
- Consentement libre, éclairé et écrit pour l'étude complémentaire de pharmacocinétique (patients des centres concernés)
- Consentement libre, éclairé et écrit pour l'étude complémentaire de pharmacogénétique (polymorphisme gène de l'IL28, de l'ITPA, du CYP3A4 et de l'UGTA1)
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Critères d'évaluation *Principal :*

Réponse Virologique Soutenue (RVS) définie par un ARN-VHC indétectable 24 semaines après la fin du traitement, prévue à S48 ou à S72 en fonction de la Réponse Virologique.

Secondaires :

Tolérance, symptômes perçus et observance

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

- Présence d'un polymorphisme sur le gène de l'ITPA et survenue d'une anémie hémolytique

Critères virologiques VHC

- ARN-VHC à S4, S8, S12, S16, S28, et en fin de traitement à S48 ou S72

- Facteurs pronostiques de la RVS à l'inclusion:

o Sexe

o Age (< vs ≥ 40 ans)

o Facteur de risque d'infection par le VIH (usager de drogue vs autres facteurs de risque)

o Facteur de risque d'infection par le VHC (usager de drogue vs autres facteurs de risque)

o Ethnie (Afro-Américaine ou Afrique subsaharienne ou Antilles et Caraïbes vs autres)

o Stade CDC (C vs A-B)

o Lymphocytes CD4 (< vs ≥ 350/mm³)

o Charge virale VHC (< vs ≥ 800 000 UI/ml)

o Genotype VHC (1a vs 1b)

o Cirrhose (F4 vs absence de cirrhose)

o Consommation d'alcool, tabac, cannabis, drogues intraveineuses/nasales

o Polymorphisme sur le gène de l'IL 28

- Modalités de l'échec virologique (non répondeur, non répondeur partiel, rechuteur, répondeur nul)

- Mutations de résistance au Boceprevir

Critères virologiques VIH

-ARN-VIH à S4, S16, S28, S36, S48, S60, S72 et S84, S96 (si la durée de traitement est de 72 semaines)

- CD4 et CD8 à S4, S16, S28, S36, S48, S60, S72 et S84, S96 (si la durée de traitement est de 72 semaines)

- Evénements cliniques et biologiques liés à la prise des antirétroviraux

- Evénements cliniques non-SIDA graves

Critères pharmacologiques

- Concentration plasmatique résiduelle (Cres) de la Ribavirine à S4 et S8 chez tous les patients

- Paramètres pharmacocinétiques (Cres, Cmax, AUC) des antirétroviraux avant (J0) et après (S8) le démarrage du traitement par Peg-Interferon, Ribavirine et Boceprevir chez un sous-groupe de patients en fonction des traitements ARVs et de la présence d'un polymorphisme de l'UGTA1

- Paramètres pharmacocinétiques (Cres, Cmax, AUC) du Boceprevir à S8 chez un sous-groupe de patients en fonction des traitements ARVs et de la présence d'un polymorphisme du CYP3A4

Critères hépatiques et métaboliques

- Paramètres hépatiques (degré de la fibrose hépatique)

- Résistance à l'insuline (HOMA-IR)

- Syndrome métabolique

Nombre de patients attendus 80

Stratégie et Traitements **Phase d'induction (Lead-in)** : durée 4 semaines de J0 à S4
Peg-Interferon alpha 2b (PEGINTRON® ou VIRAFERONPEG®) : la posologie recommandée est de 1,5 µg/Kg SC / semaine
o Soit sous présentation poudre et solvant pour solution injectable
o Soit sous présentation stylo

- Ribavirine (REBETOLR) gélule 200mg: la posologie dépend du poids du patient :

o < 65 kg : 800 mg = 4 gélules par jour (2 le matin, 2 le soir).

o 65-80 kg : 1000 mg = 5 gélules par jour (2 le matin, 3 le soir).

o 81-105 kg : 1200 mg = 6 gélules par jour (3 le matin, 3 le soir).

o > 105 kg : 1400 mg = 7 gélules par jour (3 le matin, 4 le soir).

Phase de trithérapie : Début à S4

- Peg-Interferon alpha 2b (PEGINTRONR ou VIRAFERONPEGR) : la posologie recommandée est de 1,5 µg/Kg SC / semaine

- o Soit sous présentation poudre et solvant pour solution injectable
- o Soit sous présentation stylo

- Ribavirine (REBETOLR) gélule 200mg: la posologie dépend du poids du patient :

o < 65 kg : 800 mg = 4 gélules par jour (2 le matin, 2 le soir).

o 65-80 kg : 1000 mg = 5 gélules par jour (2 le matin, 3 le soir).

o 81-105 kg : 1200 mg = 6 gélules par jour (3 le matin, 3 le soir).

o > 105 kg : 1400 mg = 7 gélules par jour (3 le matin, 4 le soir).

- **Boceprevir gélule 200mg : la posologie est fixée à 800 mg 3 fois par jour (2400 mg/j) au cours des repas**

Dernière version du protocole Version 1.4 du 28 Mars 2011

Pour information

Investigateur Coordonnateur :

Dr Isabelle Poizot-Martin

Service d'Immuno-Hématologie Clinique

CHU Sainte Marguerite

270 Bd de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Cedex 9

Tel : 04 91 74 61 63 - Fax : 04 91 74 50 96

E-mail : isabelle.poizot@mail.ap-hm.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion

Service de Pharmacologie – CIC Inserm

0203

Hôpital de Pontchaillou.

2, rue H Le Guilloux. 35033 Rennes Cedex

- Coordination méthodologique

Pr. Eric Bellissant

Tel. : 02 99 28 37 15 - Fax : 02 99 28 37 16

E-mail : eric.bellissant@univ-rennes1.fr

Marina Nguon

Tel: 02 99 28 43 21 (poste : 89897)

Fax: 02 99 28 37 16

E-mail : marina.nguon@chu-rennes.fr

- Chef de projet

Claire Fougerou-Leurent

Tel: 02 99 28 37 53 - Fax: 02 99 28 37 16

E-mail : claire.fougerou@chu-rennes.fr