
ANRS HC 26 TELAPREVIH

Promoteur	Inserm - ANRS
Début des inclusions	27 Avril 2011
Situation	Recrutement terminé
Equipe de coordination	
Investigateur coordinateur	Dr Laurent COTTE
Co-Investigateur coordinateur	Pr. Stanislas POL ; Pr. Philippe SOGNI Service-Hépto-gastro-entérologie, Hôpital Cochin, PARIS Dr. Caroline LASCOUX-COMBE Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, PARIS
Virologie	Dr. Stéphane CHEVALIEZ ; Pr. Jean-Michel PAWLITSKY Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL
Pharmacologie	Dr. Anne-Marie TABURET Pharmacie, Hôpital de Bicêtre, Le KREMLIN-BICETRE
Sciences Sociales	Patricia CARRIERI PhD INSERM U379, MARSEILLE
Méthodologie, statistique	Dr. Jean-Pierre ABOULKER INSERM SC10 – US019, VILLEJUIF
Chef de projet	Joséphine BRAUN PhD INSERM SC10 – US019, 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 du taux d'ARN-VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement, à S48 ou S72 selon la réponse virologique rapide à S8

Evaluation de la valeur prédictive de la charge virale VHC à S4, S8 (réponse virologique rapide), S12, S16 (réponse virologique précoce) et S60 ou S84 (12 semaines après la fin du traitement VHC) 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 cardiovasculaires 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 12 ou 24 semaines après arrêt du traitement) et la variation de l'hémoglobininémie (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 12 ou 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 12 ou 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 12 ou 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 12 ou 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 Log₁₀ 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 : jusqu'au 31/12/2011, durée de participation du patient : 92 ou 116 semaines (dépendante de la réponse VHC à S8)

Date prévisionnelle de fin de recherche : premier semestre 2014

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 Log₁₀ 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 Log₁₀ 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 (≤ 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/mm³ et >15%, à la préinclusion
- ARN-VIH < 50 copies/mL depuis > 6 mois à la préinclusion
- Poids ≥ 40 Kg et ≤ 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 ≥ 15 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.
- 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

Sujets inclus / espérés 70 / 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 inquantifiable à S8) : maintenance de S16 à S48
- RVR partielle (ARN-VHC < 1000 UI/mL mais encore quantifiable à S8) : maintenance de S16 à S72

Traitement Telaprevir fourni par les laboratoires Janssen-Cilag

Dernière version du protocole Version 2.0 du 06 juin 2012

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	Centre de Méthodologie et de Gestion INSERM SC10 – US019 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: jean-pierre.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
-------------------------	---	--