

ANRS HC 30 - QUADRIH

Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une QUadrithérapie par Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirine et Interféron 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

Promoteur	INSERM - ANRS
Début des pré-inclusions	Dernier trimestre 2012
Equipe de coordination Investigateur coordonnateur Méthodologie, statistique Chef de projet	Pr. Lionel Piroth (CHU de Dijon) Pr. Laurence Meyer (INSERM SC10-US019) Hubert Paniez (INSERM SC10-US019)
Objectifs	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 tester si ce taux est significativement supérieur à 40%, seuil qui témoigne d'un progrès thérapeutique très significatif pour cette population de patients. Secondaires : Evaluation de la tolérance et des symptômes perçus ; Evaluation virologique VHC et VIH ; Evaluation pharmacologique ; Evaluation hépatique et métabolique ; Etudes de pharmacogénétique ; Etudes virologiques (selon les résultats virologiques) :
Méthodologie	Etude mono-bras de phase 2, multicentrique, nationale. Proportion de patients présentant une cirrhose (définie par un score METAVIR F4 sur ponction biopsie hépatique et/ou par une élastométrie impulsionnelle hépatique ≥ 15 kPa) $\leq 50\%$ de l'ensemble des patients inclus.
Durée de l'essai	Durée des inclusions : 9 mois ; Durée totale prévue de l'étude : 23 mois.
Principaux critères d'inclusion	Adulte ≥ 18 ans avec infection VIH-1 ou VIH-2 confirmée et infection confirmée par VHC de génotype 1 ou 4 uniquement, répondeurs nuls à un traitement antérieur par Interféron Pégylé et Ribavirine, sous traitement ARV actuel stable depuis plus de 1 mois lors de la pré-inclusion, comprenant au moins 3 molécules d'au moins deux classes différentes parmi les suivantes : Raltegravir, Enfuvirtide, Tenofovir-Emtricitabine, Abacavir-Lamivudine.
Critère d'évaluation	Principal : réponse virologique soutenue définie par un ARN-VHC plasmatique indétectable à S40, 12 semaines après la fin prévue du traitement. Secondaires : plusieurs critères seront évalués : Tolérance et symptômes perçus (El cliniques et biologiques, arrêts de traitement, évolution des symptômes perçus et observance) ; <u>Critères virologiques VHC</u> (RVS selon le génotype VHC, évolution de l'ARN-VHC, échec virologique, mutations de résistance à l'Asunaprevir et au Daclatasvir) ; <u>Evolution VIH</u> (ARN-VIH, CD4 et CD8, événements cliniques liés à la prise des ARV, événements cliniques classant SIDA, événements cliniques non-SIDA graves) ; <u>Critères pharmacologiques</u> (Cmin de la Ribavirine à S4 et S8 (tous patients), sur un sous-groupe de 20 patients paramètres pharmacocinétiques des ARV avant (J0) et après association à la quadrithérapie par Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirine et Interféron pégylé (S8) ; Paramètres pharmacocinétiques (Cmin, Cmax, AUC) de l'Asunaprevir et du Daclatasvir à S8 en fonction des antirétroviraux associés (sous étude pharmacologique) ; <u>Critères hépatiques et métaboliques</u> : Pour les patients cirrhotiques : scores de Child-Pugh et MELD, décompensation cirrhotique, survenue d'un hépatocarcinome ; Syndrome métabolique et résistance à l'insuline (HOMA-IR).
Nombre de sujets	75/65
Villes participantes	Argenteuil, Bordeaux, Bondy, Créteil, Dijon, Le Kremlin-Bicêtre, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Paris, Perpignan, Rennes, Rouen, Strasbourg, Suresnes, Toulouse et Tourcoing.
Stratégie et traitement	Phase d'induction ("lead-in") : de J0 à S4 Interféron pégylé alpha-2a 180 μ g SC / semaine + Ribavirine 1000 mg/j (< 75 kg) ou 1200 mg/j (≥ 75 kg) Quadrithérapie anti-VHC : de S4 à S28 Asunaprevir 100 mg 2 fois par jour + Daclatasvir 60 mg 1 fois par jour + Interféron pégylé alpha-2a 180 μ g SC / semaine + Ribavirine 1000 mg/j (< 75 kg) ou 1200 mg/j (≥ 75 kg) ; Et Patients recevant une trithérapie antirétrovirale efficace comprenant au moins 3 molécules d'au moins deux classes différentes parmi les molécules suivantes : Tenofovir, Emtricitabine, Lamivudine, Abacavir, Enfuvirtide, Raltegravir.
Dernière version du protocole	4.0 du 27/04/2014