

**Résumé du rapport final  
ANRS HC20 ETOC**

RRF  
280806

1	Promoteur : Inserm-ANRS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : PEGASYS ® 360µg, PEGASYS ® 180µg et COPEGUS ® 200mg	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Peginterféron alfa-2a et ribavirine	
4	Titre complet de la recherche : Etude pilote, multicentrique, évaluant l'efficacité d'un traitement anti VHC optimisé (induction par 360µg/S de PegIFN-α2a + 18mg/kg/j de RBV pendant 6 mois puis en fonction de la réponse virologique à S4, allongement jusqu'à S72 de la bithérapie anti VHC, avec mesures d'accompagnement) sur la réponse virologique soutenue chez des patients VHC de génotype 1 et 4, non répondeurs et co-infectés par le VIH	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Philippe Bonnard (investigateur coordinateur) ; Dr Stéphanie DOMINGUEZ (co-investigateur coordinateur) ; 28 investigateurs principaux	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 24 centres et lieux de recherche	
7	Publications <sup>3</sup> : NA	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 2
8.1	- date de la première inclusion : 3 Juin 2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 21 juin 2012	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><b>Objectif principal</b> : Etudier la proportion de patients co-infectés VIH VHC, non répondeurs à un traitement pour le VHC (génotype 1 et 4), présentant une réponse virologique soutenue (6 mois après l'arrêt du traitement (S72 ou S96) lors d'un re-traitement optimisé de l'hépatite C. Le but est de valider l'efficacité d'un retraitement du VHC grâce à une stratégie multi-interventionnelle.</p> <p><b>Objectifs secondaires</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyser la réponse virologique rapide (S4) et précoce (S12).</li> <li>- Analyser la survenue d'un rebond de la charge virale VHC lors du changement de posologie (360 à 180µg).</li> <li>- Déterminer l'intérêt de la réponse virologique rapide (S4) pour prédire le succès et/ou l'échec du traitement en terme de réponse virologique soutenue (S72 ou S96).</li> <li>- Etudier la tolérance du traitement selon la dose cumulée de produits reçus : tolérance clinique et biologique.</li> <li>- Analyse des arrêts prématurés de traitement.</li> <li>- Etudier la tolérance et l'évolution de la qualité de vie (échelle SF12) et de la fatigue (échelle FIS), et évaluer la toxicité somatique perçue.</li> <li>- Etudier le lien possible entre la réponse virale soutenue et l'insulino résistance.</li> <li>- Etudier le lien possible entre la réponse virale soutenue et l'immunité des patients.</li> </ul>	
11	<p>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>: Etude pilote de phase II, non randomisée, non comparative, multicentrique</p> <p>Schéma général de l'essai ANRS HC20 ETOC :</p>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

12 12.1 12.2	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 66 pré-inclus, 58 inclus - nombre de personnes prévues : 50 - nombre de personnes analysées : 49
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : <b>Critères d'inclusion :</b> - Age $\geq$ 18 ans - Poids < 85 kilos à la visite de pré inclusion. - Infection VIH documentée (sérologie VIH positive) - Infection VHC documentée par une PCR positive - Génotype VHC 1 ou 4 - Maladie hépatique compensée (Child-Pugh $\leq$ 6) - Lymphocytes CD4 supérieurs à 200/mm <sup>3</sup> - Patient non répondeur d'un traitement de l'hépatite C - Patient non traité par une bithérapie par Peg-IFN + riba depuis au moins trois mois (wash out) <b>Critères de non inclusion :</b> - Co-infection par le VHB (AgHBs positif) - Neutropénie <1000/mm <sup>3</sup> - Thrombopénie < 90000/mm <sup>3</sup> ou thrombocytose >500 000/mm <sup>3</sup> - Hémoglobininémie <11 g/dL (hommes et femmes) - patients ayant une cirrhose Child B ou C, ou avec un antécédent de cirrhose Child B ou C - patients présentant des arguments radiologiques (échographie, scanner ou IRM) de carcinome hépatocellulaire - traitement antirétroviral comportant de la didanosine (ddl) et/ou de la stavudine (d4T), et/ou de la zidovudine (AZT) et/ou de l'abacavir (ABC) - insuffisance rénale (créatininémie >130 $\mu$ mol/L) - carence non corrigée en acide folique ou vitamine B12 - carence martiale non corrigée (ferritinémie <100 $\mu$ g/L ou CST <20%) - hypersensibilité connue à l'epoetin beta (NeoRecormon®) ou à l'un de ces excipients - hypersensibilité connue au filgrastim (Neupogen®) ou à l'un de ces excipients - maladie psychiatrique sévère ou avis défavorable du psychiatre à l'inclusion - troubles thyroïdiens non corrigés - femme en cours d'allaitement - malade ayant reçu une érythropoïétine dans les 2 mois précédant l'inclusion - patient porteur d'une thalassémie ou d'une drépanocytose - antécédents récents d'épilepsie (moins de 6 mois) - insuffisance cardiaque chronique (stade III ou IV de la NYHA) - hypertension artérielle mal contrôlée - antécédents ou risque de thromboses veineuses - chirurgie majeure durant les 3 mois précédant l'inclusion

14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : PEGASYS ® 360µg, 360µg/semaine, Peginterféron alfa-2a, injection sous-cutanée : - lot n° PT1994H04A - lot n° PT1994H05A
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 360µg/semaine de J0 à S24.
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : PEGASYS ® 180µg, 180µg/semaine, Peginterféron alfa 2-a, injection sous-cutanée seringue pré-remplie : - lot n°B107501 - lot n°B1085B01U1 - lot n°B1152B01U1 - lot n°B1152B01U2
17	Durée du traitement <sup>6</sup> : - 180µg x 2/semaine (double injection suite à la rupture de stock de pegasys 360µg en juillet 2010) de J0 à S24. - 180 µg/semaine de S24 à S48 ou S72.
18	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : COPEGUS ® 200mg, 18mg/kg/jour, Ribavirine, comprimé voie orale : - lot n°B314201 - lot n°U6059B01 - lot n°U6059B01/2 - lot n°U6059B01U1 - lot n°U8019B01U1 - lot n°U8027B01U1 - lot n°U8064B01U1
19	Durée du traitement <sup>6</sup> : 18 mg/kg/jour pendant 48 ou 72 semaines.
20	Critère(s) d'évaluation :
20.1	- <b>d'efficacité</b> : Le critère de jugement principal est la réponse virologique soutenue (PCR négative), six mois après l'arrêt du traitement anti-VHC. Le taux de réponse virologique soutenu est défini comme le pourcentage de patients ayant une négativation de la PCR VHC 6 mois après l'arrêt du traitement anti-VHC (S48 ou S72).
20.2	- <b>de sécurité</b> : Analyse de la tolérance clinique et biologique : profil de tolérance clinique, analyse de la tolérance biologique (anémie, neutropénie, ...), taux d'arrêts prématurés du traitement.
20.3	- <b>autre(s)</b> : - Evaluer la proportion des patients avec une baisse d'au moins 2 log <sub>10</sub> de la charge virale à S4. - Evaluer la proportion de patients avec une baisse de 1 log <sub>10</sub> à S4. - Evaluer la proportion de patients présentant une réponse virologique précoce à S12 (chute d'au moins 2log <sub>10</sub> ou PCR négative). - Evaluer la qualité de vie (SF12) et la fatigue (FIS) ainsi que la toxicité perçue des traitements reçus. - Evaluer les causes des arrêts prématurés du traitement. - Evaluer l'évolution de la fibrose hépatique (fibroscan et marqueurs sériques non invasifs de fibrose). - Comparer la dose cumulée de ribavirine et la variation de l'Hémoglobine (Hb). - Evaluer si une éventuelle augmentation de la RVS est liée à l'immunité des patients et à leur

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

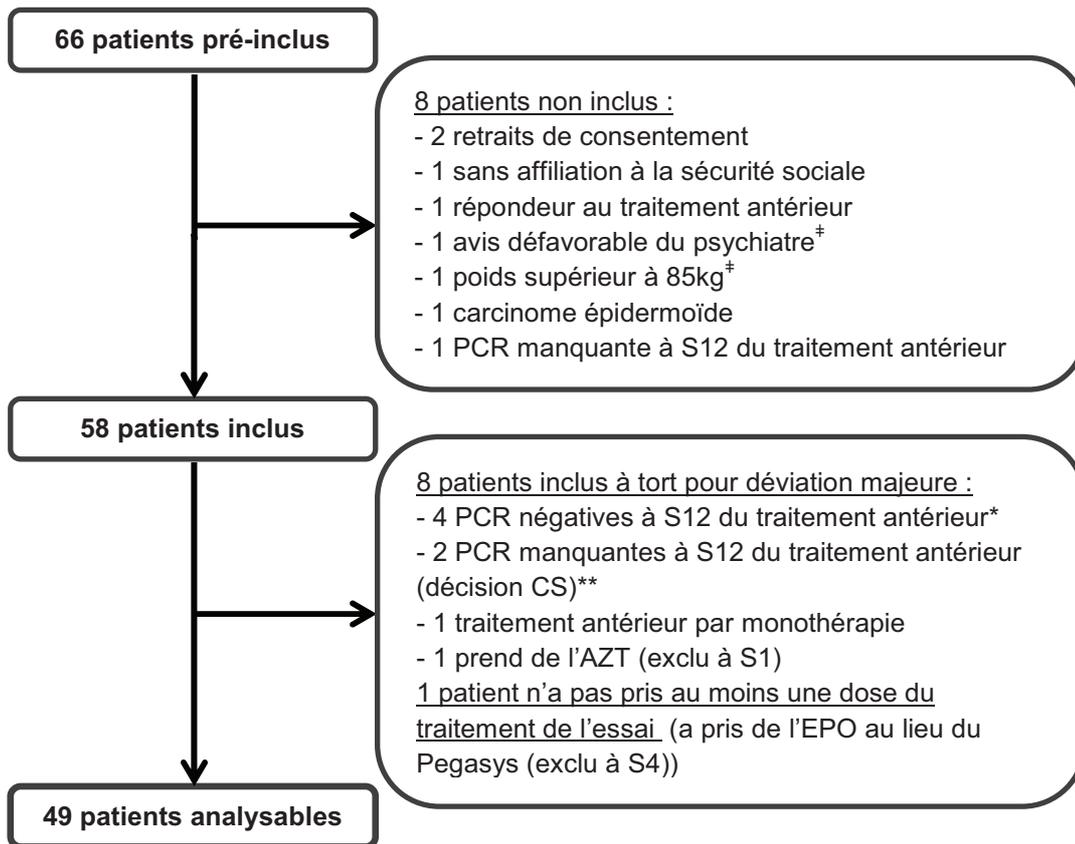
<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

	restauration immunitaire (taux des CD4 lors du traitement antérieur anti-VHC).
21	<p>Analyses statistiques :</p> <p><b><u>Méthode et plan d'analyse statistique :</u></b></p> <p>Toutes les analyses concernant les critères d'efficacité seront réalisées en intention de traiter chez les patients ayant pris au moins une dose de traitement (ITT modifiée). Concernant le critère principal, le taux de réponse sera calculé comme le nombre de patients répondeurs divisé par le nombre de patients ayant débuté le traitement.</p> <p>L'analyse des données de tolérance sera réalisée sur les patients ayant pris au moins une dose de traitement et pour lesquels au moins une évaluation de la tolérance est réalisée.</p> <p>Tous les tests seront de formulation bilatérale, avec un seuil de signification fixé à 5%.</p> <p>Les comparaisons entre répondeurs et non répondeurs de variables continues seront effectuées à l'aide du test de Mann-Whittney (groupes indépendants) ou de Wilcoxon des rangs signés (en cas de mesures répétées). Les comparaisons de variables qualitatives seront effectuées par le test de Fisher exact bilatéral (groupes indépendants) et de mac nemar's (variables binomiales en cas de mesures répétées). Un modèle logistique sera estimé pour identifier les prédicteurs de la réponse aux différents temps. Le cas échéant, une régression logistique alternée pour prendre en compte la corrélation intra-sujet sera réalisée.</p> <p>Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse intermédiaire une fois que les 10 premiers patients auraient atteint le premier mois de traitement (S4). Cette analyse intermédiaire avait pour but de décrire la tolérance du traitement de l'essai.</p> <p>Les données de tolérance relatives aux 15 patients ayant atteint la visite S4, à savoir les données biologiques (hémoglobines, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles), les événements indésirables et les arrêts prématurés des traitements de l'essai, ont été présentées aux membres du Comité Indépendant (CI) de l'essai lors de la réunion du 16/12/2009. Suite à la présentation de ces résultats de tolérance le Comité Indépendant a émis un avis favorable pour la poursuite de l'essai ANRS HC20 ETOC en raison d'un profil de tolérance au plan clinique et biologique acceptable.</p> <p>Une deuxième analyse intermédiaire devait être réalisée une fois que les 10 premiers patients auraient atteint la visite de S12. Cette analyse avait pour objectifs de décrire la tolérance du traitement de l'essai, mais aussi la réponse virologique précoce.</p> <p>Les résultats des réponses virologiques précoces (S12) et les données de tolérance des 21 premiers patients ont été présentées à la réunion du CI le 18/05/2012. Le CI a émis l'avis favorable recommandant la poursuite de l'essai ANRS HC20 ETOC an raison d'une efficacité virologique qui semble satisfaisante et d'un profil de tolérance tant clinique que biologique acceptable.</p> <p>21.1</p> <p><b><u>Description de la population étudiée</u></b></p> <p>66 patients ont été pré-inclus après signature d'un consentement éclairé. Parmi ces 66 patients, 58 patients ont été inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC, dont 49 patients ont été pris en compte dans l'analyse statistique (Figure 1).</p>

**Figure 1 : Diagramme de flux des patients pré-inclus/inclus - ANRS HC20 ETOC**



<sup>†</sup>Les 2 patients ont signé leur consentement mais n'ont pas réalisé la visite de pré-inclusion car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion (aucune donnée saisie à la pré-inclusion, sortie d'étude le jour même).

\*Lors de la réunion n°1 du Conseil Scientifique (CS) du 09/10/2009, il a été décidé que les demandes de pré-inclusions devaient être accompagnées d'un justificatif des résultats de charge virale VHC à J0 et S12 du précédent traitement pour valider le critère « patient non répondeur à une bithérapie anti-VHC d'au moins 3 mois ». De plus le CS a précisé que les patients inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC devaient avoir reçu au moins 3 mois de Peg Interféron plus ribavirine aux doses standards pendant au moins 3 mois, et avoir une PCR VHC positive à l'issue de ces 3 mois. Les réponses virologiques à S12 au dernier traitement ont été considérées comme violations majeures de critère d'inclusion et les patients « exclus » de l'analyse statistique car cet évènement rend l'observation non conforme à la cohérence scientifique du protocole. Par convention, on appelle patients « analysables » les patients conformes à la cohérence scientifique du protocole.

\*\*Selon la décision du CS n°6 du 17/05/2011 de ne pas prendre en compte ses 2 patients dans l'analyse statistique.

### Caractéristiques à l'inclusion des patients analysables

21.2

Le tableau suivant présente les caractéristiques à l'inclusion des patients pris en compte dans l'analyse statistique.

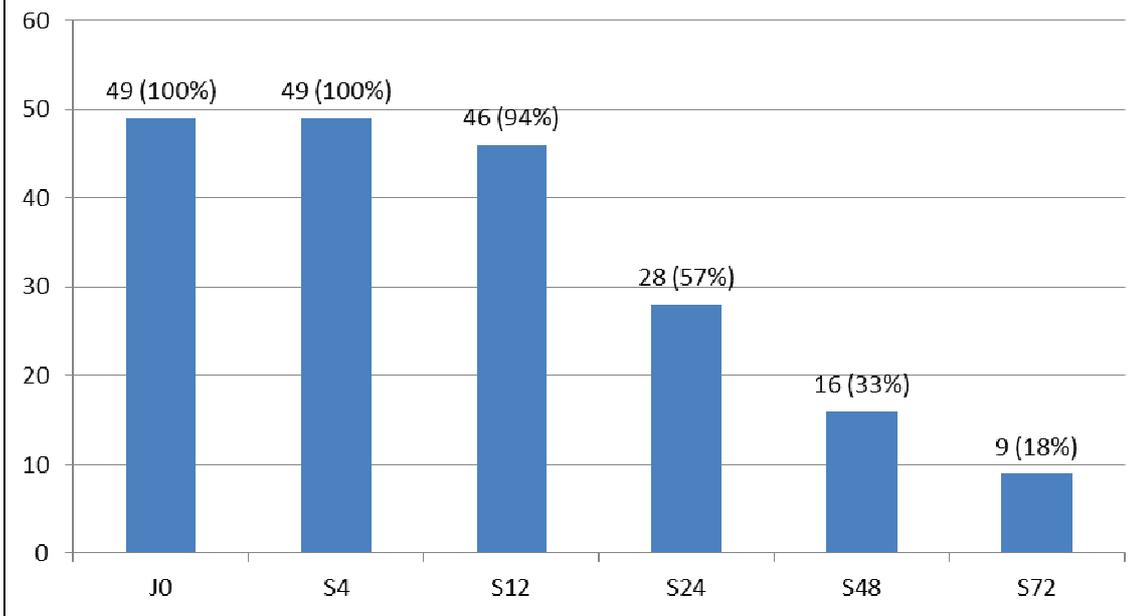
Tableau 1 : Baseline - 49 patients analysables - ANRS HC20 ETOC		
Variabes	N ou modalité	Moyenne (Ecart-ype) (Min-Max) ou N (%)
Age à l'inclusion (en années)	49	46,0 (4,9) (29,0-59,0)
Sexe	Homme	38 (78%)
Poids (kg)	49	68,9 (10,9) (45,0-84,9)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	48	22,8 (3,5) (15,9-32,0)
Ancienneté infection VIH (en années)	49	18,8 (5,8) (3,0-30,0)
CV HIV (log <sub>10</sub> )	49	0,1 (0,4) (0,0-1,9)
CD4 (/mm <sup>3</sup> )	49	632 (258) (202 - 1344)
CD4 (%)	49	30,9 (10,0) (12,0-60,0)
Toxicomanie intraveineuse active	Non	49 (100%)
Stade CDC au diagnostic de l'infection VIH	A	27 (55%)
	B	10 (20%)
	C	9 (18%)
	DM	3 (6%)
Mode de contamination VIH	Homosexuel	4 (8%)
	Hétérosexuel	6 (12%)
	Transfusion	1 (2%)
	Toxicomanie	36 (73%)
	Inconnu	2 (4%)
Toxicomanie sévère	Oui	36 (73%)
Toxicomanie substituée	Oui	6 (12%)
Consommation de cannabis	Oui	17 (35%)
Intoxication tabagique	Oui	31 (63%)
Consommation d'alcool	Oui	3 (6%)
Ancienneté infection VHC (en années)	48	13,3 (5,1) (1,0 - 30,0)
Génotype VHC	1	31 (63%)
	4	18 (37%)
Mode de contamination VHC	Inconnu	4 (8%)
	Sexuel	6 (12%)
	Toxicomanie	36 (73%)
	Transfusion	3 (6%)
Fibrotest : score à J0	24	0,7 (0,2) (0,1-1,0)
Fibrotest si DM à J0 : Score de métavir : F d'une évaluation antérieure	16	2,9 (0,9) (2,0-4,0)
Fibroscan: valeur en Kpa	30	12,6 (9,8) (4,8-44,0)
Fibroscan si DM à J0 : Valeur en kPa d'une évaluation antérieure	19	12,9 (13,9) (3,5-66,0)
PBH (score de métavir : F): la plus récente : à J0 ou dans les évaluations antérieures	1	10 (20%)
	2	13 (27%)
	3	6 (12%)
	4	9 (18%)
	DM	11 (22%)

### **Description de la prise des traitements de l'essai ANRS HC20 ETOC et arrêts prématurés**

La figure 2 ci-dessous présente la proportion de patients atteignant la durée de traitement (indiquée en abscisse), telle que la prévoyait le protocole.

**Figure 2 : Patients sous traitement - ANRS HC 20 ETOC**



Parmi les 49 patients ayant débuté le traitement expérimental :

- 9 patients ont reçu 72 semaines de traitement.
- 27 patients ont eu un arrêt protocolaire de traitement (les traitements expérimentaux sont arrêtés soit à S12 si la décroissance de la PCR VHC est inférieure à  $2 \log_{10}$ , soit à S24 si la PCR est toujours positive et soit en cas d'échappement viral sous traitement après S24 selon le protocole ANRS HC20 ETOC).
- 13 patients ont arrêté prématurément les traitements de l'essai. Les raisons de ces arrêts prématurés sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous :

**Tableau 2 : Liste des arrêts prématurés - ANRS HC 20 ETOC**

Code patient	Date arrêt	Raison arrêt	Précisions	Charge virale VHC à S96
049-001-TIQI	S8	EIG	Anémie	Non répondeur
114-001-CUNI	S15	EIG	Altération de l'état général	Non répondeur
059-001-ZAKU	S28	Echappeur à S28		Non répondeur
051-003-YMOD	S32	Echappeur à S28		Non répondeur
073-005-ZAQA	S36	Echappeur à S28		Non répondeur
059-006-OTYQ	S36	Abandon à S36	Traitement délivré jusqu'à S48 mais aucune information sur la prise de ttt suite à son déménagement	Non répondeur
379-002-EPOF	S46	Echappeur à S44		Non répondeur
088-001-AQES	S49	EI + EIG	Lymphopénie profonde, candidose et abcès hépatique	Répondeur
060-003-YDOB	S52	EIG	Lymphome B	Répondeur
054-003-XETY	S52	Volonté du patient (arrêt 14/03/2011)	Pas d'autre information à part EI asthénie du 30/08/2010 au 13/07/2011	Répondeur
059-003-UKUD	S52	EIG	Virage maniaque / Intolérance	Non répondeur
071-001-IFAQ	S59	EIG	Cachexie	Rechuteur
379-003-ZAJO	S60	Echappeur à S60		Non répondeur

Par ailleurs, le patient 060-004-ALUM a reçu 72 semaines de bithérapie per protocole. Ce patient a présenté une réponse virologique complète à la 72<sup>ème</sup> semaine. Par ailleurs, l'investigateur du centre a prolongé d'un mois le traitement hors protocole malgré l'arrêt du traitement préconisé par le protocole.

Dans la mesure où ce patient n'a pas rechuté pendant le traitement per protocole, il est considéré comme répondeur à S96.

### **Critère principal d'évaluation de l'efficacité**

21.3

Le critère de jugement principal de l'efficacité est la réponse virologique soutenue (RVS) six mois après l'arrêt du traitement anti-VHC. Le taux de réponse virologique soutenue est défini comme le pourcentage de patients présentant une PCR VHC négative six mois après l'arrêt du traitement.

9 patients sur 49 soit 18% (IC exact à 95% : 8.8%-32%) des patients ont présenté une réponse virologique soutenue six mois après l'arrêt du traitement (S96) et sont considérés comme des patients répondeurs. Selon la méthode d'analyse du protocole, cette proportion est comparée à la valeur choisie pour l'hypothèse nulle de 10%. Le test binomial exact donne une p-value bilatérale p=0.1037.

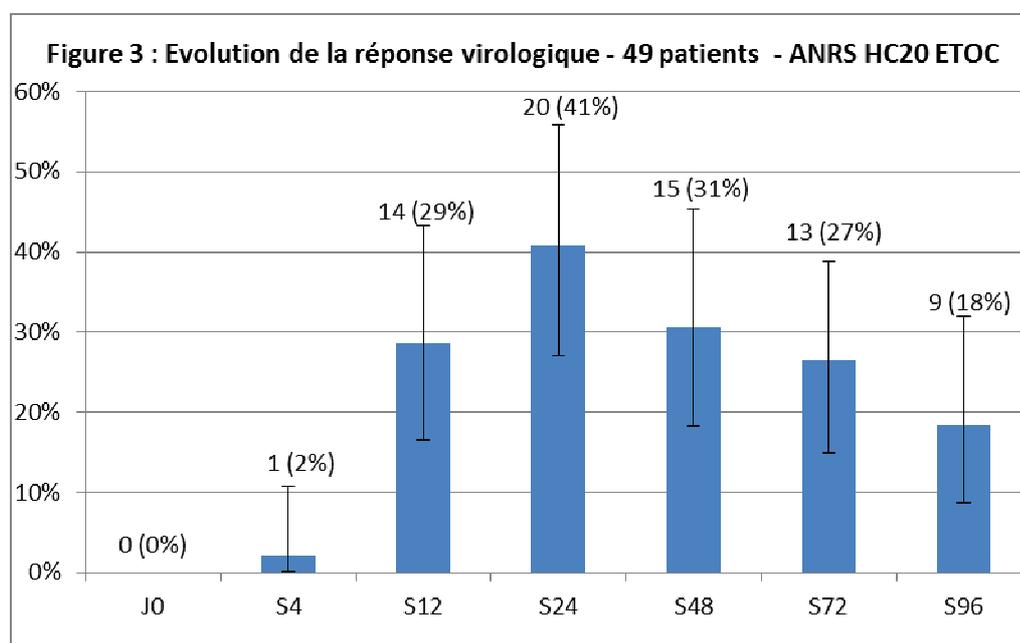
Il a été considéré que la stratégie thérapeutique proposée dans le cadre de l'essai ANRS HC20 ETOC avait un intérêt pour les patients si elle permettait d'obtenir 20 % de réponse supplémentaire, soit 30 % de réponse virologique soutenue. En conclusion, selon l'hypothèse de départ, la stratégie thérapeutique de l'essai ANRS HC20 ETOC est inefficace et n'apporte pas le bénéfice attendu aux patients.

### **Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité**

21.4

#### **1- Réponse virologique rapide à S4 et précoce à S12**

La figure 3 ci-après présente l'évolution du taux de réponse (PCR VHC négative) au cours de l'essai chez les 49 patients pris en compte dans l'analyse statistique. Les intervalles de confiance sont calculés avec la méthode exacte.



L'analyse du taux de réponse virologique rapide (S4) et précoce (S12) est défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une baisse d'au moins 2 log de la charge virale VHC et/ou une négativation de la PCR VHC après 4 et 12 semaines de traitement.

1 seul patient sur 49, soit 2% (IC exact à 95% : 0.1%-10.8%) des patients a présenté une réponse virologique rapide à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement (Figure 3).

Il s'agit aussi d'évaluer la proportion de patients avec une baisse de 1 log<sub>10</sub> et d'au moins 2 log<sub>10</sub> après seulement 4 semaines de traitement par bithérapie. A S4, 26 patients (53%) ont une diminution d'1 log<sub>10</sub> ou plus de la charge virale, et 10 (20%) une diminution d'au moins 2 log<sub>10</sub>.

En raison du faible nombre de répondeur à S4 (n=1), il n'est pas possible de déterminer la valeur prédictive de la réponse à S4.

A la 12<sup>ème</sup> semaine, 29 patients (59% - IC exact à 95% : (44%-73%)) avaient une diminution de 2 log<sub>10</sub> par rapport à la baseline ou une charge virale C inférieure au seuil de détection. Selon la figure 3, 14 patients (29% - IC exact à 95% : (17%-43%)) ont présenté une RVS à S12.

## 2- Réponse virologique soutenue en fonction du polymorphisme de l'*IL28B*

De nombreuses publications suggèrent que des variations génétiques à proximité de l'*IL28B* sont associées à une réponse virologique soutenue chez les patients mono-infectés par le VHC. Dans le but d'explorer si les variations génétiques à proximité de l'*IL28B* sont des facteurs prédictifs de la réponse virologique soutenue chez les patients co-infectés VIH-VHC, la recherche du polymorphisme *IL28B* et la comparaison du taux de RVS lors de retraitement optimisé de l'hépatite C, ont été rajoutées dans le protocole lors de l'amendement n°3 du 23/07/2010. Le génotypage de l'*IL28B* (SNP rs 12979860) a été réalisé à partir des échantillons de la biothèque déjà constituée et seulement après signature d'un nouveau consentement spécifique pour chaque patient.

Les résultats de l'analyse du taux de RVS selon le polymorphisme de l'*IL28B* présenté dans le tableau 5 ci-dessous montrent que le profil génétique de l'*IL28B* n'est pas associé à la réponse virologique (p-value de 0.1264). Toutefois, le pourcentage de patients répondeurs est plus élevé (44%) chez les patients du profil *IL28B* de type CC. Par ailleurs, l'analyse a montré qu'il existe une différence à la limite de la significativité (p-value de 0,0627) entre le profil *IL28B* de type CC versus (CT+TT). Il est possible que le polymorphisme du gène *IL28B* ne ressorte pas comme facteur prédictif de la réponse virologique chez les patients co-infectés de cet essai du fait d'un défaut de puissance de l'échantillon dans cette analyse.

Tableau 5 : Réponse virologique selon le polymorphisme de l' <i>IL28B</i> - ANRS ETOC HC 20				
Génotype <i>IL28B</i>	Répondeur à S96			p-value (Fisher's exact test)
	Non	Oui	Total	
DM	4 (100%)	0 (0%)	4	
CC	5 (56%)	4 (44%)	9	0,1264
CT	24 (86%)	4 (14%)	28	
TT	7 (87%)	1 (13%)	8	
Total	40 (82%)	9 (18%)	49	

## 3- Réponse virologique selon le statut immunitaire (CD4) des patients co-infectés VIH-VHC

L'hypothèse selon laquelle la RVS est liée à l'immunité des patients lors de traitement anti-VHC, c'est-à-dire liée à leur restauration immunitaire à l'initiation du traitement expérimental en comparaison à l'initiation du traitement antérieur anti-VHC a été rajoutée au protocole lors de l'amendement n°7 du 07/12/2012. Il s'agit d'évaluer le taux de RVS selon le taux de CD4 à l'initiation du traitement antérieur et du traitement de l'essai.

Les résultats de l'analyse montrent qu'il n'y a pas de différence significative du taux de CD4 à l'initiation du traitement antérieur (p-value de 0.9327 avec un test de Wilcoxon) ou à l'initiation du traitement expérimental (p-value de 0.5990) entre les patients répondeurs et les patients non répondeurs à S96.

Le taux de CD4 à l'initiation du traitement antérieur ou à l'initiation du traitement de l'essai n'impacte pas le taux de RVS en cas de retraitement renforcé anti-VHC.

#### **4- Rebond de la charge virale lors du passage de 360µg à 180µg de Pegasys à S24 (= échappeurs à S28)**

Parmi les 20 patients indétectables à S24 après la phase d'induction par une double dose d'interféron pégylé, et ayant eu au moins 4 semaines de traitement de peginterféron à 180µg/semaine, les résultats de la PCR VHC réalisée à la 28<sup>ème</sup> semaine en locale étaient disponibles seulement pour 18 patients.

Parmi ces 18 patients, 3 patients (16.7%, IC95% exact 3,6% - 41,4%) ont présenté des charges virales détectables à S28. Ils ont été considérés en échec virologique.

#### **5- Evaluation de l'évolution de la fibrose hépatique au début et à la fin du traitement**

Les données d'évaluation de la fibrose hépatique (Fibrotest© et/ou Fibroscan©) à J0 et à S72 étaient disponibles seulement pour 11 patients, parmi les 49 patients analysables. Parmi ces 11 patients, seuls 4 patients ont pris les traitements de l'essai conformément au protocole.

En raison du nombre insuffisant de données, l'impact du traitement expérimental sur l'évolution de la fibrose hépatique n'a pas pu être évalué.

#### **6- Evaluation du lien possible entre la réponse virologique soutenue et l'insulino-résistance**

L'étude du lien entre la RVS et l'insulino-résistance évalué 6 mois après l'arrêt du traitement a été proposée par les membres du CS lors du CS n°2 du 15/01/2010 et acceptée par le CPP le 15/03/2010 (amendement n°2).

Parmi les 9 patients présentant une RVS, les données d'insulino-résistance, à savoir le score de Homa à S96, ne sont disponibles que pour 3 patients.

Le faible nombre de données recueillies n'a pas permis de réaliser l'analyse statistique.

### **Tolérance clinique et biologique**

#### **1- Evènements indésirables graves**

L'analyse est faite sur l'ensemble des patients inclus (49 analysables + 8 exclus à posteriori)

Parmi les 58 patients inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC, 44 évènements indésirables graves (EIG) ont été déclarés par les investigateurs concernant 25 patients (Tableau 6).

26 de ces EIG sont déclarés comme imputables à la bithérapie de l'essai :

- 23 effets indésirables graves liés aux traitements sont attendus d'après les documents de référence (Brochure Investigateur du Pegasys® et Copegus®, RCP du Pegasys® et RCP du Copegus®).
- 3 effets indésirables graves inattendus d'après les documents de références ont été déclarés aux autorités :

1°/ Zona multimétamérique (059-005-ZALY) : Il s'agit d'un homme de 45 ans avec des antécédents d'infection par le VIH et d'une hépatite C cirrhotique, inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC le 24/09/2009. Il a été traité dans le cadre du protocole pour son hépatite C chronique par Pegasys 360µg/semaine et par Copegus 1400mg/jour du 24/09/2009 au 14/01/2010. Il a présenté après 8 semaines de bithérapie un zona lombo sacré multimétamérique de localisation L4, L5, S1 ayant nécessité une hospitalisation et une mise sous traitement. L'évènement est considéré comme résolu le 29/11/2009 avec des douleurs post zostériennes résiduelles. La fatigue liée au traitement anti-VHC et la co-infection VIH/VHC induisant une immunosuppression CD4 ont été identifiés comme des facteurs de risque de cet évènement. Selon l'investigateur et le promoteur, le zona multimétamérique est possiblement lié au Pegasys et Copegus, et inattendu selon les documents de référence de ces produits.

2°/ Lymphome B (060-003-YDOB) : Il s'agit d'un homme de 47 ans avec des antécédents d'infection par

21.5

le VIH et l'hépatite C, inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC le 17/09/2009. Il a été traité dans le cadre du protocole pour son hépatite C chronique d'une part par Pegasys 360µg/semaine du 17/09/2009 au 26/02/2010, puis par Pegasys 180µg/semaine du 26/02/2010 au 17/09/2010 ; d'autre part par Copegus 1400mg/jour du 17/09/2009 au 24/06/2010 puis par Copegus 1200mg/jour du 24/06/2010 au 17/09/2010. Il a présenté après 52 semaines de bithérapie un lymphome B non Hodgkinien à grandes cellules stade III de localisation sous mandibulaire droite ayant nécessité un arrêt des traitements de l'essai et un traitement par R-CHOP21. L'état général du patient est considéré en rémission complète de son lymphome B le 25/01/2011. L'infection VIH a été identifiée comme un facteur de risque pour cet évènement. Selon l'investigateur, le lymphome B est possiblement lié au Pegasys et inattendu selon les documents de référence de ce produit. Selon le promoteur, cet évènement est plus en lien avec l'infection par le VIH.

3°/ Cachexie (071-001-IFAQ) : Il s'agit d'un homme de 50 ans avec des antécédents d'infection par le VIH et l'hépatite C, inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC le 16/11/2009. Il a été traité dans le cadre du protocole pour son hépatite C chronique d'une part par Pegasys 360µg/semaine du 17/11/2009 au 27/04/2010, puis par Pegasys 180µg/semaine du 03/05/2010 au 24/05/2010 (interruption temporaire en raison d'une pneumonie le 04/06/2010) puis du 27/07/2010 au 06/01/2011; d'autre part par Copegus 1200mg/jour du 16/11/2009 au 06/01/2011. Il a présenté une cachexie avec une perte de poids de 22kg, asthénie, anorexie et somnolence ayant nécessité une hospitalisation le 03/01/2011 (après 59 semaines de bithérapie) et un arrêt des traitements de l'essai le 06/01/2011. L'état général du patient est en nette amélioration le 06/01/2011 suite à l'arrêt des traitements. L'évènement est considéré comme résolu avec séquelles (toujours perte de poids) le 07/01/2011. Il a repris 6kg le 01/06/2011 à la fin de l'essai. Le traitement anti-VHC a été identifié comme un facteur de risque pour cet évènement. Selon l'investigateur et le promoteur, la cachexie est possiblement liée au Pegasys et inattendue selon les documents de référence de ce produit (seule la perte de poids est connue).

A noter qu'un deuxième patient a déclaré un lymphome B au cours de l'essai (patient 090-003-OSAB). Il s'agit d'un LNH-B à grandes cellules de type MALT chez un homme de 59 ans avec des antécédents d'immunodépression, ulcère gastrique et de tabagisme, inclus dans l'essai ANRS HC20 ETOC le 05/01/2010. Il a été traité dans le cadre du protocole pour son hépatite C d'une part par Pegasys 360µg/semaine du 08/01/2010 au 23/06/2010, puis par Pegasys 180µg/semaine du 23/06/2010 au 09/07/2010, et enfin par Pegasys 360µg/semaine du 09/07/2010 au 03/08/2010; d'autre part par Copegus 1400mg/jour du 08/01/2010 au 03/08/2010. Il a présenté le 30/06/2011 un lymphome B non Hodgkinien à grandes cellules de type MALT au niveau d'une masse épigastrique, considéré comme grave selon l'investigateur et ayant nécessité un traitement par R-CHOP. Le patient est considéré en rémission complète de son lymphome B le 06/03/2012. Le tabagisme, les reflux gastro-œsophagien, l'ulcère gastrique et l'immunodépression ont été identifiés comme des facteurs de risque pour cet évènement. Selon l'investigateur et le promoteur, le lymphome B n'est pas lié au Pegasys et au Copegus.

Tous les EIG du tableau 6 sont résolus à la fin de l'essai sauf :

- 1 « anémie persistante » en amélioration (049-001-TIQY)
- 1 « poly-arthralgies diffuses et myalgies diffuses » stable (051-002-KEBY)
- 1 « cirrhose hépatique » d'évolution inconnue (051-003-YMOD)
- 1 « GGT grade 4 » aggravée malgré l'arrêt du Pegasys et Copegus (076-004-ZOFI). Le taux élevé de GGT chez ce patient était connu avant le début de l'essai et est du à son hépatite C chronique selon l'investigateur.

Dans l'essai ANRS HC20 ETOC, aucun décès et aucune grossesse n'ont été déclarés.

Le rapport bénéfice/risque n'est pas modifié à la date de ce rapport final.

**Tableau 6 : Listing des EIG déclarés – ANRS HC20 ETOC**

Code patient	Date de survenue de l'EIG	Intitulé de l'EIG déclaré par l'investigateur	Critère de gravité	Traitements de l'essai en cours	Imputabilité à la bithérapie* I P		Evolution
044-001-INEF	21/04/2010	Coronographie diagnostique puis angioplastie avec implantation de 2 stents actifs le 27/06/2010	Hospitalisation	Non (Débuté le 11/05/2010)	non	non	résolution avec séquelles
049-001-TIQY	16/10/2009	Anémie persistante malgré la prise de facteurs de croissance (Hg à 8,7 g/dL)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	Amélioration
049-002-WECI	05/02/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN à 0,4 10.9 / L)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
049-004-TAHE	02/10/2009	Neutropénie grade 4 (PNN à 0,47 10.9 / L=	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
051-002-KEBY	15/11/2010	Taux de GGT de grade 4	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
051-002-KEBY	08/12/2011	Hospitalisation pour polyarthralgies diffuses et myalgies diffuses	Hospitalisation	oui	impossible°	non	stable
051-002-KEBY	04/05/2012	Anémie martiale d'origine gynécologique = métrorragies (Hb = 5,8 g/dl)	Evènement biologique grade 4	non	oui	non	résolution sans séquelles
051-002-KEBY	30/10/2011	Fièvre (39,8°C) et sepsis à point urinaire Escherichia Coli sensible à quinolones	Hospitalisation	oui	non	oui	résolution sans séquelles
051-003-YMOD	09/08/2010	Neutropénie de grade 4	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
051-003-YMOD	16/12/2011	Hospitalisation pour fibroscopie œsogastroduodénale pour cirrhose hépatique	Hospitalisation	non	non	non	inconnue
054-002-ZEZY	03/02/2010	Neutropénie de grade 4	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
054-003-XETY	29/08/2011	Hospitalisation pour exacerbation de BPCO	Hospitalisation	non	non	non	résolution sans séquelles
059-003-UKUD	15/07/2010	Virage maniaque sous interféron pégylé	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
059-005-ZALY	13/11/2009	Zona lombosacrée multi-métamérique localisation (L4, L5, S1) §	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution avec séquelles
060-002-IJOV	15/09/2009	ALAT et ASAT de grade 4 (ALAT = 267 et ASAT = 277)	Evènement biologique grade 4	oui	non	non	résolution sans séquelles
060-003-YDOB	15/07/2011	Diarrhée aigüe fébrile	Hospitalisation	non	non	non	résolution sans séquelles

060-003-YDOB	16/09/2010	Lymphome B §	Menace vitale immédiate	non	oui	Impossible°	résolution sans séquelles
060-003-YDOB	12/01/2011	Neutropénie de grade 4 (PNN 390/mm3)	Evènement biologique grade 4	non	non	non	résolution sans séquelles
060-003-YDOB	02/04/2011	Etat de mal épileptique	Menace vitale immédiate et Hospitalisation	non	non	non	résolution sans séquelles
061-002-YMAF	05/07/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN 0,324 10.9 / L)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
062-001-BEDE	17/03/2010	Laser sur bourgeon de stomie avec coloscopie	Hospitalisation	non	non	non	résolution sans séquelles
063-001-ABON	19/07/2010	Thrombopénie grade 4 nécessitant une hospitalisation pour transfusion (Plaquettes 4x10.9/ L)	Hospitalisation et Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
071-001-IFAQ	04/06/2010	Pneumonie	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
071-001-IFAQ	03/01/2011	Cachexie § avec perte de poids (-22kg)	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution avec séquelles
071-001-IFAQ	13/06/2011	Pneumopathie à Mycobacterium Xenopi	Hospitalisation	non	non	non	résolution sans séquelles
071-002-OGUC	30/03/2010	Pneumopathie	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
071-002-OGUC	29/10/2010	Fièvre, pneumopathie à pneumocoque	Hospitalisation	non	oui	oui	résolution sans séquelles
073-003-XUJA	11/03/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN à 486/mm3)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
076-001-ZOFI	11/02/2010	GGT grade 4 (GGT = 10,78µkat/L)	Evènement biologique grade 4	oui	non	non	aggravation
088-001-AQES	25/05/2010	Augmentation des GGT	Evènement biologique grade 4	oui	non	non	résolution sans séquelles
088-001-AQES	12/10/2010	Diminution de l'hémoglobine à 5,9 g/dL	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
088-001-AQES	13/03/2010	Hépto-carcinome	Evènement potentiellement grave selon l'investigateur	oui	non	non	résolution avec séquelles
088-001-AQES	12/10/2010	Diminution des leucocytes (leucopénie à 0,9)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
088-001-AQES	03/08/2010	Abcès hépatique puis drainage de l'abcès hépatique le 25/10/2010	Hospitalisation	oui	non	non	résolution sans séquelles

088-001-AQES	28/04/2010	Syndrome septique = bactériémie sur voie centrale	Evènement potentiellement grave selon l'investigateur et hospitalisation	oui	non	non	résolution sans séquelles
090-001-SORA	17/11/2010	Exérèse d'un kyste épidermique	Hospitalisation	non	non	non	résolution avec séquelles
090-003-OSAB	30/06/2011	Lymphome non Hodgkinien à grandes cellules B type MALT	Evènement potentiellement grave selon l'investigateur	non	non	non	résolution sans séquelles
090-004-NITU	28/04/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN 0,416 10.9 / L)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
114-001-CUNI	13/03/2010	Altération de l'état générale : perte de poids (-15kg) et dépression	Hospitalisation	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
379-003-ZAJ0	07/02/2012	Hospitalisation pour ablation de matériel médical du pied droit	Hospitalisation	non	non	non	résolution avec séquelles
379-003-ZAJ0	17/03/2011	Neutropénie de grade 4 (PNN à 380/mm3)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
379-003-ZAJ0	30/09/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN à 430/mm3)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
379-003-ZAJ0	09/09/2010	Neutropénie de grade 4 (PNN à 410/mm3)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles
379-003-ZAJ0	27/01/2011	Neutropénie de grade 4 (PNN à 460/mm3)	Evènement biologique grade 4	oui	oui	oui	résolution sans séquelles

\* Imputabilité à la bithérapie (Peg-IFN alpha 2a et ribavirine) selon I : Investigateur et P : Promoteur.

° Imputabilité à la bithérapie impossible à déterminer.

§ Effets indésirables inattendus, SUSAR, déclarés aux autorités.

Parmi les 58 patients inclus, 8 arrêts prématurés et définitifs des traitements de l'essai pour cause d'évènement indésirable sont décomptés. Tous ces évènements sont résolus à la fin de l'essai.

## 2- Evènements indésirables non graves

L'analyse des évènements indésirables (EI) est faite sur les 49 patients analysables.

Ce bilan n'intègre pas les EIG présentés par ailleurs.

Le codage MedDRA a été réalisé à partir de la version 14.1.

565 évènements indésirables ont été déclarés au total dans l'essai ANRS HC20 ETOC par les investigateurs :

- 3 EI liés au VHC
- 12 EI liés au VIH
- 550 EI non liés au VIH et non liés au VHC

Les EI liés au VIH et au VHC sont rapportés « à part » car il s'agit d'évènements liés à l'évolution de la maladie. Tel que le prévoit le CRF, les EI liés au VHC et VIH ne sont pas gradés.

Pour l'analyse des événements indésirables rapportés par les investigateurs, on distingue les événements liés au VIH, au VHC d'une part et les événements considérés comme imputables au traitement d'autre part.

3 EI liés au VHC ont été déclarés chez 3 patients (Tableau 7). Aucun d'entre eux n'est imputable au traitement de l'essai.

Tableau 7 : EI liés au VHC par SOC (PT)	Total (N=49)	
	EI	n (%)
<b>Tout événement</b>	3	3 (6)
Hepatobiliary disorders (Liver disorder)	1	1 (2)
Investigations (Porphyria screen)	1	1 (2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (Hepatic neoplasm malignant)	1	1 (2)

12 EI liés au VIH ont été déclarés chez 11 patients (Tableau 8) dont 7 (=58%) sont également liés aux traitements de l'essai (Tableau 9).

Tableau 8 : EI liés au VIH par SOC	Total (N=49)	
	EI	n (%)
<b>Tout événement</b>	12	11 (22)
Investigations	7	7 (14)
Infections and infestations	3	3 (6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	2 (4)

Tableau 9 : EI liés au VIH imputables au traitement par PT	Total (N=49)	
	EI	n (%)
<b>Tout événement</b>	7	7 (14)
CD4 lymphocytes decreased	6	6 (12)
Oral candidiasis	1	1 (2)

292 EI non liés au VIH et au VHC sont déclarés liés aux traitements de l'essai pour un total de 550 EI, ce qui représente 53% des EI déclarés (Tableau 10 et 11).

Tableau 10 : EI non liés au VIH et non liés au VHC par grade - ANRS HC 20 ETOC	Total (N=49)	
	EI	n (%)
<b>Tout événement</b>	550	48 (98)
NR	44	
grade 1	259	5 (10)
grade 2	222	34 (69)
grade 3	25	9 (18)

Tableau 11 : EI non liés au VIH et non liés au VHC imputables au traitement par grade - ANRS HC 20 ETOC	Total (N=49)	
	EI	n (%)
<b>Tout événement</b>	292	44 (90)
NR	28	
grade 1	136	6 (12)

grade 2	106	31 (63)
grade 3	22	7 (14)

L'asthénie est l'EI qui a touché le plus de patients à savoir 65% des patients. 12 patients ont rapporté un état de syndrome grippal après l'injection d'interféron. L'insomnie a été déclarée comme EI chez 11 patients. D'une part 6 patients ont rapporté de l'anxiété et d'autre part 6 patients ont déclaré une dépression. Il faut noter que le protocole imposait un suivi psychologique régulier pendant la prise des traitements mais qui n'a pas toujours été suivi par les patients, la plus part du temps évoquant le fait de ne pas en avoir besoin. Il a été reporté 7 anorexies chez 6 patients dont 1 de grade 3 d'une part et d'autre part 5 pertes de poids chez 5 patients dont 1 de grade 3.

### **3- Evolutions des données biologiques**

Il s'agit d'évaluer les effets du traitement sur les paramètres biologiques recueillis tout au long de l'essai selon le tableau 2.

Ayant plusieurs données manquantes pour ces paramètres les modèles linéaires à effets mixtes (sur le patient) ont été utilisés afin d'estimer ces données manquantes aux différents temps de suivi par patient (Utilisation de la « proc mixed » avec le logiciel SAS 9.3). Une corrélation intra-sujet des mesures est prise en compte.

La prise de la bithérapie renforcée induit une baisse progressive du taux d'hémoglobine jusqu'à S36 pour atteindre une baisse maximale de  $-4,00\text{g/dL}$  (pour les 9 patients traités jusqu'à S72). 31 patients ont pris de l'EPO entre J0 et S24, ce qui a permis de maintenir le taux moyen d'hémoglobine supérieur à  $10\text{g/dL}$ . Un seul patient a eu une anémie de grade 4 malgré la prise de facteurs de croissance comme préconisé dans le protocole.

A noter que le taux d'hémoglobine des 49 patients remonte dès S20 en raison des arrêts de traitements protocolaires (à S12 ou S24 ou après S28) ou prématurés.

Dès l'arrêt des traitements de l'essai à S72 selon le schéma de l'étude pour les 9 patients, le taux d'hémoglobine remonte rapidement, pour atteindre le taux initial 6 mois après l'arrêt des traitements (à S96).

De même, une diminution du taux de neutrophiles est constatée. La chute des neutrophiles est très nette dès la première semaine de traitement puis le taux reste stable jusqu'à S24 ( $-2,68/\text{mm}^3$ ). 17 patients ont eu la nécessité de prendre du Neupogen entre J0 et S24 comme préconisé dans le protocole. Malgré la survenue de 12 EIG pour neutropénie de grade 4 selon l'échelle ANRS chez 8 patients au cours de l'essai, aucun de ces EIG n'a entraîné l'arrêt prématuré des traitements.

L'évolution du taux moyen des leucocytes est proche de celui des neutrophiles. La baisse maximale des leucocytes est observée à S24,  $-4,23/\text{mm}^3$ . Il a été reporté 3 leucopénies de grade 3 chez 2 patients et 1 leucopénie de grade 4 chez un autre patient.

Le taux des lymphocytes diminue progressivement lors de la phase d'induction du traitement jusqu'à S24,  $-0,74/\text{mm}^3$  à S4,  $-0,96/\text{mm}^3$  à S12,  $-1,15/\text{mm}^3$  à S24. Le taux se stabilise lors de la phase de maintien ( $-1,10$  à S72) avant de remonter et revenir au taux basal à S96.

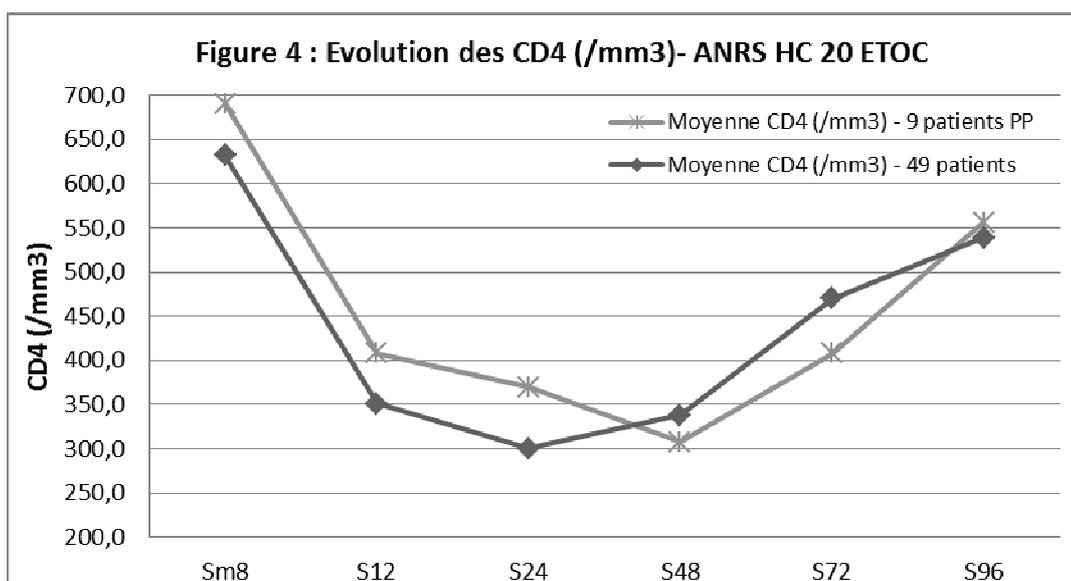
Le taux de plaquettes diminue dès le début de la mise sous traitement,  $-61,22/\text{mm}^3$  après 4 semaines de traitement et reste stable jusqu'à S24,  $-57,20/\text{mm}^3$ . Puis le taux de plaquette remonte lors de la phase de maintien, jusqu'à  $-38,78/\text{mm}^3$  à S72. L'arrêt des traitements permet le retour au taux initial après 4 semaines d'arrêt (à S76). Une seule thrombopénie de grade 4 est reportée.

Le taux de CD4 en valeur absolu est de  $690/\text{mm}^3$  à J0 et a diminué de  $282/\text{mm}^3$  à S12 ( $408/\text{mm}^3$  à S12) pour atteindre une baisse maximale de  $383/\text{mm}^3$  à S48 ( $307/\text{mm}^3$  à S48) chez l'ensemble des patients (Figure 4).

Concernant les 9 patients ayant répondu au traitement, la figure 4 représente les valeurs moyennes en imputant les valeurs manquantes. La fiabilité de la mesure à S48 peut être discutée dans la mesure où une seule valeur CD4 ( $485/\text{mm}^3$ ) est disponible pour un seul patient et les 8 autres données sont

manquantes.

Par contre, lorsque que le taux de CD4 est exprimé en pourcentage, qui représente cette fois-ci leur répartition, il ne diminue pas mais reste stable. Ceci montre que la chute des CD4 en valeur absolue et pas en termes de % est un effet attendu du traitement anti-VHC.



Nous observons que les taux basaux d'ALAT et d'ASAT sont 1,5 et 1,6 fois supérieurs à la normale respectivement. La mise en place de la bithérapie induit une baisse progressive des transaminases jusqu'à S16 (0,9 N x supérieur à la norme pour les ALAT et 1,2 N x supérieur à la norme pour les ASAT) avant de se stabiliser à S32. A la fin de la période de suivi dans l'essai (à S96), les taux moyens des transaminases sont plus faibles qu'à la baseline pour les 49 patients (0,9 pour les ALAT et 1 pour les ASAT). Il est intéressant de remarquer que les 9 patients répondeurs à S96 ont tout au long de l'essai des taux moyens d'ALAT et d'ASAT plus faibles comparativement aux taux moyens des 49 patients inclus dans l'analyse.

#### **4- Analyse des questionnaires de qualité de vie – INSERM UMRS912 (Résumé des principaux résultats)**

Suite à une analyse multivariée réalisée sur les 49 patients analysables :

- Les résultats montrent un score de qualité de vie physique supérieur (coefficient du modèle : 5,4 (IC à 95% 3,0 ; 7,9)  $p < 0.0001$ ) et un nombre de symptômes ressentis moins élevé (-2,7 (-4,2 ; -1,1)  $p = 0,001$ ) sur la période S48-S96 par rapport à la période d'induction S0-S24.
- Le nombre de symptômes ressentis (2,9 (IC à 95% 1,3 ; 4,4)  $p < 0.0001$ ) et l'impact fonctionnel de la fatigue (14,2 (7,8 ; 20,7)  $p < 0.0001$ ) sont significativement plus élevés sous traitement par Peg-IFN qu'en période d'arrêt de ce traitement.
- L'analyse ne met pas en évidence d'évolution significative des scores de qualité de vie et de toxicité perçue au cours du temps sur la période S48-S96, et une tendance à la diminution de l'impact fonctionnel de la fatigue (-0,30 (IC à 95% 0,60 ; 0)  $p = 0.049$ ) sur cette même période.

#### **22 Résumé – conclusions de la recherche**

- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :  
9 patients, soit 18%, ont une réponse virologique soutenue parmi les 49 patients analysables.

- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :  
44 EIG déclarés concernant 25 patients. 26 EIG sont imputables aux traitements de l'essai dont 3 sont déclarés inattendus.  
8 arrêt prématurés des traitements de l'essai pour cause d'EI.  
565 EI ont été déclarés par les investigateurs dont 292 sont imputables aux traitements de l'essai.

	<p>Pas de modification du rapport bénéfice/risque à la date de ce rapport final.</p> <p>- Conclusion : La stratégie thérapeutique, comportant la combinaison de ribavirine à forte dose et intensification du traitement par Peg-IFN alpha 2-a à double dose s'est avérée inefficace dans le retraitement du VHC chez les patients co-infectés VIH-VHC. Cette stratégie thérapeutique a induit 2% de réponse rapide à S4 et 53% de réponse précoce à S12 et 18% de réponse virologique soutenue. La réponse virologique à un traitement par peginterferon alpha 2-a à double dose pendant 24 semaines puis à la dose standard jusqu'à 72 semaines en combinaison à de forte dose de ribavirine n'est pas associé au polymorphisme de l'<i>IL28B</i> ni au statut immunitaire de CD4 à l'initiation du traitement.</p>
23	Date du rapport : 12/06/2014
24	Numéro EudraCT : 2008-000859-10
25	Date de transmission du rapport : 27/08/2014 Signature :  Nom / qualité : Pr JF. Delfraissy

