

**Résumé du rapport final
ANRS HC22 PEGLIST C**

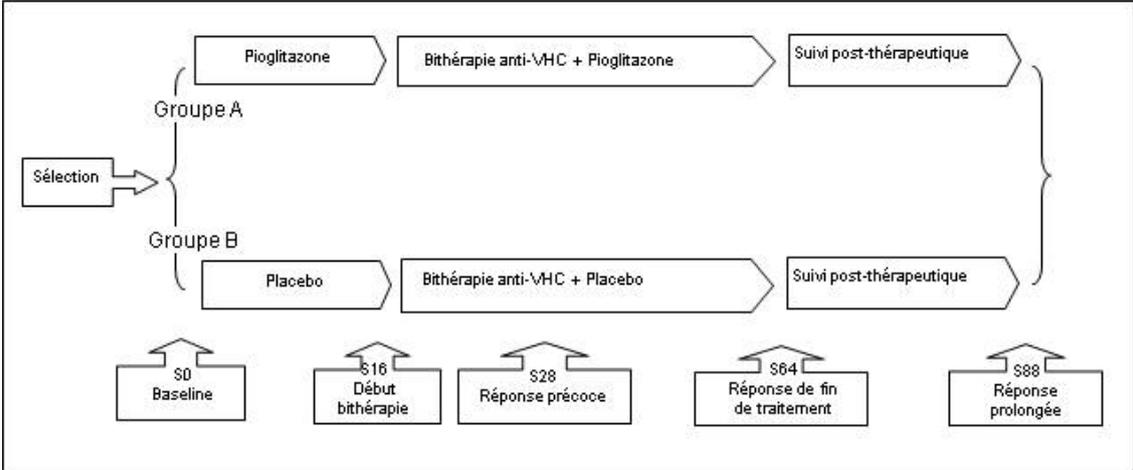
**RRF
280806**

1	Promoteur : Inserm-ANRS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Pioglitazone chlorhydrate – Actos®, gélule à 15mg.	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : pioglitazone chlorhydrate	
4	Titre complet de la recherche : Essai clinique multicentrique, randomisé et contrôlé comparant l'efficacité de la pioglitazone versus placebo chez les patients avec hépatite virale chronique C de génotype non-2, non-3, insulinorésistance et traités par bithérapie interféron pégylé ribavirine.	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr Vlad RATZIU (investigateur coordinateur) ; Dr Lawrence Serfaty et Dr Yves Benhamou (co-investigateurs coordinateurs) ; 17 investigateurs principaux (listés dans le protocole)	
6	Lieux de recherche et centres ² : 17 centres et lieux de recherche	
7	Publications ³ : NA	
8	Durée de la recherche : 160 semaines	9. Phase d'expérimentation clinique : 3
8.1	- date de la première inclusion : 03/12/2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 06/07/2012	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo, dans l'amélioration de l'insulinorésistance associée à l'infection chronique par le VHC évaluée par la mesure du HOMA à S16.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo pioglitazone, en association avec la bithérapie interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b + ribavirine, sur la réponse virologique précoce (S28-S12 de la bithérapie) ; - Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo pioglitazone, en association avec la bithérapie interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b + ribavirine, sur la réponse virologique en fin de traitement (S64-S48 de la bithérapie) et la réponse virologique prolongée (S88- S72 de la bithérapie) ; - Cinétique de décroissance virale en réponse à l'interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b (entre S16 et S20) chez les patients traités par pioglitazone ou placebo pioglitazone. ; - Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo, dans l'amélioration de l'insulinorésistance associée à l'infection chronique par le VHC évalué par la mesure du HOMA après 7 mois de traitement (S28) ; - Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo dans la réduction de la stéatose hépatique et la corrélation entre l'effet antiostéatogène et l'effet anti-viral après ajustement sur la variation du niveau d'insulinorésistance ; - Evaluer l'association entre amélioration de l'insulinosensibilité et la réponse antivirale après ajustement sur le stade initial de fibrose ; - Etude de l'observance, de l'évolution des posologies et la détermination des conditions de traitement optimum de la pioglitazone chez les patients atteints d'hépatite chronique C et traités par bithérapie interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b et ribavirine ; - Comparer la qualité de vie (SF12) et la toxicité perçue exprimées par les effets secondaires perçus par le patient (échelle symptômes somatiques de l'AC24) et la fatigue (échelle FIS) dans les deux bras. 	

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

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

³ 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.

11	<p>Méthodologie de la recherche⁴: Essai clinique multicentrique, contrôlé et randomisé en double aveugle en deux groupes parallèles recevant soit la pioglitazone (Bras A) soit son placebo (Bras B).</p> <p>Schéma général de l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C :</p> 
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 68
12.1	- nombre de personnes prévues : 90
12.2	- nombre de personnes analysées : 40
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patients traités par bithérapie pour hépatite virale chronique C, génotype VHC-1, 4, 5 ou 6 avec insulino-résistance.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans ; - Infection VHC documentée par la présence de l'ARN du VHC en PCR ; - Patient naïf de tout traitement par interféron ; - VHC de génotype VHC-1, 4, 5 ou 6 ; - Score de HOMA > 2.5 sur un prélèvement fait à jeun depuis plus de 12h ; - Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer ; - Contraception efficace tout au long du traitement puis pendant 4 mois après le traitement pour les femmes ou 7 mois pour les hommes ; - Affiliation à un régime de sécurité sociale ; - Consentement écrit et signé. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie cardio-vasculaire : insuffisance cardiaque connue et/ou symptomatique (stade NYHA I à IV), angine de poitrine instable, infarctus du myocarde récent (< 6 mois), chirurgie cardiaque ou accident vasculaire récent (< 6 mois) ; - Consommation d'alcool supérieure à 40 g/jour ; - Autre atteinte hépatique : hépatotoxicité aiguë médicamenteuse, hémochromatose héréditaire primitive (homozygotie C282Y), hépatite auto-immune (auto anticorps anti-nucléaires ou anti-muscle lisse ou anti-LKM1 à un titre > 1/160 et hypergammaglobulinémie > 17 g/L, signes histologiques compatibles), cirrhose biliaire primitive (signes histologiques caractéristiques et présence d'auto anticorps de titre supérieur à 1/80) ou maladie de Wilson (signes histologiques évocateurs et taux sérique bas de céruloplasmine) ; - Maladie hépatique décompensée : Child-Pugh B > 8 ou l'un des critères suivants : bilirubine > 35 μmol/L, TP < 50%, ascite, encéphalopathie récidivante ; - Néoplasies évolutives dont le carcinome hépatocellulaire d'après l'imagerie ou avec une αFœtoprotéine >500 (non évolutif = rémission depuis plus de 5 ans) ; - Patient diabétique sous traitement par insuline ; - patient diabétique traité ou, pour lequel un traitement anti diabétique, autre que la metformine, est prévu d'être introduit pendant la période de l'essai. Sont éligibles les patients diabétiques traités par metformine, dont la dose est stable depuis 4 mois minimum pour lesquels il n'est pas prévu de modifier la dose pendant toute la durée de l'essai;

⁴ 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.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patient diabétique avec une HbA1C > 8 % ; - Co-infection VHB ou VIH confirmée par la présence de l'Ag HBs et une sérologie VIH positive ; - bilharziose hépatique documentée pour les patients ayant fait un séjour ou ayant vécu en zone endémique de bilharziose - Anomalie sévère de la NFS : thrombopénie < 50 000/mm³ ou neutropénie < 750/mm³, ou hémoglobémie < 11 g/dL datant de 2 mois maximum ; - Patient en cours de traitement par un médicament susceptible d'induire une stéatose hépatique (tamoxifène, glucocorticoïdes, amiodarone, tétracyclines) ; - Greffe de moelle osseuse hétérologue ou transplantation d'organe avec traitement immunosuppresseur ; - Maladies associées qui dans l'opinion de l'investigateur contre indiquent le traitement par interféron pégylé et ribavirine, telles que définies par les RCP des deux produits : maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les 6 derniers mois, patients avec insuffisance rénale chronique, hémodialyse, hémoglobinopathies, antécédents de troubles psychiatriques sévères, Épilepsie et/ou anomalies fonctionnelles du système nerveux central (SNC), antécédent de maladie auto-immune, troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils peuvent être contrôlés par un traitement conventionnel ; - Grossesse ou allaitement en cours ou désir de grossesse pendant la période de l'étude ; - Sujets sous protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ; - Patients sous AME.
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Pioglitazone chlorhydrate – Actos®, gélule de 15mg, voie orale, de 1 à 3 gélules en prise unique par jour, soit de 15 à 45mg par jour.</p> <p>Lots :</p> <ul style="list-style-type: none"> -n°171/10/001, exp 31/12/2011 -n°171/10/002, exp 31/12/2011 -n°171/10/003, exp 31/12/2011 <p>Le 19 avril 2011, l'ANSM (ex AFSSAPS) a émis une <i>Mise en garde sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques</i>. Suite à cette communication,</p> <p>Suite à cette communication et aux recommandations du comité indépendant de surveillance du 20 mai 2011 et du conseil scientifique du 26 mai 2011, l'ANRS, en tant que promoteur, a décidé le 27 mai 2011, de faire arrêter la prise du médicament expérimental aux patients, pour fait nouveau de sécurité pouvant impacter la balance bénéfice/risque de l'essai (risque accru de développement de cancer de la vessie)</p> <p>Les investigateurs et les participants ont été informés de cette décision par courrier en date du 27 mai 2011.</p> <p>Un courrier a, par ailleurs, été adressé à l'ANSM le 18 juillet 2011 pour préciser les modalités de suivi des participants suite à l'arrêt des traitements.</p> <p>Le 9 juin 2011, l'AMM du Pioglitazone a été suspendue.</p>
15	Durée du traitement ⁶ : 64 semaines
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Durée du traitement ⁶ : NA
18	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
19	Durée du traitement ⁶ : NA
20	Critère(s) d'évaluation :
20.1	<p>- Critère primaire d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Baisse du score de HOMA en dessous de 2 après 4 mois de traitement par la pioglitazone ou le placebo pioglitazone (à S16). L'efficacité sera définie comme une proportion significativement plus élevée de sujets ayant un HOMA < 2 dans le groupe traité par la pioglitazone que dans le groupe traité par le placebo pioglitazone.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

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

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

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

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

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

	<p>- Critères secondaires d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cinétique de décroissance virale en réponse à l'interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b (S16 à S20). ○ Taux de réponse virologique précoce définie par la proportion des patients obtenant une baisse de $2\log_{10}$ au moins de la charge virale entre S16 et S28, ou la négativation de la PCR de l'ARN VHC à S28. ○ Taux de réponse virologique prolongée (S88). ○ Effet antistéatogène de la pioglitazone et corrélation de celui-ci avec l'effet anti-viral après ajustement sur la variation du niveau d'insulinorésistance. ○ Etude de la relation entre amélioration de l'insulinorésistance et réponse antivirale en fonction du stade de fibrose hépatique. ○ Etude de l'observance et des conditions de traitement optimum de la pioglitazone chez les patients atteints d'hépatite chronique C sous bithérapie antivirale. ○ Etude de la toxicité perçue (symptômes ressentis et fatigue) et de la qualité de vie des patients (S0, S16, S28, S42, S64, S88). <p>- Critère de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Profil de tolérance clinique : nature et fréquence des événements indésirables selon le bras de randomisation. ○ Profil de tolérance biologique selon le bras de randomisation. <p>- autre(s) : NA</p>
20.2	
20.3	
21	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Méthode et plan d'analyse statistique :</p> <p>L'analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité sera réalisée sur la population en « intention de traiter », définie par l'ensemble des patients inclus dans l'essai, ayant eu au moins une administration de pioglitazone ou de placebo de pioglitazone.</p> <p>L'analyse des données de tolérance sera réalisée sur la population définie par l'ensemble des patients inclus dans l'essai et ayant eu au moins une administration de pioglitazone ou de placebo pioglitazone et ayant eu au moins une évaluation de la tolérance.</p> <p>En cas d'absence de mesure utilisable, la règle « manquant » égal échec sera appliquée.</p> <p>Tous les tests seront réalisés au seuil de 5%. L'analyse du critère principal de jugement sera réalisée avec le test de Cochran-Mantel Haenszel, en stratifiant sur le type d'interféron utilisé.</p> <p>L'ensemble des données sera présenté sous forme de pourcentage et intervalle de confiance pour les données qualitatives et de moyenne \pm écart-type ou médiane avec 25 – 75^{ème} percentile pour les données quantitatives.</p> <p>La comparaison des variables quantitatives sera réalisée par le test de Mann Whitney. Le test de Fisher ou le test de Cochran-Mantel Haenszel sera utilisé pour comparer les variables qualitatives.</p> <p>Les données issues des auto-questionnaires ne seront analysées sur décision du promoteur suite au retrait d'AMM du produit à l'étude.</p> <p>Description de la population étudiée</p> <p>68 patients ont été pré-inclus après la signature d'un consentement éclairé. Parmi ces 68 patients, 40 patients ont été randomisés dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C, dont 36 ayant pris au moins une dose de traitement. L'analyse statistique prend en compte ces 36 patients.</p> <p>Le protocole prévoyait l'inclusion d'un effectif total de 90 patients soit 45 patients par bras. Cet objectif n'a pas été atteint du possible désintérêt de la part des investigateurs à un moment où des nouveaux médicaments dans le traitement de l'hépatite C devenaient disponibles.</p>

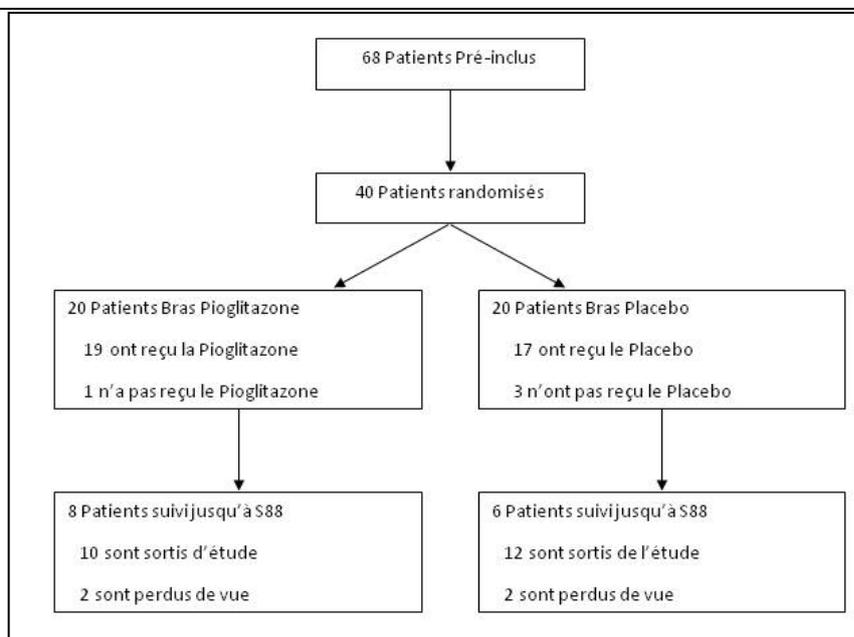


Figure 1 : Diagramme de flux de l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C

A noter que le suivi des patients dans l'essai a été adapté après la levée d'aveugle du 9 juin 2011 :

- Pour les patients sous bithérapie anti-VHC (après S16) :

- Poursuite de la bithérapie Peg Interferon/Ribavirine en cours,
- Arrêt de la prise de pioglitazone placebo,
- Poursuite du suivi des patients selon le calendrier théorique prévu par l'essai jusqu'à S88.

- Pour les patients n'ayant pas débuté la bithérapie anti-VHC (avant S16) :

- Arrêt de la prise de pioglitazone placebo,
- Sortie des patients de l'essai,
- Proposer un suivi classique ou dans un autre essai pour leur prise en charge anti-VHC.

Caractéristiques à l'inclusion des patients randomisés

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C

Variables		Nombre de patients	Bras		Total N=40	Wilcoxon ou Fisher's exact test
			Pioglitazone N=20	Placebo N=20		
Homme	N (%)	40	10 (50)	10 (50)	20 (50)	1.0000
Age	Mean (min-max)	36	52.8 (32.71)	51.5 (35 - 69)	52.2 (32-71)	0.5402
Poids	Mean (min-max)	34	84.7 (54-130)	90.0 (65-127)	87.2 (54-130)	0.3238
Taille	Mean (min-max)	35	170 (155-188)	169 (144-186)	170 (144-188)	0.9082
BMI	Mean (min-max)	34	29.4 (20.3-43.0)	31.6 (24.8-46.6)	30.4 -20.3-46.6)	0.1988
Origine géographique						
<i>Europe</i>	N (%)	36	11 (58)	10 (59)	21(58)	1.0000
<i>Afrique Noire</i>			4 (21)	5 (29)	9 (25)	
<i>Autres</i>			4 (21)	2 (12)	6 (17)	
consommation d'alcool, oui	N (%)	36	8 (40)	4 (20)	12 (30)	0.3020
consommation de tabac active (>5 cigarettes/jour)	N (%)	36	8 (40)	6 (30)	14 (35)	0.7419
consommation de cannabis (>4 cigarettes/mois)	N (%)	36	2 (11)	-	2 (6)	1.0000
Mode de contamination présumé						
<i>Sexuel</i>	N (%)	23	1 (1)	-	1 (4)	0.3115
<i>Toxicomanie IV</i>			-	2 (17)	2 (9)	
<i>Transfusion</i>			6 (55)	2 (17)	8 (35)	

Transfusion et maladie professionnelle			-	1 (8)	1 (4)	
Autres			2 (18)	4 (33)	6 (26)	
Indéterminé			2 (18)	3 (25)	5 (22)	
Génotype du VHC						
1a	N (%)	36	4 (21)	4 (24)	8 (22)	0.4860
1b			7 (37)	3 (18)	10 (28)	
4			3 (16)	7 (41)	10 (28)	
4a			2 (11)	1 (6)	3 (8)	
4f			2 (11)	1 (6)	3 (8)	
6			-	1 (6)	1 (3)	
6p			1 (5)	-	1 (3)	
Durée contamination VHC (en années)	Mean (min-max)	26	5.4 (0-17)	3.6 (0-13)	4.6 (0-17)	0.3712
PBH, score Metavir						
F1	N (%)	22	4 (36)	3 (27)	7 (32)	0.0209
F2			5 (45)	2 (18)	7 (32)	
F3			2 (18)	-	2 (9)	
F4			-	6 (55)	6 (27)	
PBH, Stéatose						
oui	N	22	3 (17)	4 (37)	7 (32)	1.0000
non			8 (73)	7 (63)	15 (68)	
Résultats Fibroscan (kPa)	Mean (min-max)	26	10.5 (5.0-24.0)	15.8 (4.2-48.8)	13.1 (4.2-48.8)	0.4786
EDH, Stéatose hépatique						
oui	N	26	9 (81)	10 (67)	19 (73)	0.6576
non			2 (19)	5 (33)	7 (17)	
SCORE DE HOMA à la préinclusion	Mean (min-max)	40	6.9 (2.5-64.5)	6.3 (1.1-29.1)	6.6 (1.1-64.5)	0.6773
ALAT à l'inclusion (UI/L)	Mean (min-max)	36	88.1 (25.0-249)	126 (30.0-572)	106 (25.0-572)	0.5934
ASAT à l'inclusion (UI/L)	Mean (min-max)	36	61.1 (26.0-127)	99.6 (33.0-430)	79.3 (26.0-430)	0.2132
GGT à l'inclusion (UI/L)	Mean (min-max)	36	117 (16-276)	143 (20-329)	129 (16-329)	0.5101
PAL à l'inclusion (UI/L)	Mean (min-max)	36	78.9 (49-193)	110 (46-444)	93.5 (46-444)	0.2552
PCR VHC à l'inclusion (UI/mL)	Mean (min-max)	33	2300000 (50000-7600000)	1200000 (44000-3600000)	1700000 (44000-7600000)	0.2649

Description de la prise des traitements

Parmi les 36 patients ayant débuté le traitement expérimental :

- 14 ont reçu 64 semaines de traitement,
- 8 patients ont eu un arrêt protocolaire de traitement (le traitement antiviral est arrêté soit à S28 si la décroissance de la PCR VHC est inférieure à 2 log10 soit à S40 si la PCR VHC est toujours positive selon le protocole ANRS HC22 PEGLIST-C),
- 14 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 de traitement dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C

Code Patient	Bras	Date d'arrêt	Raison arrêt
307-007-IPYR	Placebo	S5	Perdu de vue
307-010-LOXY	Pioglitazone	S5	Perdu de vue
307-001-VYDY	Pioglitazone	S5	Inclus à tort (sous AME)
350-009-KIDA	Pioglitazone	S5	Retrait AMM
307-014-HUJA	Placebo	S6	Inclus à tort (score de Homa <2.5 à l'inclusion)
350-008-YLAL	Pioglitazone	S8	Arrêt de participation sans retrait de consentement

350-004-WUZU	Placebo	S10	Perdu de vue
358-002-UBEN	Pioglitazone	S11	Retrait AMM
307-012-DUBI	Placebo	S12	Retrait AMM
307-013-ISYC	Placebo	S16	Retrait AMM
321-001-NAXO	Pioglitazone	S16	Arrêt prématuré
329-002-OPET	Placebo	S26	Arrêt pour EI (Thrombopénie)
383-001-WYZI	Placebo	S53	Arrêt à la demande du promoteur
329-001-IMYP	Placebo	S55	Arrêt pour EI (Pneumopathie)

Concernant la bithérapie anti-VHC, aucune recommandation n'était faite aux investigateurs quant au choix entre l'interféron pégylé alpha2a ou alpha2b. Le choix était fait au moment de la randomisation dans l'essai.

Dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C, 3 patients devaient recevoir une bithérapie d'interféron pégylé alpha2b et 31 patient de l'interféron pégylé alpha2a.

La bithérapie anti-VHC a été initiée après 16 semaines de traitement expérimental pour 26 patients sur 36.

Analyse du critère principal

Le critère de jugement principal de l'efficacité est la baisse du score de Homa en dessous de 2 après 4 mois de traitement par la pioglitazone ou le placebo (S16).

L'efficacité sera définie comme une proportion significativement plus élevée de sujets ayant un HOMA <2 dans le groupe traité par la pioglitazone que dans le groupe traité par le placebo.

A noter que l'analyse du critère principal a été réalisée bien que le nombre de 45 patients inclus dans chaque bras, calculé à partir de l'hypothèse de 60% de réponse dans le groupe pioglitazone et 25% de réponse dans le groupe placebo, n'ait pas été atteint.

Dans le bras Pioglitazone, 3 patients sur 19 soit 16% ont un score de HOMA < 2 à S16. Aucun des 17 patients du bras placebo n'ont un score de HOMA < 2 à S16. Le test exact de Fisher comparant les deux bras de traitement donne une p-value p=0,2310.

La proportion de patients ayant un score de HOMA < 2 à S16 n'est donc pas considérée comme significativement plus élevée dans le bras traité par pioglitazone que dans le bras placebo.

Au vu des faibles effectifs, notamment des 3 patients seulement traité par interféron pégylé 2a un test stratifié n'est pas pertinent.

Il a été considéré que la stratégie thérapeutique proposée dans le cadre de l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C pouvait avoir un intérêt pour les patients si elle permettait d'obtenir 35% de réponse supplémentaire soit 60% de réponse dans le bras Pioglitazone et 25% de réponse dans le bras placebo.

En conclusion, selon l'hypothèse de départ, la stratégie thérapeutique de l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C est inefficace et n'apporte pas le bénéfice attendu aux patients.

Analyse des critères secondaires :

Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo pioglitazone, en association avec la bithérapie interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b + ribavirine, sur la réponse virologique précoce (S28-S12 de la bithérapie).

8 patients sur 19 (42%) du groupe Pioglitazone et 6 patients sur 17 (35%) du groupe placebo ont présenté une charge virale VHC indétectable à S28, c'est-à-dire 12 semaines après le début de la bithérapie anti-VHC. La p-value du test exact de Fisher est de p=0,7419.

Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo pioglitazone, en association avec la bithérapie interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b + ribavirine, sur la réponse virologique en fin de traitement (S64-S48 de la bithérapie) et la réponse virologique prolongée (S88- S72 de la bithérapie).

7 patients sur 19 (37%) du groupe Pioglitazone et 5 patients sur 17 (29%) du groupe placebo ont présenté une charge virale VHC indétectable à S64, c'est-à-dire après 48 semaines de bithérapie anti-VHC. La p-value du test exact de Fisher est de p=0,7317.

Concernant la réponse virologique prolongée 72 semaines après le début de la bithérapie, 3 patients (16%) du groupe traité par Pioglitazone et 4 patients (24%) du groupe placebo ont toujours une charge virale indétectable (p=0.6843).

Le traitement par Pioglitazone n'a pas d'efficacité significative comparé au placebo sur la réponse virologique des patients à la fin du traitement ou 24 semaines après.

Cinétique de décroissance virale en réponse à l'interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b (S16 et S20) chez les patients traités par pioglitazone ou placebo.

La diminution de la charge virale VHC entre S16 et S20 est en moyenne de 3,03 log₁₀ dans le bras Pioglitazone (n=13 patients, écart-type = 2,21) et de 2,53 log₁₀ dans le bras Placebo (n=10 patients, écart-type = 1,69). Pour comparer la décroissance virale entre les deux bras de l'étude, un test de wilcoxon ne montre pas de différence significative (p=0,7363).

Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo, dans l'amélioration de l'insulinorésistance associée à l'infection chronique par le VHC évalué par la mesure du HOMA après 7 mois de traitement (S28).

Dans le bras traité par pioglitazone, 2 patients sur 19 (11%) ont un score de HOMA < 2 à S28. Aucun patient dans le bras placebo n'a un score de HOMA ayant diminué en dessous de 2. Au vue des faibles effectifs, on utilise un test de Fisher exact dont la p-value est de 0,4873.

Le protocole recommande d'analyser le critère de jugement principal avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel en stratifiant sur le type d'interféron utilisé lors de la bithérapie anti-VHC. La p-value de ce test est de p=0,2337.

Taux de réponse virologique précoce définie par la proportion des patients obtenant une baisse de 2log₁₀ au moins de la charge virale entre S16 et S28, ou la négativation de la PCR de l'ARN VHC à S28.

Entre S16 et S28, 9 patients sur 19 (47%) du groupe Pioglitazone ont une baisse d'au moins 2 log₁₀, contre 8 patients sur 17 (40%) dans le bras Placebo. La p-value du test exact de Fisher est 1,0000.

Comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo, dans la réduction de la stéatose hépatique et la corrélation entre l'effet anti-stéatogène et l'effet anti-viral après ajustement sur la variation du niveau d'insulinorésistance.

En raison du nombre insuffisant de données, la comparaison de l'efficacité de la pioglitazone à celle du placebo dans la réduction de la stéatose hépatique n'a pas pu être évaluée.

Evaluer l'association entre amélioration de l'insulinosensibilité et la réponse anti-virale après ajustement sur le stade initiale fibrose.

En raison du nombre insuffisant de données, l'évaluation de l'association de l'insulinosensibilité et la réponse anti-virale n'a pas pu être évaluée.

Etude de l'observance, de l'évolution des posologies et la détermination des conditions de traitement optimum de la pioglitazone chez les patients atteints d'hépatite chronique C et traités par bithérapie interféron pégylé alpha2a ou alpha2b et ribavirine.

En raison de l'arrêt prématuré de la prise du traitement expérimental par les patients à la demande du promoteur en juin 2011, l'évaluation de l'observance n'a pas été évaluée.

Comparer la qualité de vie (SF12) et la toxicité perçue exprimées par les effets secondaires perçus par le patient (échelle symptomatiques somatiques de l'AC24) et la fatigue (échelle FIS) dans les deux bras.

En raison de l'arrêt prématuré de la prise du traitement expérimental par les patients à la demande du promoteur en juin 2011, l'évaluation de la qualité de vie et de la toxicité n'a pas été évaluée.

Tolérance clinique et biologique :

Evènements indésirables graves

L'analyse est faite sur l'ensemble des patients pré-inclus dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C, soit 68 patients. 8 évènements indésirables graves (EIG) ont été déclarés par les investigateurs concernant 4 patients :

- 6 EIG dans le bras Placebo : ces 6 EIG sont déclarés comme non liés au traitement expérimental.
- 2 EIG dans le bras Pioglitazone : 1 EIG est déclaré comme imputable au traitement expérimental et attendus d'après le document de référence (RCP Actos®) et 1 EIG non lié au traitement expérimental

Tous les EIG sont résolus à la fin de l'essai sauf une « polyarthrite » en amélioration (329-001-IMYP).

Dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C, aucun décès et aucune grossesse n'ont été déclarés.

En raison du risque de développement d'un cancer de la vessie après 2 ans de traitement par Pioglitazone, le rapport bénéfice/risque est modifié : « risque dépasse le bénéfice ». L'arrêt du traitement expérimental a été décidé par le promoteur le 27 mai 2011 avec une poursuite du suivi des patients dans l'essai.

Evènements indésirables

Le codage MedDRA a été réalisé à partir de la version 16.1.

197 évènements indésirables ont été déclarés au total dans l'essai ANRS HC22 PEGLIST-C par les investigateurs.

Tableau 3 : Répartition des EI déclarés selon le bras de randomisation

	Pioglitazone		Placebo		Total		Test exact de Fisher sur le nb d'evts- p-value	
	N= 20		N= 20		N= 40			
	EI	n (%)	EI	n (%)	EI	n (%)		
Tout événement	197	15 (75)	225	16 (80)	422	31 (78)	0.0120	
non gradé	21		18		39			
grade 1	108	2 (10)	129	4 (20)	237	6 (15)		
grade 2	58	6 (30)	49	4 (20)	107	10 (25)		
grade 3	9	6 (30)	20	5 (25)	29	11 (28)		
grade 4	1	1 (5)	9	3 (15)	10	4 (10)		
Investigations			28	9 (45)	73	13 (65)	101	22 (55)
non gradé			1	1 (5)	3		4	1 (3)
grade 1			14	3 (15)	31	3 (15)	45	6 (15)
grade 2			10	3 (15)	21	4 (20)	31	7 (18)
grade 3			3	2 (10)	14	4 (20)	17	6 (15)
grade 4			0		4	2 (10)	4	2 (5)
Metabolism and nutrition disorders			11	8 (40)	16	10 (50)	27	18 (45)
non gradé			8	5 (25)	5	3 (15)	13	8 (20)
grade 1			3	3 (15)	9	5 (25)	12	8 (20)
grade 2			0		2	2 (10)	2	2 (5)
Blood and lymphatic system disorders			32	9 (45)	33	8 (40)	65	17 (43)
non gradé			4		2		6	
grade 1			13	1 (5)	16	3 (15)	29	4 (10)
grade 2			10	4 (20)	9	2 (10)	19	6 (15)
grade 3			4	3 (15)	5	2 (10)	9	5 (13)
grade 4			1	1 (5)	1	1 (5)	2	2 (5)
Gastrointestinal disorders			26	9 (45)	19	8 (40)	45	17 (43)
non gradé			4	1 (5)	0		4	1 (3)
grade 1			15	4 (20)	18	7 (35)	33	11 (28)
grade 2			7	4 (20)	1	1 (5)	8	5 (13)
General disorders and administration site conditio			22	13 (65)	19	11 (55)	41	24 (60)
non gradé			2	1 (5)	0		2	1 (3)
grade 1			15	8 (40)	17	9 (45)	32	17 (43)
grade 2			5	4 (20)	1	1 (5)	6	5 (13)
grade 4			0		1	1 (5)	1	1 (3)

L'asthénie est l'EI qui a touché le plus de patients à savoir 50%.

18 évènements sont déclarés liés aux traitements de l'essai.

Tableau 4 : Répartition des EI liés au traitement expérimental selon le bras de randomisation

EI imputable à la pioglitazone/placebo des patients randomisés - Etude Peglist	Pioglitazone N= 20		Placebo N= 20		Total N= 40	
	Evts	n (%)	Evs	n (%)	Evts	n (%)
Tout événement	18	7 (35)	14	7 (35)	32	14 (35)
grade 0	2	1 (5)	1		3	1 (3)
grade 1	13	4 (20)	13	7 (35)	26	11 (28)
grade 2	3	2 (10)	0		3	2 (5)
Abdominal pain	1	1 (5)	1	1 (5)	2	2 (5)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 2	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Agitation	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Asthenia	1	1 (5)	3	3 (15)	4	4 (10)
grade 1	1	1 (5)	3	3 (15)	4	4 (10)
Asthenopia	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Chills	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Cold sweat	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Constipation	2	2 (10)	0		2	2 (5)
grade 1	2	2 (10)	0		2	2 (5)
DIARRHOEA	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Dizziness	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Dyspepsia	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 2	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Gastrooesophageal reflux disease	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Headache	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Increased appetite	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Local swelling	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 0	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Migraine	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 1	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Muscle spasms	2	2 (10)	1	1 (5)	3	3 (8)
grade 1	1	1 (5)	1	1 (5)	2	2 (5)
grade 2	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Myalgia	1	1 (5)	0		1	1 (3)
grade 1	1	1 (5)	0		1	1 (3)
Rash erythematous	0		1	1 (5)	1	1 (3)
grade 0	0		1	1 (5)	1	1 (3)
Renal pain	1	1 (5)	0		1	1 (3)

		grade 1	1	1 (5)	0	1	1 (3)
	Urine output increased		1	1 (5)	0	1	1 (3)
		grade 1	1	1 (5)	0	1	1 (3)
	Vertigo		1	1 (5)	1 1 (5)	2	2 (5)
		grade 1	1	1 (5)	1 1 (5)	2	2 (5)
	Visual field defect		0		1 1 (5)	1	1 (3)
		grade 1	0		1 1 (5)	1	1 (3)
	Visual impairment		0		1 1 (5)	1	1 (3)
		grade 1	0		1 1 (5)	1	1 (3)
	Weight increased		1	1 (5)	0	1	1 (3)
		grade 0	1	1 (5)	0	1	1 (3)
	98 EI sont déclarés lié au traitement de l'hépatite C par bithérapie dont 68 à l'Interféron et 30 à la ribavirine.						
22	Résumé – conclusions de la recherche						
22.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Dans le bras Pioglitazone, 3 patients sur 19 soit 16% ont eu un score de HOMA < 2 à S16. Aucun des 17 patients du bras placebo n'a eu un score de HOMA < 2 à S16. La proportion de patients ayant un score de HOMA < 2 à S16 n'est donc pas significativement plus élevée dans le bras traité par pioglitazone que dans le bras placebo (p=0,23)						
22.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Le rapport bénéfice/risque est modifié: "le risque dépasse le bénéfice" L'AMM du médicament expérimental, Pioglitazone (Actos®) a été suspendue en raison d'un risque accru de développement de cancer de la vessie après 2ans de traitement. Le risque de développer un cancer de vessie dépassant un éventuel bénéfice d'un traitement par pioglitazone sur la réponse au traitement anti-viral a conduit à l'arrêt de la prise du traitement expérimental de l'essai à partir du 27 mai 2011. Le suivi des patients inclus dans l'essai a été poursuivi.						
22.3	- Conclusion : La stratégie thérapeutique, comportant l'ajout de Pioglitazone au traitement de l'hépatite C (bithérapie Interféron pégylé et ribavirine), s'est avérée inefficace dans le traitement des patients avec une hépatite virale chronique C de génotype non-2, non-3 et insulino-résistants.						
23	Date du rapport :31/03/2023						
24	Numéro EudraCT : 2008-006225-14						
25	Date de transmission du rapport : 04/04/2023 Signature :  Nom / qualité : Pr. Y. Yazdanpanah / Directeur de l'ANRS MIE						