

**Résumé du rapport final
ANRS HC25 - Vitavic**

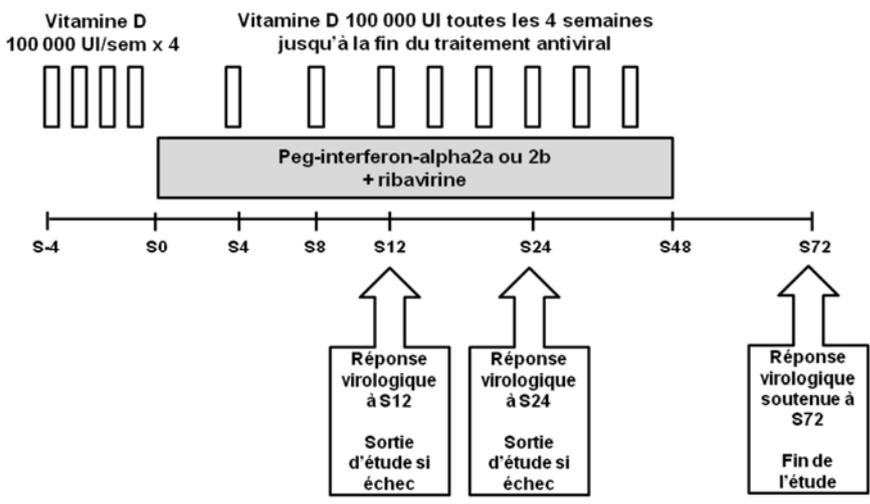
**RRF
280806**

1	Promoteur : Inserm-ANRS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Uvédose®, (laboratoire CRINEX)	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : colécalciférol	
4	Titre complet de la recherche : Essai clinique multicentrique, ouvert, prospectif évaluant l'efficacité d'une supplémentation par vitamine D en association à une bithérapie par interféron pégylé plus ribavirine chez les patients avec une hépatite virale chronique C de génotype 1 ou 4, non répondeurs à une première bithérapie.	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr Patrice CACOUB et Benjamin TERRIER (investigateurs coordinateurs) et 4 investigateurs principaux (Dr Tarik ASSELAH - Hôpital Beaujon, Pr Stanislas POL - Hôpital Cochin, Pr Thierry POYNARD - Hôpital Pitié Salpêtrière, Dr Lawrence SERFATY - Hôpital Saint Antoine)	
6	Lieux de recherche et centres ² : 5 centres	
7	Publications ³ : NA - Terrier B, Lapidus N, Pol S, Serfaty L, Ratziu V, Asselah T, Thibault V, Souberbielle JC, Carrat F, Cacoub P. Vitamin D in addition to peg-interferon-alpha/ribavirin in chronic hepatitis C virus infection: ANRS-HC25-VITAVIC study. World J Gastroenterol. 2015 May 14;21(18):5647-53. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5647.	
8	Durée de la recherche : 83 semaines /126 semaines prévues	9. Phase d'expérimentation clinique : 2a
8.1	- date de la première inclusion (initiation de la supplémentation en vitamine D) : 20/01/2011	
8.2	- date du 1 ^{er} consentement signé : 25/11/2010 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 28/06/2012	
9	Le protocole a évolué à 2 reprises après validation par le CPP lors de : - <u>Amendement n°1 du 06/04/2011</u> : il a été décidé pour les patients dont le résultat du dosage centralisé de vitamine D était compris entre 30 et 35 ng/mL lors d'un premier screening, qu'un deuxième screening pourra leur être proposé selon la procédure suivante : - Au vu du résultat du dosage centralisé de vitamine D ≥ 30 ng/mL et compris entre 30 et 35 ng/mL les patients font l'objet d'une sortie d'essai classique ; - Le médecin investigateur explique à son patient que, s'il est d'accord, une deuxième proposition de participation à l'essai ANRS HC 25 - VITAVIC lui sera faite dans un mois. Cette nouvelle participation entrainera l'attribution d'un nouveau numéro de participation dans l'essai, la signature d'un nouveau consentement ainsi qu'un prélèvement pour un nouveau dosage centralisé de vitamine D. <u>Pour ce nouveau prélèvement</u> : - En cas de résultat < 30 ng/mL le patient est alors inclus dans l'essai, selon la procédure définie au protocole ; - En cas de résultat ≥ 30 ng/mL le patient est alors définitivement sorti de l'essai. Une prise en charge classique sera alors proposée au patient par le médecin investigateur. - <u>Amendement n°2 du 22/06/2011</u> : il a été décidé de : - Prolonger la période d'inclusion à 48 semaines (24 semaines initialement) - Prolonger la durée de l'essai à 126 semaines (102 semaines initialement)	

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.

10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : Evaluer l'impact sur la réponse virologique précoce (S12) d'une supplémentation en Vitamine D en association à la bithérapie interféron pégylé et ribavirine chez les patients avec une hépatite chronique C.</p> <p>Objectifs secondaires : Evaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la modification de la charge virale à S0 et S12 ainsi que sur la réponse virologique à S24 et à S72.</p>
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴: essai multicentrique, ouvert, prospectif, avec un seul groupe recevant la vitamine D en association à la bithérapie antivirale par Peg interféron/ribavirine.</p> <p>Le traitement expérimental par vitamine D débute 4 semaines avant l'initiation de la bithérapie pégylée avec l'administration de quatre ampoules de 100 000 UI de vitamine D3 (une ampoule par semaine) et se poursuit tout au long de celle-ci au rythme d'une ampoule par mois jusqu'à la fin du traitement antiviral.</p> <p>Le choix de l'interféron pégylé (α2a ou α2b) est identique à celui administré lors de la cure précédente.</p> <p>La dose de ribavirine est identique à celle administrée lors de la cure précédente.</p> <p>Schéma général de l'essai ANRS HC25 - VITAVIC:</p>  <p>Figure 1 – Schéma général de l'essai ANRS HC25 – VITAVIC</p> <p>Le schéma posologique proposé dans cette étude consiste à administrer quatre ampoules de 100 000 UI de vitamine D3, au rythme d'une ampoule toutes les semaines avant la bithérapie antivirale (S-4 à S0), suivie d'une ampoule par mois jusqu'à la fin du traitement antiviral (S0 à S48).</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 42 pré-inclus, 32 randomisés</p> <p>12.1 - nombre de personnes prévues : 40</p> <p>12.2 - nombre de personnes analysées : 27</p>
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Hypovitaminose D définie par une valeur $<$ 30 ng/mL - Infection VHC documentée par PCR, de génotype 1 ou 4 - Patient non répondeur à une 1ère bithérapie antivirale, défini par une diminution de la charge virale $<$ 2 Log à S12 de la première cure d'interféron pégylé et ribavirine - Patient ayant reçu au moins 80% de la dose optimale d'interféron pégylé et de ribavirine selon les recommandations actuelles - Patient pour lequel le médecin investigateur a décidé d'instaurer un traitement de l'hépatite C par bithérapie - 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 signé

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.

	<p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie hépatique décompensée : Child-Pugh B > 8 ou l'un des critères suivants : bilirubine > 35 µmol/L, TP < 50%, ascite, encéphalopathie récidivante ; - Co-infection VHB ou VIH confirmée par la présence de l'Ag HBs et une sérologie VIH positive ; - Consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour ; - Prise chronique de vitamine D ; - Hypersensibilité connue à la vitamine D ; - Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique ; - Anomalie sévère de l'hémogramme : thrombopénie < 50 000/mm³ ou neutropénie < 750/mm³, ou hémoglobinémie < 11 g/dL datant de 2 mois maximum ; - Greffe de moelle osseuse ou transplantation d'organe ; - Maladies associées qui, de l'avis de l'investigateur, contre indiquent le traitement par interféron pégylé et ribavirine, telles que définies par les RCP des deux produits ; - 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 ; - Participation à un autre essai thérapeutique pendant la période du présent essai ; - Patients sous AME.
14	<p>Médicament(s) expérimental (aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Cholécalférol – Uvédose®, (laboratoire CRINEX), ampoule de 2mL (100 000UI),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose : 1 ampoule/mois soit 100 000 UI/mois - Voie d'administration : Orale - Conservation : Température ambiante - Lots : n°B119C, exp 31/08/2013
15	<p>Durée du traitement⁶ : 52 semaines (début 4 semaines avant la bithérapie jusqu'à la fin de la bithérapie S48)</p>
16	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>16.1 - Critère primaire d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> o L'analyse primaire a porté sur l'efficacité virologique précoce du triple traitement associant Peg interféron/ribavirine plus vitamine D, sur la base du critère de jugement suivant : ARN VHC indétectable (<12 UI/mL) à 12 semaines de traitement antiviral. Si le nombre de patients présentant cette réponse est de 6 ou plus, on conclut à une efficacité significative du traitement. <p>16.2 - Critères secondaires d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Evolution de la charge virale après correction de l'hypovitaminose D (entre S-4 et S0) o Modification de la charge virale à S4 de la bithérapie antivirale (delta Log) o Modification de la charge virale à S12 de la bithérapie antivirale (delta Log) o Taux de réponse virologique (négativation de la virémie) à S24 de la bithérapie antivirale o Taux de réponse virologique soutenue (négativation de la virémie à S72, soit 24 semaines après l'arrêt de la bithérapie antivirale) <p>16.3 - Critère de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> o - Profil de tolérance clinique : nature et fréquence des événements indésirables. o - Profil de tolérance biologique. <p>16.4 - autre(s) : NA</p>
17	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse statistique a été réalisée sous la responsabilité du Pr. Fabrice CARRAT au sein de l'unité INSERM U707.</p> <p>17.1</p>

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.

Taille de l'échantillon

L'essai a été planifié en intention de traiter, pour mettre en évidence une différence significative (risque alpha bilatéral 5%, risque bêta 20%) sur le critère de jugement principal, c'est-à-dire le nombre de patients ayant une réponse virologique précoce définie par une charge virale VHC indétectable à S12.

La méthode de Fleming est utilisée, en partant de l'hypothèse suivante : 21% de réponse obtenue avec l'association vitamine D et bithérapie antivirale versus 7% de réponse attendue avec la bithérapie antivirale seule, le nombre de patients nécessaire est de 37. Si le nombre de réponse est 6 ou plus, l'hypothèse $P \leq 0.07$ est rejetée (avec un risque alpha de 5%). Si le nombre de réponse est 5 ou moins, l'hypothèse $P \geq 0.21$ est rejetée au risque bêta de 20%. Pour prévenir d'éventuels perdus de vue ou sorties prématurées d'essai, et permettre d'avoir 37 patients effectivement analysables, il était prévu d'inclure 40 patients.

17.2

Méthode et plan d'analyse statistique :

L'analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité a été réalisée en « intention de traiter », sur une population définie par l'ensemble des patients inclus dans l'essai, ayant eu au moins une administration de Peg interféron/ribavirine plus vitamine D.

L'analyse des données de tolérance a été réalisée sur la population définie par l'ensemble des patients inclus dans l'essai et ayant eu au moins une administration de Peg interféron/ribavirine plus vitamine D et ayant eu au moins une évaluation de la tolérance.

En cas d'absence de mesure utilisable, la règle « manquant » égal échec a été appliquée.

Tous les tests ont été réalisés au seuil de 5%. L'analyse du critère principal de jugement a été réalisée avec le test de Fisher exact.

Des analyses multivariées (régression logistique pour critères binomiaux, modèles linéaires multiples) pouvaient être conduites pour rechercher les prédicteurs de critères d'efficacité ou de tolérance. Le cas échéant, des méthodes exactes pouvaient être utilisées, et les variables testées spécifiées a priori. Les analyses multivariées n'ont pas testé plus de 3-4 variables

L'ensemble des données a été présenté sous forme de pourcentage et intervalle de confiance pour les données qualitatives, et de moyenne \pm écart-type ou médiane avec 25 – 75ème percentile pour les données quantitatives. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par le test de Mann Whitney. Le test de Fisher ou le test de Cochran-Mantel Haenszel a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Protocole de recherche clinique ANRS HC 25 - VITAVIC 33 / 95

Les résultats présentés sous forme de taux (EVR et SVR) ont été calculés avec leur intervalle de confiance de 95% (CI) en utilisant le test exact binomial. Les variations de la charge virale du VHC ont été calculées avec leur IC à 95% en utilisant des modèles à effets mixtes linéaires tenant compte des mesures répétées.

Les associations entre EVR ou SVR et les covariables de référence ou la vitamine D dépendante au temps ont été explorées avec des modèles logistiques univariés. Les associations entre le changement de charge virale du VHC et les covariables de base ou la vitamine D ont été explorées avec l'analyse des comparaisons entre les visites (analyse de variance bidirectionnelle sur les modèles linéaires à effet mixte tenant compte des mesures répétées). Les valeurs P ont été ajustées pour les comparaisons multiples.

Les niveaux de vitamine D ont été comparés avec le test de Wilcoxon signé. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de la version 3.0 du logiciel R (Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Analyse de la qualité de vie et de la toxicité perçue. Les différentes dimensions de la qualité de vie, les indicateurs de toxicité perçue (nombre d'effets secondaires ressentis (simples ou gênants), sous échelles de l'échelle FIS) seront analysées en utilisant des modèles linéaires mixtes.

En cas d'un nombre important de sorties précoces de l'étude, des approches fondées sur une modélisation conjointe du processus de sortie et des évolutions des échelles de symptômes ou de qualité de vie, étaient prévues afin de contrôler le biais induit par ces sorties (Guo et Carlin, 2004).

18

Description de la population étudiée

42 patients ont été pré-inclus après la signature d'un consentement éclairé. Parmi ces 42 patients, 32 patients ont été randomisés dans l'essai ANRS HC-25 VITAVIC, et 3 patients ont été exclu pour traitements inappropriés L'analyse statistique porte sur 29 patients.

Après les analyses faites pour la publication, il a été mis en évidence que 2 patients ne respectaient pas les critères d'inclusion, ces patients ont tout de même été maintenus dans l'analyse finale.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 40 patients. Suite aux résultats intermédiaires peu probants, Le Conseil scientifique de l'essai s'est interrogé sur la pertinence et la légitimité à poursuivre les inclusions dans l'essai. Le comité indépendant a été saisi, et a conclu, lors de sa réunion du 24 novembre 2011 qu'il n'était pas légitime, voire non éthique de poursuivre les inclusions. En effet il a été estimé peu probable que l'on puisse démontrer un bénéfice d'une supplémentation en vitamine D, que le bénéfice, s'il existait, serait modeste et nettement inférieur à ce qui est attendu avec les nouvelles molécules anti-VHC.

En conclusion, suite aux recommandations du comité indépendant, il a été décidé de ne pas prolonger une deuxième fois la période d'inclusion, d'arrêter les pré-inclusions dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC et de ne plus inclure les patients pré-inclus. L'objectif d'inclusion n'a pas été atteint.

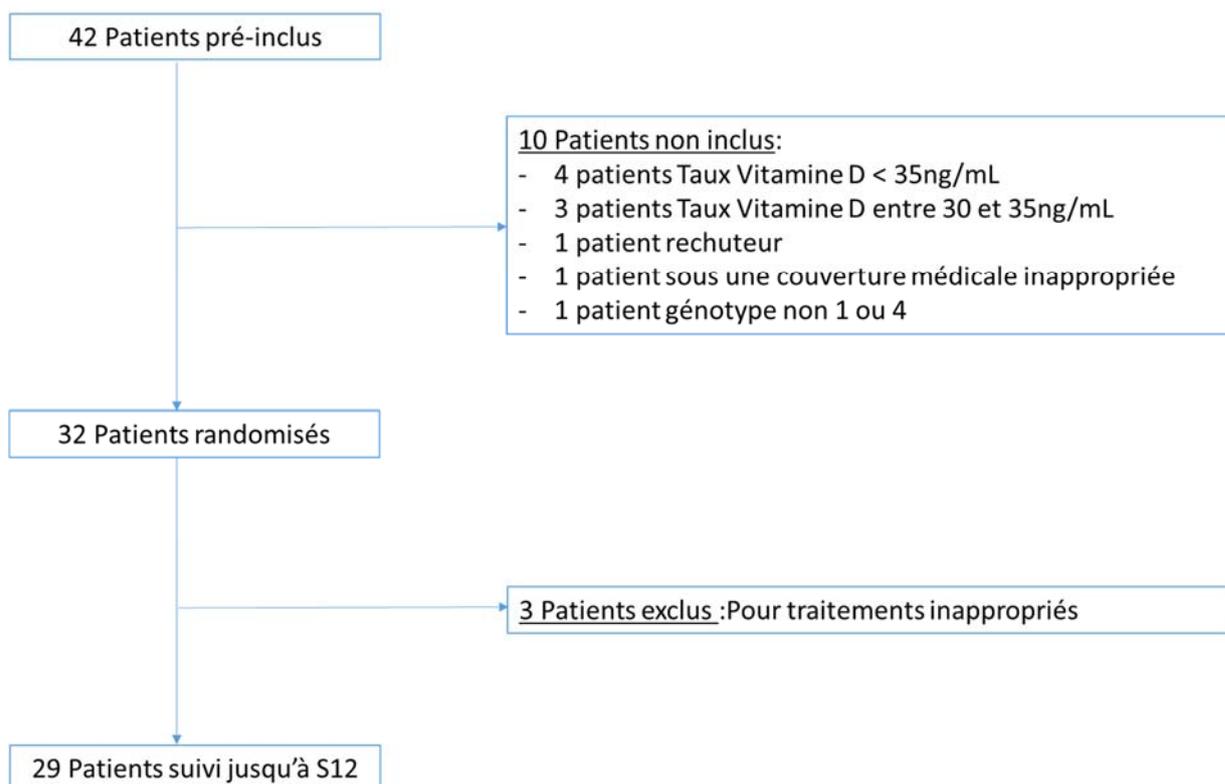


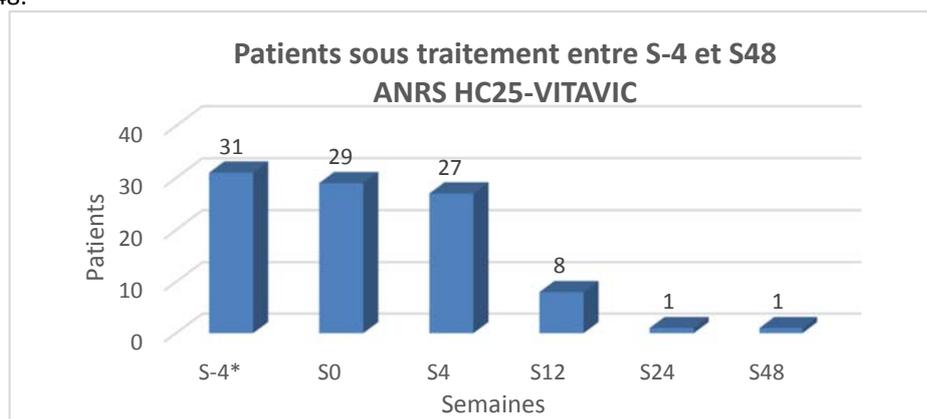
Figure 2 : Diagramme de flux de l'essai ANRS HC25 VITAVIC

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC

Characteristics	Value
Age (yr)	53.6 (50.6-60.9)
Male	20 (68.9)
HVC infection duration (yr)	13.5 (5.6-17,2)
Geographic origin	
North Africa	6 (20.7)
Sib-Saharan Africa	5 (17.2)
West Indies	1 (3.4)
Asia	1 (3.4)
Eastern Europe	1 (3.4)
Northern Europe	15 (51.7)
HCV genotype	
1	8 (27.6)
1a	4 (13.8)
1b	6 (20.7)
4	4 (13.8)
4a	5 (17.2)
4c	2 (6.9)
Liver biopsy (n=20)	
Activity Metavir score	
0	3 (15)
1	9 (45)
2	7 (35)
3	1 (5)
Fibrosis Metavir Score	
1	6 (30)
2	7 (35)
3	4 (20)
4	3 (15)
Steatosis	12 (60)
Serum biomarkers (n=18)	
Actitest	0.51 (0.41-0.66)
Fibrotest	0.64 (0.47-0.76)
Activity Metavir Score	
0	1 (5.6)
1	3 (16.7)
2	8 (44.4)
3	6 (33.3)
Fibrosis Metavir Score	
0	3 (16.7)
1	2 (11.1)
2	4 (22.2)
3	3 (16.7)
4	6 (33.3)
Fibroscan (kPa) (n=20)	7.3 (6.2-12.4)
>10 kPa	8 (40)
Hypertension	7 (24.1)
Dyslipidemia	2 (6.9)
Alcohol consumption	
No	25 (86.2)
Rarely	2 (6.9)
Regular	2 (6.9)
Vitamin D serum level (visit 1, ng/mL)	15 (11-23)
HCV viremia at inclusion (Log)	6.02 (5.80-6.29)

Description de la prise des traitements

La figure 3 ci-dessous représente la proportion de patients traités par Peg interféron/ribavirine plus vitamine D entre S0 et S48.



*Uniquement de la vitamine D

Figure 3 : Patient sous traitement Peg interféron/ribavirine/vitamine D

Parmi les 32 patients randomisés dans l'essai HC25-VITAVIC :

- 31 patients ont reçu au moins une dose de vitamine D
- 29 patients ont reçu au moins une dose de bithérapie
- 4 patients n'ont pas commencé le traitement, la cause est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Cause des traitements anti-VHC non débutés de l'essai ANRS HC25 VITAVIC

N°ANRS	N° patient	Date d'arrêt	Raison arrêt
0124	010	J0	Arrêt sans retrait de consentement (V3)
0302	007	S-4	Refus de débuter la bithérapie (V2)
	011	S-4	N'a pas souhaité débuter la bithérapie (V2)
0307	003	S-4	Patient perdue de vue a changé de médecin

- 27 patients ont eu un arrêt prématuré détaillé dans le tableau 3 ci-après :
 - 1 patient à S4 de traitement
 - 19 patients à S12 de traitement dont 1 pour EI cutané
 - 7 patients à S24 de traitement

Tableau 3 : Cause des arrêts prématurés dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC

N° ANRS	N° patient	Date d'arrêt	Raison arrêt
124	001	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	003	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	005	S24	Non négativation de la charge virale à VS6 (ce patient aurait dû sortir à V5)
	006	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	007	S4	Réponse virologique trop faible à V4 → Switch vers anti-protéase
	008	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	011	S24	Non négativation de la charge virale à VS6
	012	S24	Non négativation de la charge virale à VS6
300	001	S24	Non négativation de la charge virale à VS6
	003	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	004	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	005	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
302	001	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	002	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	005	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	008	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	009	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	010	S24	Non négativation de la charge virale à VS6
307	001	S12	Patient sorti d'étude suite à EI cutané
	002	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	004	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	007	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
329	001	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	002	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	003	S24	Non négativation de la charge virale à VS6
	005	S12	Baisse de la charge virale inférieure à 2 log à VS5
	006	S24	Non négativation de la charge virale à VS6

21

Analyse du critère principal

Sur les 40 patients prévus, 32 patients [22 hommes, 10 femmes ; âge médian 53 ans (25-79)] ont été randomisés avant l'arrêt de l'étude demandée par le comité indépendant, en raison d'un manque d'efficacité de la supplémentation en vitamine D. L'analyse statistique a été basée sur 29 patients qui ont reçu de la vitamine D et du Peg-IFN / RBV (PegIFN alpha2a chez 15 patients et PegIFN alpha2b chez 14 patients).

21.1

- Critère principal d'efficacité :

Le critère principal d'efficacité portait sur l'efficacité virologique précoce du triple traitement associant Peg Interféron/Ribavirine et Vitamine D à savoir un ARN VHC indétectable (<12 UI/mL) à 12 semaines de traitement antiviral. Si le nombre de patient présentant cette réponse est de 6 ou plus, on conclut à une efficacité significative du traitement

Parmi les 32 patients inclus dans l'étude ANRS HC-25 VITAVIC, 19 (59%) et 13 (41%) des patients étaient respectivement génotypes 1 et 4 pour le VHC. Le niveau médian de la vitamine D de référence était de 15ng/mL (intervalle 7-28). Dans l'analyse en intention de traiter modifiée, 27 patients ayant reçu au moins une dose de PegIFN / RBV ont été inclus dans l'analyse. Tous les patients, sauf un, ont normalisé leurs taux sériques de vitamine D. Six des 27 patients (22%) ont eu une réduction de la charge virale du VHC supérieure à 2 log₁₀ UI / mL entre S-4 et S12 (proportion 20,7%, IC à 95% : 8% -39,7%) mais aucun des 27 patients n'a atteint le critère d'évaluation primaire à 12 semaines après l'initiation du traitement au Peg-IFN / RBV (proportion 0%, IC à 95% : 0% -11,9%). Le taux de réponse virologique précoce était donc de 0/27 (0%).

21.2

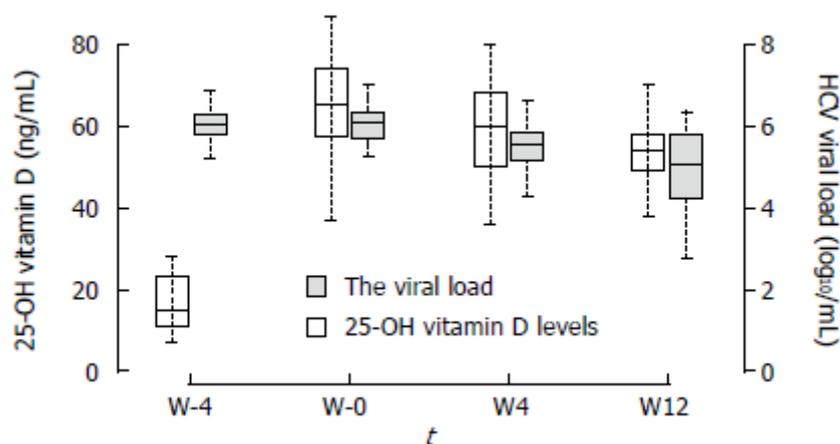
- Critères secondaires d'efficacité :

Figure 2 : Taux de 25-OH Vitamine D et ANR VHC lors de l'essai ANRS HC25 VITAVIC

- Evolution de la charge virale après correction de l'hypovitaminose D (entre S-4 et S0)

À l'inclusion (S-4), le niveau médian de la 25-OH vitamine D était de 15 ng / mL [intervalle interquartile IQR= 11-23], et la charge virale médiane du VHC était de 6,02 log₁₀UI / mL (IQR= 5,80-6,29). Au cours de l'étude, la 25-OH vitamine D a augmenté significativement à 66 (58-74) à S0, 60 (50-68) à S4 et 54 (49-58) ng / mL à S12 (P <0.0001). A la même période, la charge virale médiane du VHC est restée stable entre S-4 et S0 avec une charge virale de 6,08 (IQR= 5,72-6,30) à W0 (P = 0,99 par rapport à S-4) (Figure 2)

Aucune association entre la variation de la charge virale du VHC à S0 ou S4 et les niveaux de vitamine D initiaux n'a été mise en évidence.

- Modification de la charge virale à S4 de la bithérapie antivirale (delta Log)

La charge virale médiane du VHC a considérablement diminué pour atteindre 5.54 UI/mL entre S-4 et S4 de traitement PegIFN / RBV (IQR= 5.19-5.83) (P<0.001). Sur cette même période, un seul patient a eu une réduction de la charge virale du VHC supérieure à 2 log₁₀ UI/mL (proportion 3,4%, IC 95%= 0% -17,8%) à S4. (Figure 2)

En conclusion aucune association entre les caractéristiques de base à l'inclusion et la variation de la charge virale du VHC à S4 n'a été identifié

- Modification de la charge virale à S12 de la bithérapie antivirale (delta Log)

Entre S4 et S12 de traitement, la charge virale du VHC a diminué pour atteindre 5.04 UI/mL (IQR= 4,22-5,76) (P <0,001) soit une diminution de 1.04 depuis le J0 de traitement et 0.98 UI/mL depuis l'inclusion dans l'étude.

A noté, qu'entre S-4 et S12, six des 27 patients (22%) ont tout de même eu une réduction de la charge virale du VHC supérieure à 2 log₁₀ UI/mL (proportion 22,2%, IC à 95%= 8% -39,7%) (Figure 2).

En conclusion aucune association entre les caractéristiques de base et la variation de la charge virale du VHC à S12 n'a été identifié.

- Taux de réponse virologique (négativisation de la virémie) à S24 de la bithérapie antivirale /Taux de réponse virologique soutenue (négativisation de la virémie à S72, soit 24 semaines après l'arrêt de la bithérapie antivirale)

Six patients avec une diminution de la charge virale à S12 supérieure à 2 log₁₀ U / mL ont été traités jusqu'à S24. Deux ont obtenu une réponse virologique, trois ont eu une réduction de la charge virale du VHC supérieure à 2 log₁₀ UI / mL et un patient a un taux d'ARN du VHC < 12 UI/mL soit 1/27 (4%).

En raison du nombre insuffisant de patients, respectivement 6 et 1 pour S24 et S72, les analyses connexes n'ont pas été réalisées.

21.3 - Critère de sécurité : Evaluation de la tolérance clinique et biologique

1. Evènements indésirables graves

L'analyse est faite sur l'ensemble des patients pré-inclus dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC, soit 42 patients.

Parmi les 42 patients inclus dans l'essai, 3 évènements indésirables graves (EIG) non liés au traitement expérimental (Vitamine D) ont été déclarés par les investigateurs concernant 2 patients.

1°/ Anémie (124-012-EZIN)

Il s'agit d'un patient de 58 ans traité pour une hépatite chronique C depuis le 24/02/2011. Après quatre mois de traitement par Peg Interféron (Viraferon Peg) et Ribavirine (Rebetol), le patient a présenté le 18/06/2011 une anémie inférieure à 8 g/dL ayant nécessité une transfusion de globules rouges à trois reprises. Selon l'investigateur l'anémie est possiblement liée aux médicaments associés systématiquement à savoir l'interféron pegylé et la ribavirine et non lié au traitement expérimental (Vitamine D). L'évènement a été résolu sans séquelle à la date du DM/07/2011.

2°/Leucopénie et neutropénie (124-012-EZIN)

Il s'agit d'un patient de 58 ans traité pour une hépatite chronique C depuis le 24/02/2011. Après quatre mois de traitement par Peg Interféron (Viraferon Peg) et Ribavirine (Rebetol), le patient a présenté le 28/06/2011 une neutropénie et une leucopénie. Selon l'investigateur la neutropénie et la leucopénie sont possiblement liées aux médicaments associés systématiquement (l'interféron pegylé et la ribavirine) et non lié au traitement expérimental à savoir la Vitamine D. L'évènement a été résolu sans séquelle à la date du 13/07/2011.

3°/Vascularite active (124-007-AGUG)

Il s'agit d'une patiente de 79 ans présentant un Carcinome Hepato-cellulaire et une acardiopathie hypertensive traité pour son hépatite C depuis le 15/03/2011. Après un mois de traitement par Peg Interféron (Viraferon Peg) et Ribavirine (Rebetol), la patiente a présenté le 18/04/2011 une vascularite active au plan neurologique et cutané. Selon l'investigateur la vascularite n'est pas liée au traitement de l'essai : la vitamine D mais lié au virus de l'hépatite C. A la fin de l'essai, l'évènement était non résolu : évolution « stable ».

Tableau 4 : Listing des EIG déclarés - ANRS HC25 VITAVIC

Code patient	Date de survenue de l'EIG	Intitulé de l'EIG déclaré par l'investigateur	Traitement en cours	Imputabilité Investigateur	Imputabilité ANRS (Vitamine D)	Évolution
124-007-AGUG	18/04/2011	Vascularite active	Oui	Non lié	Non lié	Stable
124-012-EZIN	18/06/2011	Anémie inférieure à 8g/dL	Oui	Rebetol ¹ PegIFN ¹	Non lié	Résolution sans séquelles
124-012-EZIN	28/06/2011	Leucopénie et Neutropénie	Oui	Rebetol ¹ PegIFN ¹	Non lié	Résolution sans séquelles

¹Non lié au traitement de l'essai (Vitamine D) mais possiblement lié aux traitements associés systématiquement (Interféron pegylé et ribavirine)

Dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC, aucun décès et aucune grossesse n'ont été déclarés.

2. Evènements indésirables tout grade

L'analyse des événements indésirables (EI) est faite sur les 27 patients analysables

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

313 évènements indésirables ont été déclarés au total dans l'essai ANRS HC25 VITAVIC par les investigateurs :

- 117 EIs liés au VHC (38,4%)
- 123 EIs liés au Peg IFN (39,3%)
- 025 EIs liés à la ribavirine (8%)
- 003 EIs liés à la vitamine D (1%) dont aucun de grade 3 / 4
- 037 EIs non liés ni au VHC, ni au PegIFN, ni à la ribavirine, ni à la Vitamine D (12%)
- 001 EI non imputé (0.3%)

Le tableau 5 ci-dessous, présente en détail l'ensemble des EIs présent chez au moins 5% des patients déclarés par les investigateurs au cours de l'étude ANRS HC25 VITAVIC.

Tableau 5 : Répartition des EI déclarés - ANRS HC25 VITAVIC

	Peg IFN plus ribavirin plus Vitamin D	
	n = 29	
	AEs	Patients
All AEs		
Total	313	28 (97)
Grade 1	182	28 (97)
Grade 2	72	23 (80)
Grade 3	26	13 (45)
Grade 4	02	02 (07)
No grade	31	18 (62)
Events attributed to Peg IFN		
Total	123	26 (90)
Grade 1	71	26 (90)
Grade 2	29	19 (66)
Grade 3	14	08 (28)
Grade 4	01	01 (03)
No grade	08	05 (17)
Most frequent grade 1 or 2 and all grade 3-5 events attributed to pegylated interferon		
Asthenia		
Grade 1 or 2	10	10 (35)
Fatigue		
Grade 1 or 2	05	05 (17)
Leucopenia		
Grade 1 or 2	24	18 (62)
Grade 3	06	06 (21)
Grade 4	01	01 (03)
Lymphopenia		
Grade 1	05	05 (17)
Neutropenia		
Grade 1 or 2	14	12 (41)
Grade 3	06	05 (17)
Events attributed to Ribavirin		
Total	25	13 (45)
Grade 1	16	11 (38)
Grade 2	5	05 (17)
No grade	4	01 (03)
Most frequent grade 1 or 2 and all grade 3-5 events attributed to ribavirin		
Anemia		
Grade 1 or 2	05	04 (14)
Headache		
Grade 1 or 2	03	03 (10)
Fatigue		
Grade 1 or 2	02	02 (07)

Events attributed to VHC

Total	3	02 (07)
Grade 1	2	02 (07)
Grade 2	1	01 (03)

Events attributed to VHC

Total	117	15 (52)
Grade 1	70	25 (86)
Grade 2	34	16 (55)
Grade 3	11	07 (24)
Grade 4	1	01 (03)
No grade	1	01 (03)

Most frequent grade 1 or 2 and all grade 3-5 events attributed to VHC

ALAT increasead		
Grade 1 or 2	28	19 (66)
Grade 3	01	01 (03)
ASAT increasead		
Grade 1 or 2	21	15 (52)
Grade 3	01	01 (03)
GGT increasead		
Grade 1 or 2	38	21 (72)
Grade 3	07	05 (17)
Leucopenia		
Grade 1 or 2	04	04 (14)
Lymphopenia		
Grade 1 or 2	02	02 (07)
Grade 3	02	02 (07)
Neutropenia		
Grade 1	02	02 (07)

Data are n or n(%). AE=adverse event. ALAT = Alanine Amino Transferase, ASAT= Aspartate Aminotransferase, GGT= glutamyltransferase. † Events occurring in more than 5% of patients.

Au cours de l'étude, l'élévation des enzymes hépatiques est l'EI qui a touché le plus de patients (72%, 66% et 53% respectivement pour les GGT, ALAT et ASAT). La leucopénie a été déclarée comme EI chez 18% des patients, 12 % des patients ont présenté une neutropénie et 10% une asthénie.

22 Résumé – conclusions de la recherche

22.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :

Six des 27 patients (22%) analysés ont eu une réduction de la charge virale du VHC supérieure à 2 log₁₀ UI / mL entre S-4 et S12 mais aucun des 27 patients n'a atteint le critère d'évaluation primaire à 12 semaines après l'initiation du traitement au Peg-IFN / RBV. Le taux de réponse virologique précoce était donc de 0/27 (0%).

22.2 - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :

- 3 évènements indésirables graves déclarés concernant 27 patients.
- 26 arrêts prématurés de traitement de l'essai dont 1 pour cause d'évènement indésirable cutané.
- 4 patients n'ont jamais commencé le traitement.
- 313 évènements indésirables ont été déclarés par les investigateurs dont 151 sont imputables aux traitements de l'essai : 148 liés aux traitements pour l'hépatite (123 liés au Peg IFN et 25 liés à la ribavirine) et 3 liés à la vitamine D.
- Le profil de sécurité était favorable. Il n'y a pas de modification du rapport bénéfice/risque à la date de ce rapport final.

22.3 Le 24 Novembre 2011, considérant les recommandations du comité indépendant de surveillance et du conseil scientifique, l'ANRS en tant que promoteur a décidé qu'il n'était pas légitime voire éthique de poursuivre l'inclusion de personnes infectées par le VHC de génotype 1 et 4. En conséquence il recommande que l'ensemble des patients pré-inclus ne soit pas inclus dans l'essai par contre que le suivi des patients inclus n'ayant pas atteint S12 soit poursuivi jusqu'à cette échéance selon les modalités prévu au protocole

	<p>- Conclusion :</p> <p>Les résultats de l'essai ANRS HC25 VITAVIC sont décevants et contrastent clairement avec les résultats de plusieurs études d'observation et d'intervention antérieures. Le critère principal de jugement de l'essai n'a pas été atteint. La supplémentation en vitamine D combinée à la bithérapie Peg IFN + ribavirine n'apporte pas de bénéfice virologique aux patients. Cependant, contrairement à l'étude réalisée par Abou-Mouch et al, signalant un effet positif de la supplémentation en vitamine D chez des patients de génotype 1 naïfs de traitement, l'essai VITAVIC a évalué le bénéfice de la supplémentation en vitamine D chez des patients en échec de traitement. Les résultats de l'essai VITAVIC indiquent que chez les patients non répondeurs aux antiviraux, l'impact de la supplémentation en vitamine D est négligeable.</p> <p>En conclusion, l'addition de vitamine D à la bithérapie Peg IFN / Ribavirine n'améliore pas le taux de réponse virologique précoce chez les patients hépatite C chronique de génotype 1 et 4 précédemment en échec de traitement. L'absence de réponse virologique précoce suggère que la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet bénéfique sur la RVS pour ce type de patients difficiles à traiter.</p>
23	Date du rapport : 20/01/2019
24	Numéro EudraCT : 2010-021967-34
25	Date de transmission du rapport : 23/01/2019 Signature :  Nom / qualité : Pr François DABIS, Directeur de l'ANRS