

**ANRS HC34 REVENGE**

**Etude évaluant l'efficacité et la tolérance de la combinaison Grazoprevir/Elbasvir associée au Sofosbuvir et à la Ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 en échec d'une bithérapie d'Agents Antiviraux Directs (AAD) à base de Sofosbuvir**

**Promoteur** Inserm-ANRS

**Début des inclusions** 18 janvier 2016

**Durée des inclusions** 3 mois

**Equipe de coordination**

**Investigateur coordonnateur** Pr Victor de Ledinghen, Hôpital de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Méthodologie et gestion Pr Eric Bellissant, Hôpital de Pontchaillou, Rennes

Coordinatrice Claire Laforest Fougerou-Leurent, Hôpital de Pontchaillou, Rennes

Chef de projet Christelle Tual

**Objectifs***Principal*

L'objectif principal de cet essai est d'estimer, chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 en échec d'une bithérapie d'AAD à base de Sofosbuvir, l'efficacité d'une association de Grazoprevir/Elbasvir, Sofosbuvir et Ribavirine dans les deux bras de traitement et de comparer le taux de réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après 16 ou 24 semaines de traitement. La RVS12 sera définie par un ARN VHC inférieur au seuil de quantification (indétectable ou détectable inférieur au seuil).

*Secondaires*Evaluation des marqueurs virologiques

- Détermination de la proportion de patients qui obtiennent une RVS 4 et 24 semaines après l'arrêt du traitement (RVS4 and RVS24)
- Caractérisation de la réponse virologique VHC pendant et après le traitement
- Evaluation de la relation entre la distribution des sous-types VHC à l'inclusion et la réponse virologique
- Etude des facteurs pronostics de RVS
- Evolution de la population de variants résistants pendant et après le traitement

Evaluation hépatique

- Evaluation de la relation entre la fibrose hépatique à l'inclusion et la réponse virologique
- Pour les patients cirrhotiques: description de l'évolution du score de Child-Pugh et du score MELD, et du risque d'évolution de la cirrhose (décompensation, hépatocarcinome)

Evaluation de la tolérance et de la qualité de vie

- Evaluation de la tolérance clinique et biologique au traitement
- Evaluation de l'effet du traitement sur la qualité de vie et les symptômes ressentis par le patient

Selon les résultats virologiques, les études complémentaires suivantes pourraient être réalisées (la réalisation de ces analyses sera décidée en fin d'étude):

Evaluation de la relation entre les polymorphismes génotypiques et

- la réponse au traitement
- la cinétique virale

<b>Méthodologie</b>	Etude de phase II, randomisée, 2 bras, multicentrique, en ouvert, menée dans des centres ANRS hépatites en France.	
<b>Durée</b>	15 mois	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte ≥18 ans</li> <li>• Infection par le VHC de génotype 1 ou 4, confirmée par un ARN VHC détectable à la pré-inclusion</li> <li>• Echec d'un traitement antérieur par Sofosbuvir +/- Ribavirine associés au Simeprevir ou Daclatasvir ou Ledipasvir, avec présence documentée de mutations de résistance NS5A ou NS3/4A au moment de l'échec (présence de mutations de résistance sur au moins un échantillon depuis la survenue de l'échec). La proportion de patients précédemment traités par Simeprevir sera limitée à un tiers des patients inclus.</li> <li>• Tout stade de fibrose</li> <li>• Les hommes et femmes en âge de procréer et leurs partenaires hétérosexuels doivent utiliser une contraception adéquate au moins 15 jours avant leur inclusion dans l'étude jusqu'à 7 mois après la fin du traitement pour les hommes, 4 mois après la fin du traitement pour les femmes</li> <li>• Formulaire de consentement signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen requis par l'essai) (article L1122-1-1 Code de Santé Publique)</li> <li>• Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale (<i>Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle</i>)</li> </ul>	
<b>Nombre de patients attendus</b>	50 patients (25 par bras de traitement)	
<b>Pour information</b>	<p><u>Investigateur coordonnateur</u></p> <p><b>Pr. Victor DE LEDINGHEN</b>          Service d'Hépatogastroentérologie          Hôpital de Haut-Lévêque, bât. USN          1 Avenue de Magellan          33604 Pessac Cdx          Tél : 05 57 65 64 39          E-mail: <a href="mailto:victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr">victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr</a></p>	<p><u>Responsable du centre de méthodologie et de gestion (CMG)</u></p> <p><b>Pr Eric BELLISSANT</b>          Service de Pharmacologie – CIC Inserm 1414          Hôpital de Pontchaillou, Rennes          Tél: 02 99 28 37 15          E-mail: <a href="mailto:eric.bellissant@univ-rennes1.fr">eric.bellissant@univ-rennes1.fr</a></p>
	<p><u>Coordinatrice du projet CMG</u></p> <p><b>Claire LAFOREST</b>          Service de Pharmacologie – CIC Inserm 1414          Hôpital de Pontchaillou, Rennes          Tél : 02 99 28 98 97          E-mail : <a href="mailto:claire.laforest@chu-rennes.fr">claire.laforest@chu-rennes.fr</a></p>	<p><u>Chef de projet CMG</u></p> <p><b>Christelle TUAL</b>          Service de Pharmacologie – CIC Inserm 1414          Hôpital de Pontchaillou, Rennes          Tél: 02 99 28 97 46          E-mail: <a href="mailto:christelle.tual@chu-rennes.fr">christelle.tual@chu-rennes.fr</a></p>