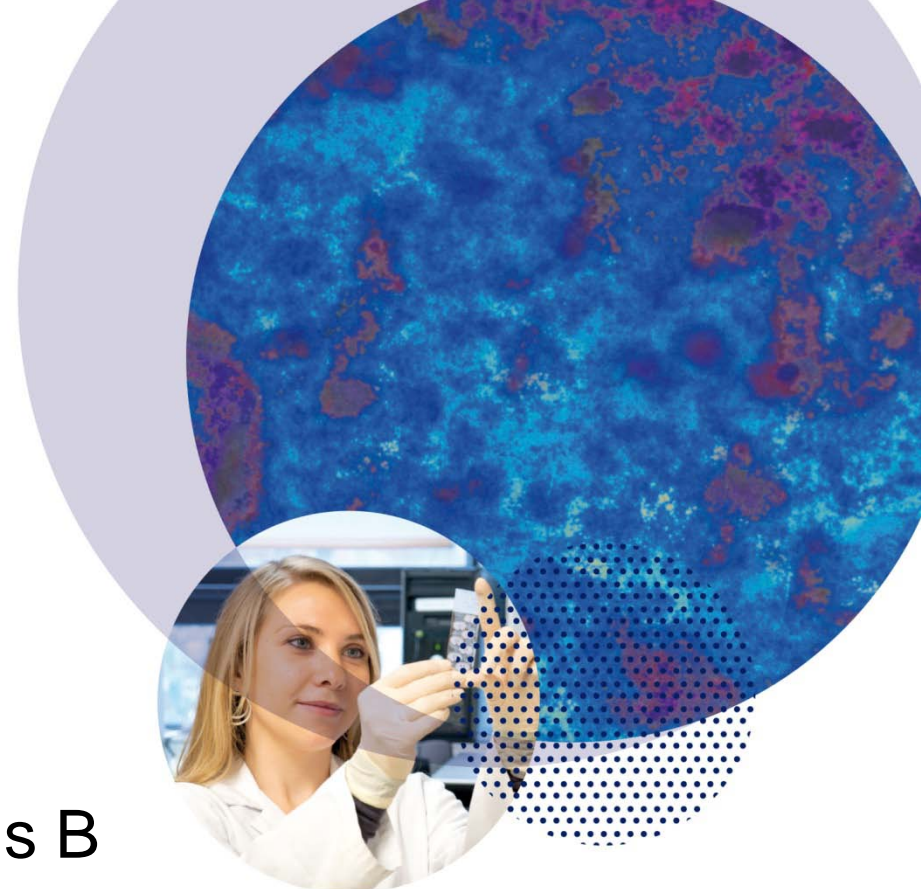




Agence autonome de l'Inserm

# ANRS CO22 HEPATHER

## Therapeutic options for hepatitis B and/or C: a French nationwide cohort study



# General objectives

- To describe progression of chronic HCV and HBV infections on the long term and to identify associated **prognosis factors** (including biomarkers).
- **To compare the clinical effectiveness and safety of treatments in « real life »** to determine, at the patient level, which will be most likely to improve overall health and to limit emergence of variants and breakthrough.
- To elaborate **cost-effectiveness** strategies for the management and treatment of chronic HCV and HBV infections.
- To provide resources for clinical trials or researches on biomarkers in **tailored subpopulations**.

# Multidimensional data integration

- Clinical, therapeutics
- Biological collections
- Individual and collective behaviors, QoL



## ANRS CO22 HEPATHER NETWORK

- 32 reference hepatitis clinical centres
- A network of experts and reference labs involved in viral hepatitis research
- Dedicated infrastructures (data, biobank)

# Inclusion criteria

## HCV-positive patients (n=15,000)

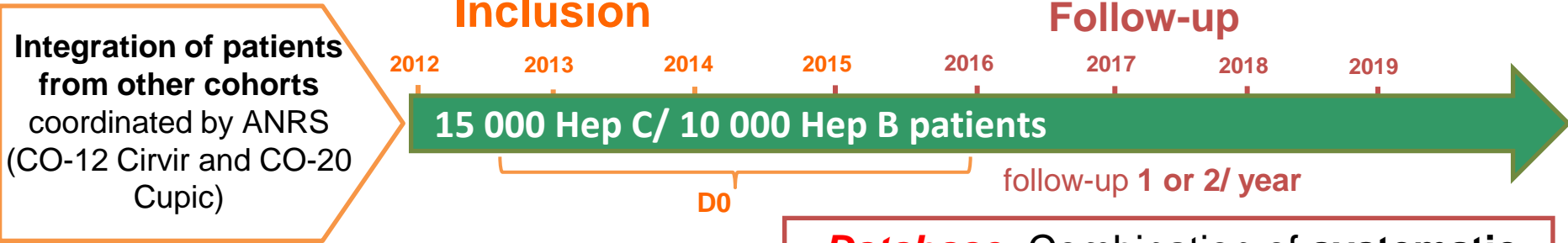
- > Chronic hepatitis C defined by positivity for anti-HCV antibodies for at least 6 months and positive HCV-RNA
  - 50% treatment-naive at entry
- > Acute hepatitis C infection, <6 months positivity HCV-RNA with risk factors.
- > Patients who cleared HCV (spontaneously or after treatment with a negative HCV RNA at two collections 6 months interval – <10% total)

## HBV-positive patients (n=10,000)

- > Chronic hepatitis B defined by HBsAg positivity for at least 6 months prior to entry – <30% inactive carriers
- > Acute hepatitis B infection, defined by recent HBsAg positivity for less than 6 months prior to entry.
- > Cured hepatitis B infection (Anti-HBs positivity – <10% total)
- > With or without association with acute or chronic hepatitis D.

## Not included : HIV- co-infections

# General approach to data collection at inclusion and follow-up



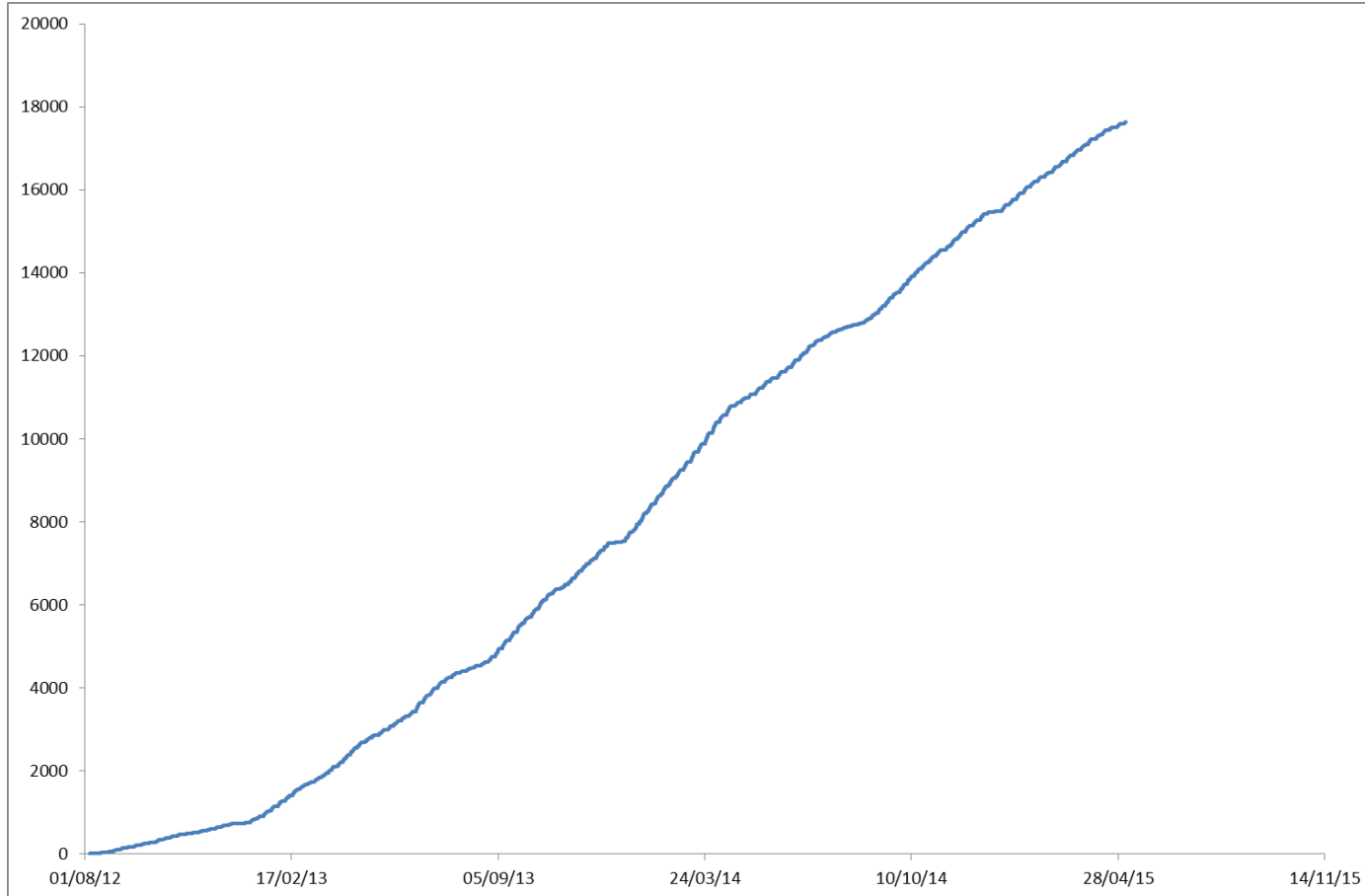
- **Database:** Clinical, biological, treatment, environmental and social data integrated through **clinician and self-reporting** (historical patient data would be imported from existing medical files)
- **Biobank:** Blood (70 ml), and urine sampling.

- **Database:** Combination of **systematic follow-up visit / particular events** (start therapy/ Liver disease related events)
- **Administrative databases linkage**
  - SNIIR-AM
  - CEPI-DC
- **Biobank:** Sampling follow-up is **not systematic** but will be motivated by a **specific research project or a medical event** such as disease progression or the initiation of a new treatment.

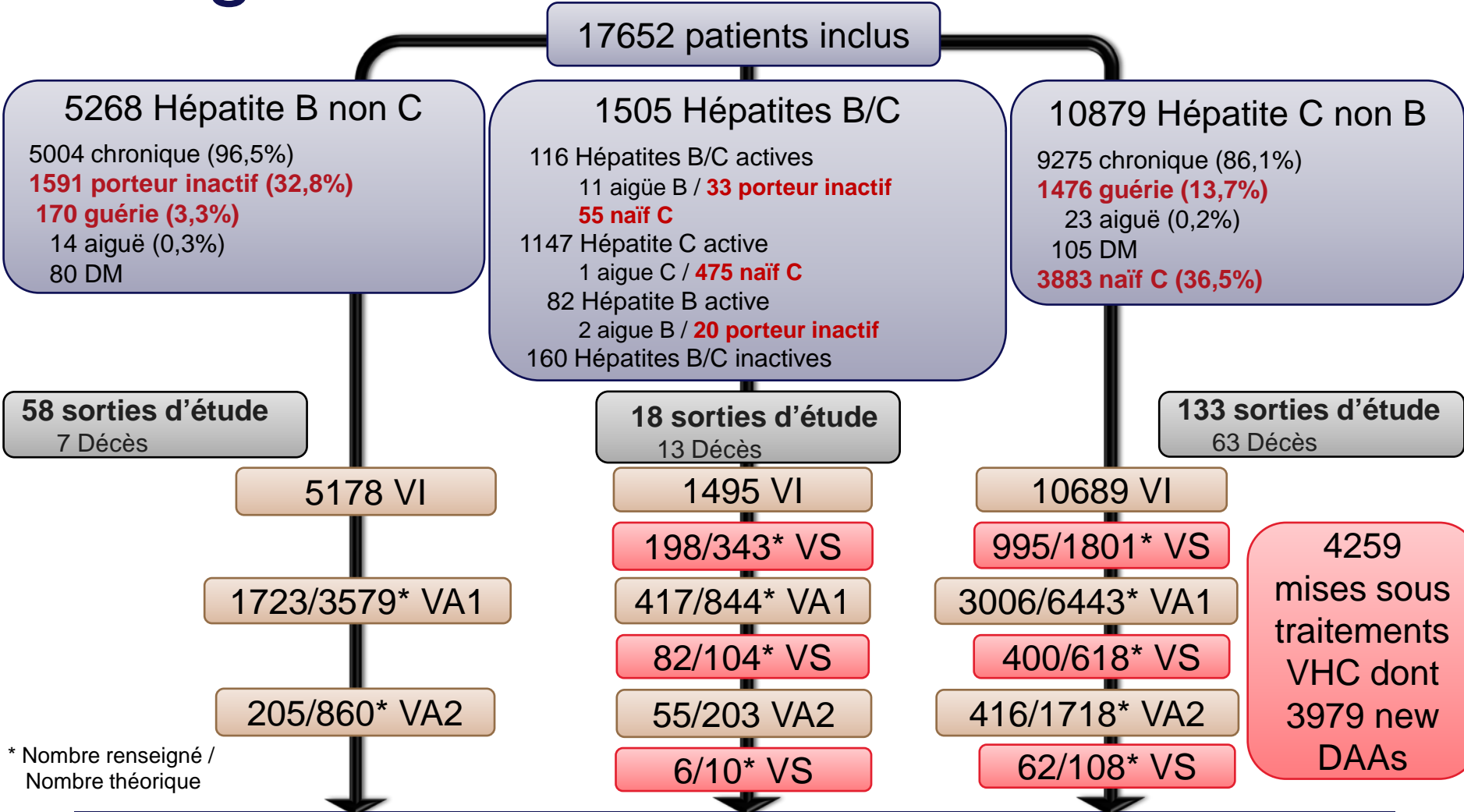
# Centralized Biobank

- At entry in the cohort in all patients
- 70 mL blood
  - Serum 15 mL serum tube
  - Plasma
    - 10 mL tube Heparin
    - 5 mL tube Citrate
    - 30 mL tube EDTA\*
    - 5 mL tube EDTA K2
  - Whole Blood 5 mL tube EDTA
  - Cells 30 mL tube EDTA\*
  - 49 total aliquots
- 10 mL urine

# Inclusions by May, 5th 2015 17,652



# Diagramme de flux au 05/05/2015



\* Nombre renseigné /  
Nombre théorique



# HBV patients (n=6,558)

## Apr 7th, 2015

### Comorbidities

Sex M	64.6%
Age (yrs)	48.2
Time with HBV pos. Markers (yrs)	13.0
Co-infection hepatitis delta	221

Diabetes	574
Hypertriglyceridemia	130
Hypercholesterolemia	476
Hypertension	1 253
Insulino-resistance	50
Hyperferritinemia	85
Auto-immune hepatitis	30
Hemochromatosis	56

*Le présent Tableau de Bord considéré comme une Information Confidentielle au sens de la Convention de Partenariat, établi et transmis par le Promoteur, constitue un relevé descriptif de l'état du Projet à une date précise, devant permettre aux Partenaires Industriels de suivre le déploiement du Projet, et de préparer des PRS.*

*En aucun cas ce Tableau de Bord ne constitue en lui-même une analyse scientifique dont pourrait se prévaloir les Partenaires Industriels.*

*Le Partenaire assume seul toute responsabilité quant à toute utilisation, totale ou partielle, fondée sur ce Tableau de Bord, à toute autre fin que les deux précitées.*

*Toute autre utilisation, totale ou partielle, des Tableaux de Bord se fera sans mention, ni référence au Projet, au Promoteur ou aux Partenaires Publics, et sans préjudice de tout recours.*

# Fibrosis staging

Score Métavir	VHB Nb	VHB %
Manquant	1559	22.96
F0	727	10.71
F0/F1	1490	21.94
F1	789	11.62
F1/F2	486	7.16
F2	450	6.63
F2/F3	61	0.90
F3	420	6.19
F3/F4	118	1.74
F4	690	10.16
<b>Total</b>	<b>6790</b>	<b>100</b>

Ne sont pas inclus dans les résultats, les patients ayant retiré leur consentement, et inclus à tort

# Outcome and safety data, Apr 1st, 2015

	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>BC</b>	<b>Total</b>
Patients (n)	5 132	10 560	1 416	17 108
Adverse event	478	7 942	1 643	10 063
Serious adverse event	77	564	103	744
Grade 1/2	235	6 307	1 263	7 805
Grade 3	117	860	186	1 163
Grade 4/5	94	574	162	830
Grade unspecified	32	201	32	265
Cirrhosis decompensation	13	102	40	155
HCC	8	76	21	105
Deaths	7	65	10	82

# Cohort ANRS CO22 HEPATHER

## April, 2 2015

- 17 116 included patients
- 3432 HCV-infected patients treated by DAAs

Combination	Number ATU/AMM
Sofosbuvir + RBV	378
Sofosbuvir + PegIFN + RBV	247
Sofosbuvir + Daclatasvir	1260
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	259
Sofosbuvir + Simeprevir	680
Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	75
Others	433

# PRS académiques soumis

Nom du projet	Coordonnateur	N° CS	Avis du CS	Avancement
Etude de la qualité de vie des patients affectés d'une hépatite C chronique suivis en consultation hospitalière	Yazdan Yazdanpanah	3	Favorable sous réserve de modification	Questionnaires mis en place
Observatoire de la résistance	Jean-Michel Pawlotsky	4	Favorable	Démarrage prévu en 2015
Etude pharmacocinétique (PK) et pharmacocinétique /pharmacodynamique (PK/PD) des nouveaux antiviraux anti-VHC directs (AAD) chez des patients mono- et co-infectés VIH-VHC cirrhotiques rechuteurs ou non répondeurs antérieurs	Gilles Peytavin	5	Favorable sous réserve de modification	Soumis à l'appel d'offre de l'ANRS mars 2015
Caractéristiques phénotypiques et pronostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) après éradication du virus de l'hépatite C (VHC) grâce à l'utilisation d'antiviraux directs. Comparaison avec le CHC survenant en l'absence d'éradication virale	Jean-Claude Trinchet remplacé par Pierre Nahon / Jean-Charles Duclos-Vallée	5	Favorable sous réserve de modification	Soumis à l'appel d'offre de l'ANRS mars 2015
Evolution des caractéristiques épidémiologiques des personnes prises en charge pour une hépatite C en France entre 2001-2007 et 2012-2015 dans les services d'hépatogastroentérologie (surveillance nationale de l'hépatite C 2000-2007, ANRS CO22 HEPATHER 2012-2015)	Christine Larsen	6	Favorable sous réserve de modification	Prévu à la fin des inclusions
Optimisation et validation d'un test génétique de prédiction des cirrhoses	Alain Dessein	7	Favorable sous réserve de modification	Discussion en cours
Vascularites cryoglobulinémiques liées au virus de l'hépatite C traitées par les agents antiviraux directs	Patrice Cacoub	7	Favorable sous réserve de modification	NA

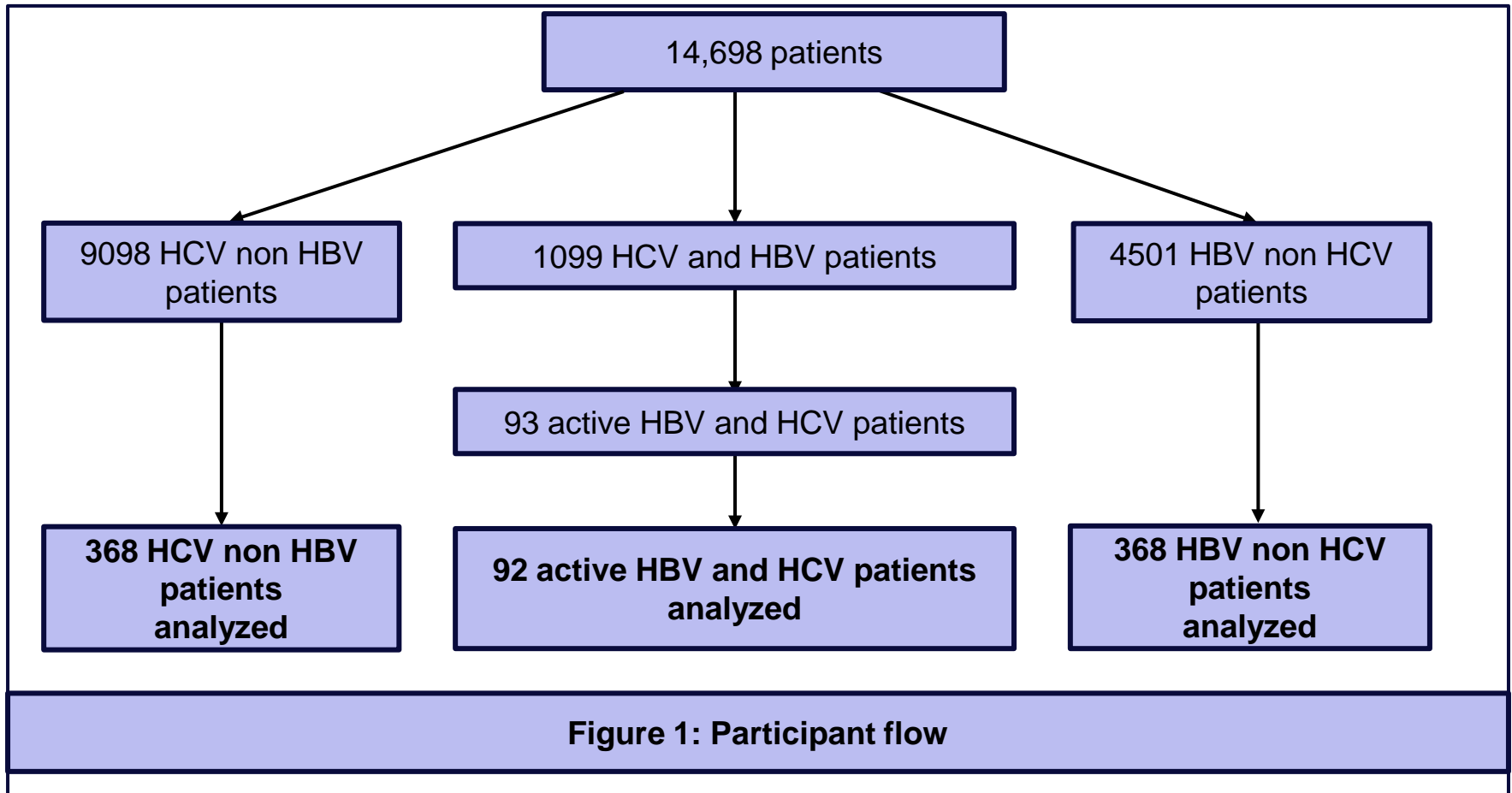
# PRS académiques soumis

Nom du projet	Coordonnateur	N° CS	Avis du CS	Avancement
CIR-HEPATHER (Comparaison du profil et le devenir de hépatites virales chroniques identifiées par les centres tertiaires à celles dépistées en population générale)	Cherrie Poynard	4	A ressoumettre	Ressoumission prévue
Traitements par AVD des infections par le VHC associées aux maladies auto-immunes	Cherrie-Didier Grangé	4	A ressoumettre	Aucune information?
Modifications métaboliques après traitement de l'hépatite chronique C par molécules directement anti-virales plus ou moins associées à l'interféron	Cherrie Danièle Dubois	5	A ressoumettre	Ressoumission prévue
Microbiote intestinal et métagénomique : un facteur prédictif de complications de la cirrhose	Cherrie Perlemuter	5	A ressoumettre	Ressoumission prévue
Evaluation de l'efficacité virologique et de la tolérance traitement antiviral direct chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique associée à un lymphome B non hodgkinien : suite de l'étude cas témoins ANRS HC13 Lympho-C	Cherrie Laurent Alric	6	A ressoumettre	Ressoumission prévue

# Bilan des communications

- Negative impact of HBV/HCV coinfection on HBV or HCV mono-infection: data from the French cohort– ANRS CO22 HEPATHER  
*Poster JFHOD 2015 et EASL 2015*
- Relationship between HCV genotype, liver co-morbidities and fibrosis in the French cohort ANRS CO22 HEPATHER  
*Poster JFHOD 2015 et EASL 2015*
- Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER  
*Poster EASL 2015*
- Efficacy of the oral sofosbuvir-based combinations in HCV genotype 4-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER  
*Poster LB EASL 2015*
- Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in genotype 1-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER  
*Communication orale / Conference de presse LB EASL 2015*

**➤ Negative impact of HBV/HCV coinfection on HBV or HCV monoinfection: data from the French cohort– ANRS CO22 HEPATHER**



**Figure 1: Participant flow**



# Acknowledgement

## ALL THE PATIENTS

## PHARMACEUTICAL PARTNERS

### Investigators and collaborators

Laurent Alric, Toulouse  
Fabien Zoulim, Lyon  
François Raffi, Nantes  
Paul Cales, Angers  
Patrick Marcellin, Beaujon  
Stanislas Pol, Cochin  
Victor De Ledinghen, Bordeaux  
Marc Bourlière, Marseille Saint Joseph  
Albert Tran, Nice  
Yves Benhamou, Pitié-Salpêtrière  
Xavier Causse, Orléans  
Jean-Claude Trinchet, Jean Verdier  
Dominique Guyader, Rennes  
François Habersetzer, Strasbourg  
Jean-Pierre Bronowicki, Nancy  
Dominique Larrey, Montpellier

Sophie Métivier, Toulouse  
Jean-Pierre Zarski, Grenoble  
Ghassan Riachi, Rouen  
Christophe Hézode, Henri Mondor  
Olivier Chazouillères, Saint Antoine  
Didier Samuel, Paul Brousse  
Armand Abergel, Clermont-Ferrand  
Brigitte Le Guillou, Metz  
Rosa Isabelle, Créteil  
Véronique Loustaud-Ratti, Limoges  
Philippe Mathurin, Lille  
Anne Minello, Dijon  
Louis D'Alteroche, Tours  
Jérôme Gourney, Nantes  
Isabelle Portal, Marseille  
Eric Saillard, Pointe à Pître

### INSERM UMR-S 1136

Fabrice Carrat  
Céline Dorival-Mouly  
Sandy Lucier  
Georges Haour  
Frederic Chau  
Manon Bergier  
Caroline Moutaudouin-Roy  
Marion Pirot  
Sarita Ghanem  
Elodie Munier  
Claire Vezier

### ANRS

Jean-François Delfraissy  
Ventzislava Petrov Sanchez  
Mélanie Simony  
Alpha Diallo  
Imane Amri

### Inserm Transfert

Mireille Caralp  
Françoise Crevel  
Vincent Bonnemains

### Scientific committee

Imane Amri  
Marc Bourlière  
Patrice Cacoub  
Jacqueline Capeau  
Fabrice Carrat  
Patrizia Carrieri  
Victor De Ledinghen

Céline Dorival-Mouly  
Jean Dubuisson  
Hélène Fontaine  
Dominique Larrey  
Christine Larsen  
Marianne L'Henaff  
Patrick Marcellin

Philippe Mathurin  
Pierre Nahon  
Francesco Negro  
George-Philippe Pageaux  
Jean-Michel Pawlotsky  
Ventzislava Petrov-Sanchez  
Stanislas Pol

Michelle Sizorn  
Linda Wittkop  
Yazdan Yazdanpanah  
Jean-Pierre Zarski  
Fabien Zoulim