ANRS (HB07 IP-Cure-B) - Information destinée aux chercheurs

Titre : Essai clinique de preuve de concept ANRS HB07 IP-Cure-B. Éduquer l'environnement immunitaire du foie par stimulation TLR8 suivie de l'arrêt du traitement par NUC

En bref	Investigateur coordonnateur : Pr Fabien ZOULIM Co-investigateur coordonnateur : Pr Pietro LAMPERTICO
	Structure/équipes : UMS 54 MART
	Dates de démarrage : 1er participant inclus le 01/03/2022 Date de Fin d'étude prévue : 23 septembre 2026
	Nombre de participants recrutés : 51
	Statut de la recherche : En cours
	Pathologie : Hépatite B chronique
	Promotion : Inserm - ANRS MIE
	Financé par la CE : Horizon Europe
Le projet	L'étude ANRS HB07 IP-cure-B est un essai clinique de preuve de concept de phase II mené chez des patients non cirrhotiques présentant une hépatite B chronique, AgHBe négatif et contrôlés virologiquement. L'essai évaluera si l'arrêt du traitement par NUC ou l'arrêt du traitement par NUC après administration du SLGN peut augmenter le taux de diminution de l'AgHBs en comparaison avec le traitement standard de l'hépatite B chronique. Des analyses exploratoires aideront à identifier si des modifications dans l'environnement immunitaire du foie sont responsables de la diminution de l'AgHBs.
Dernières actualités (le cas échéant)	
Références des Publications (le cas échéant)	
Type d'étude	Essai médicament : étude exploratoire de phase II, menée en ouvert, multicentrique et randomisée.
Objectifs principaux	Le critère de jugement principal d'efficacité est le pourcentage de sujets présentant une diminution du niveau d'AgHBs ≥ 1,0 log10 UI/mL à la semaine 76, par rapport à l'inclusion.
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires en termes d'efficacité sont les suivants : - Évaluer et comparer les réponses virologiques à chaque moment en termes i) de diminution du HBsAg d'au moins 0,3, 0,5 et 1,0 log10 UI/mL, ii) de réduction des taux de HBsAg en dessous du seuil de 100 UI/mL et 10 UI/mL, et iii) de perte du HBsAg. - Évaluer les changements dans les taux sériques d'AgHBs, d'AgHBcr, d'ARN du VHB et d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale pendant toute la durée de l'étude et à chaque moment. - Évaluer le délai avant la perte de l'AgHBs. - Évaluer les taux et le délai avant la séroconversion de l'AbHBs. Les objectifs secondaires en termes de sécurité/tolérance sont les suivants : - Décrire les poussées d'ALT à chaque moment. - Évaluer tous les événements indésirables de grade A.

	- Évaluer le taux de retraitement (traitement NUC). Les objectifs secondaires en termes de qualité de vie sont les suivants : - Évaluer et comparer la qualité de vie liée à la santé, évaluée à l'aide du questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D-5L), au départ, à la semaine 28 et à la semaine 76 (WP7, voir annexes 5 et 6). Objectifs exploratoires Les objectifs exploratoires sont évalués à l'aide des échantillons biologiques prélevés à cette fin (sang total, plasma, sérum, PBMC et FNA). Évaluer dans chaque bras : La modulation des réponses immunitaires innées évaluée par : - Les changements dans le profil des cytokines/chimiokines sériques et dans l'expression phénotypique des marqueurs de surface des cellules innées - Les changements dans le profil d'expression des gènes de l'immunité innée La reconstitution des réponses adaptatives spécifiques au VHB en évaluant : - Les changements dans les paramètres phénotypiques liés à la mémoire et à l'épuisement sur les cellules T CD8 et CD4 intrahépatiques et périphériques - l'amélioration de l'activité antivirale médiée par les CD8 et les CD4, exprimée en termes de production de cytokines, de cytotoxicité et de capacité d'expansion - les changements dans le métabolisme des cellules T spécifiques du VHB, les fonctions mitochondriales, protéasomales et de réparation de l'ADN, ainsi que la régulation épigénétique - les changements dans les profils transcriptionnels dérégulés des cellules T spécifiques du VHB L'évolution des marqueurs intrahépatiques du VHB, évaluée par : - Changements dans les niveaux intrahépatiques de cccDNA et pgRNA par PCR numérique en gouttelettes (ddPCR), - Modification du statut épigénétique du cccDNA par micro-ChIP et, dans certains cas, par cccDNA ChIP-Seq et/ou cccDNA ATAC-Seq - Séquençage du génome viral par NGS Évolution de la charge d'intégration du génome viral chez certains patients par séquençage par capture
Optionnel : Lien site web de la recherche	https://ipcureb.eu/
Critères d'inclusion	- Patients présentant une hépatite B chronique, AgHBe négatif, sous traitement par NUC documenté pendant ≥ 3 ans avec un ADN du VHB < 20 UI/mL par PCR, documenté au moins 3 fois sur les 18 derniers mois. - AgHBs ≥ 100 UI/mL mais ≤ 6 000 UI/mL à la pré-inclusion - Sujets âgés de 18 à 70 ans - Échographie, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les 6 mois précédant la date de pré-inclusion sans mise en évidence d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) - Pas de mise en évidence de fibrose ou cirrhose avancée lors de la pré-inclusion : valeur de l'élastographie (Fibroscan) ≤ 9 kPa, échographie sans aucun signe de cirrhose et plaquettes ≥ 150 x 109/L - Pas de documentation de cirrhose avant le début du traitement par NUC - ADN du VHB < 20 UI/mL lors de la pré-inclusion

	- Niveaux d'ALT ≤ 1,5 LSN lors de la pré-inclusion - Test de grossesse sérique ou urinaire négatif et méthode de contraception efficace pour les hommes et les femmes - Électrocardiogramme (ECG) réalisé lors de la pré-inclusion sans anomalies cliniquement significatives et avec intervalle QTcF (QT corrigé en utilisant la formule de Fridericia) ≤ 450 ms pour les hommes et ≤ 470 ms pour les femmes.
Critères de non-inclusion	- Tout antécédent de décompensation de maladie hépatique, notamment tout antécédent d'ascite, d'encéphalopathie et de saignements gastro-intestinaux - Tout signe de varices oesophagiennes et/ou gastriques - Les paramètres de laboratoire qui ne sont pas compris dans les valeurs normales définies - Co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) (positivité aux anticorps anti-VIH) ou virus de l'hépatite D (VHD); - Evidences, antécédents ou suspicion de carcinome hépatocellulaire - Malignité dans les 5 ans précédant la pré-inclusion, avec l'exception de cancers spécifiques traités par résection chirurgicale. - Maladie cardiovasculaire, pulmonaire ou neurologique significative - Sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse - Sujets ayant reçu un traitement prolongé dans les 3 mois précédant la pré-inclusion ou devant recevoir un traitement prolongé par immunomodulateurs ou par agents biologiques - Sujets prenant actuellement un ou plusieurs médicaments transportés via le polypeptide 1 de transport d'anions organiques (OATP1) -Traitement concomitant avec les médicaments suivants (si pris dans les 21 jours précédant la visite d'inclusion jusqu'à la fin du traitement plus 7 jours)/régime : a) Agents stimulants en hématologie b) Inhibiteurs ou inducteurs CYP3A4 puissants, incluant mais sans s'y limiter aux antifongiques, millepertuis, jus de pamplemousse, anticonvulsivants, etc. c) Immunosuppresseur (à l'exception de l'utilisation à court terme de la prednisone [≤ 1 semaine] en traitement stéroïdien) et médicaments cytotoxiques - Hypersensibilité ou résistance connue aux médicaments expérimentaux ou aux excipients de la formulation - Diagnostic de maladie auto-immune (par exemple, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, hépatite auto-immune, sarcoïdose, psoriasis d'intensité supérieure à modérée, uvéite auto-immune), diabète sucré mal contrôlé, maladie psychiatrique significative, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, hémoglobinopathie, maladie de la rétine ou patients immunodéprimés
Critères de jugement principal	Le critère de jugement principal d'efficacité est le pourcentage de sujets présentant une diminution du niveau d'AgHBs ≥ 1,0 log10 UI/mL à la semaine 76, par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	**Les critères de jugement secondaires d'efficacité sont les suivants :** - Pourcentage de sujets présentant une diminution du niveau d'AgHBs ≥ 0,3 log10 UI/mL aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76, par rapport à l'inclusion - Pourcentage de sujets présentant une diminution du niveau d'AgHBs ≥ 0,5 log10 UI/mL aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76, par rapport à l'inclusion - Pourcentage de sujets présentant une diminution du niveau d'AgHBs ≥ 1,0 log10 UI/mL aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, par rapport à l'inclusion - Pourcentage de sujets présentant un niveau d'AgHBs < 100 UI/mL aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76

	- Pourcentage de sujets présentant un niveau d'AgHBs < 10 UI/mL aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76 - Pourcentage de sujets présentant une perte de l'AgHBs aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76 et délai entre l'inclusion et la perte de l'AgHBs - Pourcentage de sujets présentant une séroconversion de l'AcHBs aux semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76 et délai entre l'inclusion et la séroconversion de l'AcHBs - Modifications des taux d'AgHBs, d'AgHBcr, d'ARN du VHB et de l'ADN du VHB en log10 UI/mL entre l'inclusion et les semaines 12, 24, 28, 36, 48, 76. **Les critères de jugement secondaires de sécurité/tolérance sont les suivants :** - Pourcentage de sujets rapportant un EI de grade 3 ou 4 - Pourcentage de sujets avec au moins un EI - Pourcentage de sujets présentant des élévations des ALT à chaque visite (élévations des ALT définies comme ≥ 10 x LSN) - Pourcentage de sujets chez lesquels le traitement par NUC a été ré-initié. **Les critères de jugement secondaires en termes de qualité de vie sont les suivants :** - Évaluer et comparer la qualité de vie liée à la santé via le score d'utilité EQ-5D-5L (défini à l'aide d'un questionnaire auto-administré, voir l'annexe 5) à l'inclusion, et aux semaines 28 et 76 (WP7). **Critères de jugement exploratoires** - Évolution du profilage des cytokines/chémokines sériques et l'expression phénotypique des marqueurs de surface des cellules de l'immunité innée entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution du profilage de l'expression des gènes de l'immunité innée entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution des paramètres phénotypiques liés à la mémoire et à l'épuisement sur les lymphocytes T CD8 et CD4 intrahépatiques et périphériques entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution de l'activité antivirale médiée par les CD8 et CD4 exprimée sous la forme d'une production de cytokines, de la cytotoxicité et de la capacité d'expansion entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution du métabolisme des lymphocytes T propres au VHB, de la fonction mitochondriale, de la fonction du protéasome, de la fonction de réparation de l'ADN, et de la régulation épigénétique entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution des profils transcriptionnels dérégulés des lymphocytes T propres au VHB entre la semaine 0 et la semaine 76 - Évolution des taux intrahépatiques d'ADNccc et d'ARNpg par PCR digitale en gouttelettes (de l'anglais « *droplet digital PCR* » ou ddPCR) entre la semaine 20 et la semaine 32 - Description du statut épigénétique de l'ADNccc par micro-ChIP et, dans certains cas par ChIP-Seq avec ADNccc et/ou ATAC-Seq avec ADNccc à la semaine 20 et à la semaine 32 - Évolution des séquences du génome viral obtenues par NGS entre la semaine 20 et la semaine 32 - Evolution de l'intégration du génome viral chez des patients sélectionnés par capture-séquençage entre S20 et S32.

Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

Données et des échantillons collectés	**Biothèques**	Sérum/plasma pour les analyses virologiques : au cours de 10 visites de suivi Sérum/Sang total/PBMC pour les analyses immunologiques : au cours de 8 à 10 visites de suivi FNA (prélèvements à l'aiguille fine du foie) pour les participants ayant consenti : lors de la semaine 20 pour tous les participants puis de la semaine 32 pour les participants randomisés dans les bras B et C.
	Données	Clinique, biologique, histologique

Ajouter le schéma de la recherche si disponible

Ajouter le calendrier des prélèvements si applicable

Préciser les modalités de suivi (annuel, semestriel, etc.)

B – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **comité scientifique ou experts indépendants**

3- Mise à disposition de la collection **: décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**