

TITRE DE L'ETUDE :

ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française

Numéro ID RCB : 2011-A01438-33

Avis favorable du CPP Ile de France III le 15/05/2012

Avis du CE hospitalo-facultaire Erasme-ULB le 16/04/2018

Autorisation de l'ANSM le 18/01/2012

PROMOTEUR

Institut national de la santé et de la recherche médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) - Inserm-ANRS

101 rue de Tolbiac, 75013 Paris – France

Tél : 01 53 94 60 00

Fax : 01 53 94 60 01

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Pr. Fabrice CARRAT

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

Faculté de Médecine Saint Antoine

27, rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 44 73 84 58

Fax : 01 44 73 84 62

fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Pr Stanislas POL

Unité d'Hépatologie Médicale,

INSERM U1016

Hôpital Cochin Saint-Vincent de Paul

27, rue du faubourg Saint-Jacques

75014 Paris

Tel : 01 58 41 30 01

Fax : 01 58 41 30 15

stanislas.pol@cch.aphp.fr

CO- INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Dr Hélène FONTAINE

Hôpital Cochin

Pôle d'Hépto-gastroentérologie

27, rue du Faubourg Saint Jacques

75014 Paris

Tel : 01 58 41 30 12

Fax : 01 58 41 30 15

helene.fontaine@cch.aphp.fr

RESPONSABLE BIOBANQUE

Pr. Fabrice CARRAT

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

Faculté de Médecine Saint Antoine

27, rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 44 73 84 58

Fax : 01 44 73 84 62

fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr

METHODOLOGIE ET DE GESTION DE L'ETUDE

Coordination méthodologique

Pr. Fabrice CARRAT

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

Faculté de Médecine Saint Antoine

27 Rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 71 97 01 10

Fax : 01 44 73 84 62

fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr

Chef de projet

Céline DORIVAL--MOULY

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

Faculté de Médecine Saint Antoine

27 Rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 44 73 86 68 / 06 77 13 15 20

Fax : 01 44 73 89 59

celine.dorival@iplesp.upmc.fr

Version 10.0 du 29/05/2018

Avec le soutien et la collaboration de l'industrie pharmaceutique

SIGNATURE DU PROTOCOLE

Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER
Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Version 11.0 du 04/12/2018

Promoteur

Institut national de la santé et de la recherche médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) - Inserm-ANRS

Représentant du promoteur par délégation de pouvoir: Pr. François Dabis, Directeur de l'ANRS

A Paris, le

4 décembre 2018

Signature

**Responsable scientifique**

Pr Fabrice Carrat

A Paris, le 04/12/2018

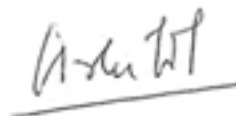
Signature

**Investigateur Coordonnateur**

Pr Stanislas Pol

A Paris, le 04/12/2018

Signature

**Co- Investigateur Coordonnateur**

Dr Hélène Fontaine

A Paris, le 04/12/2018

Signature



PRINCIPAUX CORRESPONDANTS**Promoteur**

Institut national de la santé et de la recherche médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) - Inserm-ANRS
101 rue de Tolbiac
75013 Paris - France
Tél. : 01 53 94 60 00 - Fax : 01 53 94 60 01

Gestion et suivi de l'essai

Ventzislava Petrov-Sanchez, responsable du Service de Recherches fondamentale, clinique et thérapeutique sur les hépatites virales

Tél. : 01 53 94 60 47 - Fax : 01 53 94 60 02
Courriel : ventzislava.petrov-sanchez@anrs.fr
Mélanie Simony, chef de projets
Tél. : 01 53 94 80 64 - Fax : 01 53 94 60 02
Courriel : melanie.simony@anrs.fr

Pharmacovigilance

Alpha Diallo
Tél. : 01 53 94 60 45 - Fax : 01 53 94 60 02
Courriel : alpha.diallo@anrs.fr

Investigateur Coordonnateur

Pr Stanislas Pol
Unité d'Hépatologie Médicale,
INSERM-U 1016
Hôpital Cochin Saint-Vincent de Paul
27, rue du faubourg Saint-Jacques
75014 Paris
Tel : 01 58 41 30 01
Fax : 01 58 41 30 15
Courriel : stanislas.pol@cch.aphp.fr

Co- Investigateur Coordinateur

Dr Hélène Fontaine
Hôpital Cochin
Pôle d'Hépatogastroentérologie
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 Paris - France
Tel : 01 58 41 30 12 Fax : 01 58 41 30 15
Courriel : helene.fontaine@cch.aphp.fr

Responsable Scientifique

Pr. Fabrice Carrat
Institut Pierre Louis
INSERM UMR-S 1136
Faculté de Médecine Saint Antoine
27 Rue de Chaligny
75571 Paris cedex 12
Tél. : 01 44 73 84 58
Fax : 01 44 73 84 62
Courriel : fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion de l'étude et de la biothèque*Coordination méthodologique et de la biothèque**Pr Fabrice CARRAT*

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

27, rue de Chaligny

75 571 Paris cedex 12 - France

Tél. : 01 71 97 01 10 - Fax : 01 44 73 84 53

Courriel : fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr*Chef de projet et gestion des biothèques**Céline DORIVAL--MOULY*

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

27 Rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Fax : 01 44 73 89 59

Tél. : 01 44 73 86 68 / 06 77 13 15 20

Courriel : celine.dorival@iplesp.upmc.fr*Chargés de pharmacovigilance**Muriel SUDRES*

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

27 Rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 44 73 89 58

Fax : 01 44 73 89 59

Courriel : muriel.sudres@iplesp.upmc.fr*Léa MBA MINTSA*

Institut Pierre Louis

INSERM UMR-S 1136

27 Rue de Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 44 73 86 46

Fax : 01 44 73 89 59

Courriel : lea.mba-mintsa@iplesp.upmc.fr

SIGNATURE DU PROTOCOLE PAR LES INVESTIGATEURS PRINCIPAUX

ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française

- ✱ J'ai lu ce protocole et ses annexes et j'accepte de conduire cette étude conformément au protocole et selon les recommandations données.
- ✱ Je mettrai à la disposition du moniteur de l'étude ou d'un représentant du promoteur les documents sources nécessaires au contrôle qualité des données.

Numéro de centre : _____

Nom de l'investigateur principal : _____

A _____ le _____

Signature

Cachet

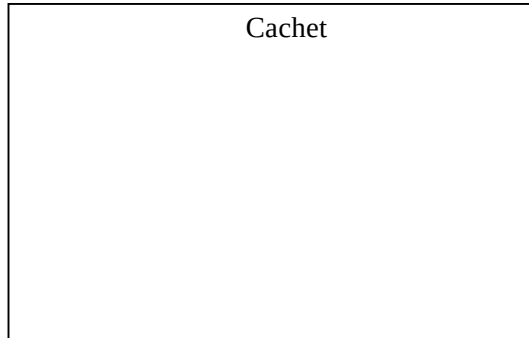


TABLE OF CONTENTS

1	OBJECTIVES OF THE COHORT	13
1.1.	CURRENT SITUATION	14
1.1.1.	Public health context	14
1.1.2.	Therapeutic context for the next 10 years.....	14
1.1.3.	Comparative effectiveness of therapeutics in viral hepatitis	15
1.1.4.	Genetics, biomarkers and personalized medicine in viral hepatitis	15
1.2.	RESEARCH PROGRAM	15
1.2.1.	Objectives of the cohort.....	15
1.2.2.	Therapeutics (P Marcellin, M Bourlière).....	16
1.2.3.	Virology (JM Pawlotsky, F Zoulim)	18
1.2.4.	Pathology and pathophysiology (Pierre Nahon and J Capeau)	19
1.2.5.	Public Health (C Larsen, P Carrieri).....	22
1.3.	GENERAL SCHEDULE OF THE STUDY	23
1.4.	POPULATION	24
1.4.1.	Inclusion criteria	24
1.4.2.	Exclusion criteria :	24
1.4.3.	Conditions to be enroll in a therapeutic trial:	24
1.5.	METHODOLOGY	24
1.5.1.	Centers	24
1.5.2.	Patients recruitment	24
1.5.3.	Recruitment visit.....	25
1.5.4.	Follow-up	27
1.5.5.	Data management :	30
1.6.	SAMPLE SIZE	31
2	GOVERNANCE, COORDINATION OF STUDY, AND CLINICAL CENTERS.	32
2.1.	INTRODUCTION	32
2.2.	GOVERNANCE	32
2.2.1.	Hepather: a research platform with institutional and private partners	32
2.2.2.	Complementarity of the partners.....	33
2.2.3.	Dissemination and exploitation of results	33
2.2.4.	Role of Inserm Transfert.....	35
2.2.5.	Coordination modalities	35
2.2.6.	Access modalities	36
2.3.	STUDY COORDINATION	36
3	ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS	39
3.1.	PHARMACOVIGILANCE	39
3.1.1.	Definitions:	39
3.1.2.	Documentation and Reporting of Adverse Events	39
3.1.3.	Serious Adverse Event Notification	40
3.1.4.	Other events to be reported	40
3.1.5.	Annual Safety Report (ASR)	41
3.2.	RESEARCH MONITORING	41
3.2.1.	Scientific Committee	41
3.2.2.	Methodology and Management Center	42
3.3.	ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS	42
3.3.1.	Ethical considerations.....	42
3.3.2.	Information and consent	42
3.3.3.	Data encoding	42
3.3.4.	Protocol amendment	43
3.3.5.	Insurance	43
3.3.6.	Archiving and storage of documents at the end of study.....	43
3.3.7.	Monitoring and good clinical practice	43
3.3.8.	Audit – Inspection	44
3.4.	SCIENTIFIC COMMUNICATION	44

4	REFERENCES	45
5	ANNEXE 1: CENTERS	48
6	ANNEXE 2: ANCILLARY PROJET 1: FRENCH NATIONAL SURVEILLANCE OF HCV RESISTANCE TO DAAS	53
6.1.	RESEARCH PROGRAM	53
6.1.1.	<i>Rational of the project.....</i>	53
6.1.2.	<i>Summary of the project.....</i>	53
6.2.	METHODOLOGY	54
6.3.	BIOLOGICAL SIMPLE/ANALYSES	54
7	ANNEXE 3 : ETUDE ANCILLAIRE 2: ETUDE DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES D'UNE TUMEUR PRIMITIVE DU FOIE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE OU CHOLANGIOCARCINOME (CHC/CC) CHEZ DES PATIENTS ERADIQUES DU VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) ET CHEZ DES PATIENTS CONTROLES POUR LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB).....	59
7.1.	INTRODUCTION	62
7.2.	SITUATION ACTUELLE DU SUJET DANS LE CADRE NATIONAL ET INTERNATIONAL.....	62
7.3.	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	66
7.4.	MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	69
7.5.	POPULATION ÉTUDIÉE	69
7.6.	DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	70
7.7.	DÉFINITION DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES.....	71
7.8.	BIOTHÈQUE ET TISSUTHÈQUE	71
7.9.	ANALYSE STATISTIQUE	72
7.10.	CONSEIL SCIENTIFIQUE ET COMITE DE PILOTAGE	74
7.11.	NOTE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT	75
7.12.	BIBLIOGRAPHIE.....	79
8	ANNEXE 4 : INFORMED CONSENTS IN FRANCE.	80
9	ANNEXE 5 : INFORMED CONSENTS IN BELGIUM.....	86
10	ANNEXE 6 : DECLARATION FORM OF SERIOUS ADVERSE EVENT	95
11	ANNEXE 7 : DECLARATION FORM OF PREGNANCY	99
12	ANNEXE 8 : CERTIFICATE OF INSURANCE IN FRANCE AND IN BELGIUM	104
13	ANNEXE 9 : INITIAL NOTICE OF CPP	106
14	ANNEXE 10 : FAVOURABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°1	107
15	ANNEXE 11 : FAVOURABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°2	108
16	ANNEXE 12 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°3	109
17	ANNEXE 13 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°4	110
18	ANNEXE 14 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°5	111
19	ANNEXE 15 : FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°6 112	
21	ANNEXE 16: FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°7 114	
22	ANNEXE 17: FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°8 116	
23	ANNEXE 18 : FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°9 118	
24	ANNEXE 19 : FAVORABLE OPINION OF CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°10	120
	(CPP IN FRANCE FOR INFORMATION)	120
25	ANNEXE 20: AUTHORIZATIONS OF ANSM	122
26	ANNEXE 21: FAVOURABLE OPINION OF CCTIRS	129

27	ANNEXE 22 : AUTHORIZATION OF CNIL	130
----	---	-----

SYNOPSIS

ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française

Promoteur : Institut national de la santé et de la recherche médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) - Inserm-ANRS
, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris - France

Responsable scientifique : Pr Fabrice Carrat, U1136-UMR-S 1136, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris

Investigateur coordonnateur: Pr Stanislas Pol, Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin Saint-Vincent de Paul, 75014 Paris – France

Co-investigateur coordonnateur : Dr Hélène Fontaine, Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin Saint-Vincent de Paul, 75014 Paris – France

Méthodologie : Etude observationnelle multicentrique avec recueil prospectif de données et constitution de collections biologiques des malades ayant ou ayant eu une hépatite B ou/et C.

Objectif principal : Mesurer les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C et en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux

Objectifs secondaires : Les principaux objectifs secondaires sont regroupés en 4 thématiques :

1. Thérapeutique

- * Analyse des effets thérapeutiques à long terme en fonction de l'efficacité virologique, de la tolérance et de leur impact sur l'évolution des hépatites B et C chroniques, en particulier effets thérapeutiques et tolérance à long terme des multi-thérapies incluant les antiviraux directs spécifiques du VHC, dont les anti-protéases au cours de l'hépatite C chronique, dans la « vraie vie », y compris dans les populations particulières (patients ayant une hépatopathie sévère, hémophiles, hémodialysés...);
- * Analyse des facteurs prédictifs de la réponse virologique, de la progression ou de régression de la fibrose ;
- * Analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, interactions médicamenteuses ;
- * Permettre la réalisation d'études ancillaires thérapeutiques et d'essais cliniques sur cette population suivie pour laquelle on dispose de données phénotypiques et de prélèvements sériques ou tissulaires.

2. Virologie

- * Comprendre les mécanismes moléculaires de l'efficacité et de l'échec des traitements anti-viraux ;
- * Analyser la dynamique des populations virales pendant la période de clairance virale et les échecs de traitement (rôle des résistances virales) ;
- * Caractériser les facteurs du virus et ceux de l'hôte associés à la résistance virologique ;
- * Emettre des recommandations thérapeutiques afin d'améliorer la prévention de la survenue de résistance, l'obtention d'une réponse virologique soutenue et le contrôle définitif de l'infection ;
- * Elaborer des essais thérapeutiques en fonction des premières données virologiques obtenues pour améliorer l'efficacité anti-virale des traitements.

3. Anatomo-pathologie et physiopathologie

- * Identifier de nouvelles cibles physiopathologiques associées à la sévérité des lésions d'hépatite chronique, et en évaluer pronostic et évolution ;
- * Identifier et valider de nouveaux marqueurs non invasifs pour le diagnostic, la sévérité, le pronostic et la réponse thérapeutique ;
- * Valider de nouvelles combinaisons thérapeutiques basées sur les résultats des recherches physiopathologiques.

4. Santé publique

- * Identifier des corrélations psychosociales et comportementales à l'accès aux soins, à la progression de la maladie et à l'épidémiologie de la charge virale B et C ;

- * Evaluer le coût-efficacité des traitements anti-viraux B et C et la qualité de vie des patients ;
- * Etudier les déterminants individuels et structurels de l'addiction et les facteurs de risque comportementaux des patients infectés par le VHB et/ou le VHC et consommateurs de drogues.

Critères de jugement : Il s'agit d'une cohorte dans laquelle de nombreux événements seront étudiés. Cette cohorte visant plusieurs objectifs, il n'y a pas *stricto sensu* de critère principal de jugement. A titre indicatif, les critères de jugement mesurés sont (liste non limitative):

- * cliniques: décès, transplantation hépatique, maladie hépatique terminale (ESLD) hépatocarcinome, décompensation cirrhotique, effets indésirables liés aux traitements ;
- * virologiques: charge virale, antigénémies, mutations de résistance,... ;
- * anatomo-pathologiques et physiopathologiques: fibrose, cirrhose, stéatose, insulino-résistance, NASH, biochimie hépatique, lipides, ;
- * socio-économiques: qualité de vie, coûts, perception toxicité, adhérence aux traitements, modifications comportementales, addictions ...

Nombre de sujets prévus : L'effectif prévu est de 25000 patients dont 15000 infectés récents ou anciens par le VHC (dans la mesure du possible, moins de 10% des patients inclus avec réponse virologique soutenue à l'inclusion et plus de 50% de patients naïfs de traitement dirigé contre le VHC) et 10000 infectés par le VHB (dans la mesure du possible, moins de 30 % de porteurs inactifs à l'inclusion et moins de 10% de patients en rémission sérologique)

Critères d'inclusion

- * Hépatite B :
 - o hépatite chronique B définie par un Ag HBs positif depuis au moins 6 mois
 - o hépatite aiguë définie par l'apparition récente de l'Ag HBs (<6 mois)
 - o hépatite B chronique avec rémission sérologique AgHBs négatif, ADN HB négatif
 - o plus ou moins associée à une hépatite aiguë ou chronique D
- * Hépatite C :
 - o hépatite C chronique définie par la présence d'anticorps anti-VHC et d'une virémie positive depuis au moins 6 mois,
 - o hépatite aiguë définie par l'apparition récente d'une virémie C (depuis moins de 6 mois) chez des patients ayant des facteurs de risque (avec ou sans anticorps anti-VHC)
 - o hépatite C guérie définie par une éradication à long terme spontanée définie par des anticorps anti-VHC détectables et une virémie négative à 2 reprises à au moins 6 mois d'intervalle ou après traitement définie par une virémie négative 3 mois après l'arrêt du traitement

Critères de non inclusion

- * Co-infection VIH
- * Population dite vulnérable (mineurs, personnes sous tutelle ou curatelle, ou personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative)
- * Traitement contre l'hépatite C en cours ou arrêté depuis moins de 3 mois
- * Patient en fin de vie
- * Femme dont la grossesse est connue

Participation simultanée à un essai clinique:

Le sujet inclus dans la cohorte peut être amené à participer simultanément à un essai thérapeutique. Après avoir effectué la visite d'inclusion (J0), le patient peut rentrer dans un essai thérapeutique dont le protocole sera privilégié. Une fois le suivi de l'essai thérapeutique fini, le patient reprend/continue le suivi de la cohorte Hepather. Les données relatives à l'essai thérapeutique restent confidentielles et ne seront pas collectées dans le CRF Hepather sauf autorisation expresse du promoteur de l'essai thérapeutique. Les prérequis du protocole thérapeutique peuvent nécessiter que le patient suspende sa participation à la cohorte. Le patient reprendra le suivi de la cohorte Hepather après la fin de sa participation à l'essai thérapeutique.

Traitement

Pas de traitement spécifique dans le cadre de cette cohorte

Calendrier prévisionnel

En France : La première inclusion a eu lieu le 06 août 2012.

Les centres ont été ouverts de façon séquentielle et la fin de leurs inclusions sera décidée en fonction de leur rythme potentiel d'inclusion. Les inclusions ont été suspendu le 31/12/2015 puis ont repris le 05/07/2016 (avis favorable du CPP de l'amendement 5) jusqu'au 30/06/2018.

Les patients seront suivis dans la cohorte de 4 à 8 ans suivant leur date d'inclusion. La durée de l'étude est donc de 10 ans.

En Belgique : La première inclusion est prévue en Novembre 2018. La période d'inclusion se termine le 30/04/2019. Les patients seront suivis dans la cohorte de 4 à 4,5 ans. La durée de la cohorte est donc de 4.5 ans.

Pour l'ensemble des pays (France et Belgique), La fin du protocole est prévue en 2022.

Schéma de l'étude

Le suivi minimum sera le suivant :

- * Hépatite B : 1 visite /an
 - ⊖ Recueil pour tous les patients VHB: hémogramme, ADN VHB, ASAT, ALAT, GGT, plaquettes, bilan lipidique, Ag HBs, échographie;
 - o au stade de cirrhose : même bilan associé à une créatininémie, clairance de la créatinine, une albuminémie et une bilirubinémie,
 - o hépatite B chronique traitée : même bilan associé à Ag et AC HBe et HBs, clairance de la créatinine.
- * Hépatite C : 1 visite / an + 1 visite supplémentaire 6 mois après chaque mise sous traitement dirigé contre le VHC
 - o sans cirrhose et non traitée, annuellement : hémogramme, ASAT ; ALAT, GGT, plaquettes, bilan lipidique, Ag HBs, échographie.
 - o au stade de cirrhose, annuellement : même bilan associé à l'INR, la créatininémie, clairance de la créatinine, l'albuminémie et la bilirubinémie.
 - o Si initiation d'un traitement anti-VHC post-inclusion, une visite a lieu 6 mois après traitement (VS) au cours de laquelle récupération du bilan biologique suivant : Hémoglobine, Leucocytes, P. Neutrophiles, Plaquettes, TP, INR, ASAT, ALAT, Gamma GT et CV VHC à l'initiation du traitement, à la fin de traitement et au moment de la visite.
 - o Pour les patients VHC mis sous traitement ATU ou AMM (obtenues à compter de 2014) : recueil de données biologiques supplémentaires à l'initiation du traitement, S1, S2, S4, S12, S24, fin de traitement, 4, 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement (J0, S12, S24, fin de traitement : Hémoglobine, Leucocytes, P. Neutrophiles, Plaquettes, TP, INR, ALAT, Albumine, Créatinine et bilirubine et CV VHC ; S1, S2 et S4 : CV VHC ; 4, 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement : ALAT et CV VHC). En cas de prescription chez un patient en amont ou en aval d'une greffe de foie, recueil de la Charge Virale VHC et des ALAT au moment de la greffe, a, 12 et 24 semaines après la greffe.

Les prélèvements prévus dans le cadre de la biothèque sont réalisés systématiquement à l'inclusion et sont constitués de :

- * **70 ml de prélèvement sanguin :**
 - o prélèvements sériques : 5 tubes secs de 5 ml chacun (à but virologique comprenant le génotype, la virémie, la détermination du génotype de l'IL 28B, les mutations génotypiques, l'étude du métabolome et du protéome)
 - o prélèvements plasmatiques : 6 tubes à EDTA de 5 ml chacun (insulinémie, biomarqueurs, dosages pharmacologiques, protéome, métabolome, ARN et ADN), 1 tube à EDTA-K2 de 5 ml (protéome, métabolome) et 2 tubes héparinés de 5 ml (autres biomarqueurs)
- * **tissuthèque :** échantillons de biopsie hépatique ou provenant de pièces d'hépatectomie chez des patients ayant une cirrhose plus ou moins associé à un hépatocarcinome (collectés rétrospectivement et prospectivement)
- * **10 ml d'urines** (2 tubes de 5 ml) destinés à des analyses pharmacologiques, protéome, métabolome et microbiome digestif)

D'autres prélèvements seront réalisés dans des sous-groupes de patients inclus dans des études ancillaires ; leur nature et leur volume dépendront des objectifs de ces études ancillaires.

Le suivi clinique est réalisé dans le cadre du soin et articulé avec le dossier médical du patient. Un recueil actif des événements cliniques ou des modifications thérapeutiques sera effectué. Un système d'information sécurisé et répondant aux exigences réglementaires de la CNIL sera déployé à cet effet.

Par ailleurs, sont envisagés:

- ✕ une interrogation au répertoire national d'identification des personnes physiques pour l'interrogation sur les causes de décès
- ✕ une connexion sur le SNIIR-AM, le lien étant réalisé par le module FOIN (fonction d'occultation des informations nominatives).

1 OBJECTIVES OF THE COHORT

We propose an original model for industrial/institutions/academic partnership, with a balance between industry and academic funding:

- * The cohort will be the main support for estimating the relative effects of treatments and for further cost-effectiveness studies on the management and treatment options in chronic HCV and HBV infections. The cohort is intended to be a leading instrument for post-marketing (phase 4) studies. Companies will be key stakeholders in the governance, and contractual agreements will define the terms and conditions of the industry partnership on key outputs: access rights to the database or the biobank, rights issued from specific research projects and their exploitation.
- * The cohort will integrate clinical, genetic, pharmacogenomics, environmental, biomarkers and behavioral data in a large number of patients and will be a leading equipment for cross-disciplinary and translational research on hepatitis. Patients will be followed in a structured network of expert clinical centers and laboratories, and high-quality clinical data and centralized blood sample collections allowing reliable assessment of treatment effectiveness will be collected. Specific clinical databases will be developed following platform-independent data standards that enable information system interoperability. This will allow maximum sharing of information and minimum duplication of efforts. Centralized blood collections will be interfaced with the BIOBANQUES infrastructure, funded in 2010 by the "investissements d'avenir" program, a distributed infrastructure of French human and micro-organisms biobanks.

The scientific project is structured into 4 scientific thematic axes, namely therapeutics, virology, pathology and public health and divided into several tasks, headed by leading international experts. It is expected that each axe will prepare two to three scientific protocols a year, which will be validated by the scientific committee and the executive committee - and submitted for academic or private financing. Access to the cohort will also involve external academic and from the private sector researchers to address key scientific questions now and in the future across the entire spectrum of viral hepatitis C & B research. Fair access to samples and related clinical data will be based on scientific excellence and proposal review by the scientific committee. Prioritization of requests for access to the data will be determined according to strategies, processes and pre-defined criteria.

The structuring elements of this project are:

- * A project coordination and sponsoring by ANRS with a 20-year worldwide recognized experience and collaboration with INSERM for the logistics and data, and EFS (Etablissement Français du Sang) for biological collections. From February 2014, Hepather biological collection is stored at Cell&Co (Pont du Château) and coordinated by UMR-S 1136.
- * A central role of the French Society of Hepatology (AFEF) for the animation of the cohort with the French leaders in the Hepatology field.
- * A supporting executive role of UMR-S1136, U1016 and SC10 with attested experience in supervising or conducting clinical research or large cohorts.
- * A large multidisciplinary governing board with a collective leadership involving ANRS, AFEF, INSERM, ANSM, INVS, HAS, DGS, representatives of patients associations, and representatives of the pharmaceutical industry.

A large number of high impact publications can be expected from the cohort, consistent with the current track record of high impact publication by the partners, and particularly given the cutting edge nature of this program. In addition, the project will ensure maximum information flow to the research community (academic/private) and health authorities through standard scientific dissemination at international meetings and workshops. The Governing Board associating different stakeholders will play a role in the dissemination process.

1.1. Current situation

Viral hepatitis B and C are associated with considerable morbidity and mortality burden. It is estimated that 500 million people worldwide (510,000 in France) are chronically infected, leading to 950,000 deaths yearly (5,000 in France). Treatment options for chronically infected persons are at a paradigm shift: more than 70 new products directed against hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are under clinical development - of which several are awaited to the pharmaceutical market over the next ten years.

The recent releases of second generation analogs have raised new questions about how these treatments should be used in the long-term to control HBV replication while limiting treatment-related harms. However, limitations of the current antiviral HBV therapies (development of drug resistant mutants leading to an increased length of treatment) underline the need for alternative therapies. Specific and nonspecific immunotherapeutic strategies to restore effective virus-specific T cell responses in those with chronic HBV infection offer an interesting alternative approach.

First generation protease inhibitors are increasing the likelihood to cure chronic hepatitis C but their effectiveness and safety in the real-life setting are unknown. A major scientific and public-health challenge will be to improve quality and effectiveness of medical care in chronic hepatitis taking into account the different treatment options and host characteristics. Particularly, host genomics and associated biomarkers which might predispose individuals to develop fibrosis or liver cancer, or might help to predict response to treatments or severe side effects, are to be integrated in care management, opening the way to personalized medicine.

1.1.1. **Public health context**

Viral hepatitis are associated with a major public health burden. In May 2010, the World Health Assembly have voted unanimously a resolution on viral hepatitis, marking a turning point in the fight against one of the world's most neglected public health issues, underlying the fact that "the gap between the size of the problem, its consequences, and the level of awareness, is greatest" as said Charles Gore, president of the World Hepatitis Alliance[1].

In France, 280,000 subjects of the total population is chronically infected with hepatitis B virus and 230,000 with hepatitis C virus, with an associated yearly mortality burden of 1,500 and 3,500 deaths, respectively[2]. The severity of viral chronic hepatitis B or C is associated with the progression to cirrhosis, which occurs in 20 % infected persons after a mean duration of about 30 years[3, 4]. Complications of cirrhosis are the main causes of morbidity and mortality with an associated mortality of 3%/year in cirrhotic patients.

Currently, there are two types of therapies against hepatitis B viral infection: immunostimulating treatments, mainly interferon alpha and direct antiviral molecules, as nucleosides or nucleotides analogs. These treatments, particularly the former group, allow inhibiting the viral replication in almost the totality of chronically infected patients. However, the percentage of HBsAg (hepatitis B surface antigen) or HBeAg (hepatitis B e antigen) seroconversion, considered as major endpoint of infection control, is still insufficient (15 % and 3 % after 6 years of treatment) and because of the risk of reactivation after the discontinuation of treatments, a long term treatment is required in the majority of patients, perhaps, all life long [5, 6].

Chronic hepatitis C is considered as a curable disease. During chronic hepatitis C, the association between pegylated interferon and ribavirine during 24 to 48 weeks allows a complete viral eradication at 6 months after the last treatment intake in 40 to 50% of patients infected with a genotype 1 virus, 80 % of patients infected with a genotype 2 virus, 75 % with a genotype 3 virus, and 65 % with a genotype 4 virus[7]. The association of this combination with direct anti-viral agents like the first generation protease inhibitors, telaprevir and boceprevir, allows to increase the percentage of sustained virological response from 45 % to 75 % in patients infected with the genotype 1, representing currently the most prevalent genotype and the most difficult population to treat[8-10].

The control of hepatitis B viral replication with antivirals as well as viral clearance after HCV treatment are associated with an histological improvement, the decrease of occurrence of cirrhosis, lower rate of complications when the treatment occurred before the cirrhosis, a possible regression of fibrosis or cirrhosis, a decrease of hepatocellular carcinoma risk, altogether leading to a substantial decrease of morbidity and mortality[11].

A major scientific and public-health challenge will be to improve quality and effectiveness of medical care in chronic hepatitis taking into account the different treatment options and host characteristics.

1.1.2. **Therapeutic context for the next 10 years**

In chronic hepatitis B infection, treatment with first generation nucleos(t)ides analogs were limited by the occurrence of breakthrough (i.e. increase of viral load under therapy) linked to antiviral resistant emerging mutants in case of prolonged therapy, and by reactivation and progression of the disease in case of discontinuation. With second generation analogs, resistance mutations are rare and the risk of breakthrough is

limited given adherence to antiviral therapy. However, the length of follow-up with these treatments is still limited (6 years) and there are concerns in the long term about the occurrence of breakthrough, the proportion of patients achieving HBe and HBs seroconversion, adherence and safety issues, particularly concerning bone and kidney-related adverse events[12]. Another critical issue is related to combining different antiviral treatment in order to obtain a better viral control and to decrease the risk of breakthrough.

Treatment of hepatitis C is at a paradigm shift[13]. The two first generation protease inhibitors, boceprevir and telaprevir have been released in 2011 and are now to be used in the real-world. As many as 70 antivirals are in development as second generation protease inhibitors, nucleosidic or non nucleosidic polymerase inhibitors, inhibitor of the NS5A replication complex, cyclophyllin inhibitor, entry inhibitors, caspase inhibitors... These molecules will be combined with interferon and ribavirin, but will also be tested alone or in association with other direct antiviral agents, to avoid the adverse effect of interferon and ribavirin, and to limit in the same time the emergence of genotypic mutations leading to phenotypic resistances.

The recent releases of second generation analogs have raised new questions about how these treatments should be used in the long-term to control HBV replication while limiting treatment-related harms. First generation protease inhibitors are increasing the likelihood to cure chronic hepatitis C but their effectiveness and safety in the real-life setting are unknown.

1.1.3. Comparative effectiveness of therapeutics in viral hepatitis

In an ideal world, randomized controlled trial with head-to-head comparisons of various therapies or their combination will advise clinicians as to the evidence based optimal choice. However, there are insufficient funds to evaluate therapies in this way and other methodologies, such as longitudinal studies, would be used. Moreover, the patients included in these trials are highly selected and intensively followed so that the generalizability of trial findings in the real-world may be questionable. Comparative effectiveness research (CER) is defined as research focusing on clinical outcomes, effectiveness, and appropriateness of items, services, and procedures that are used to prevent, diagnose, or treat diseases, disorders, and other health condition[14]. More precisely, CER is the study of the relative effects of treatments to determine which will be most likely to improve overall health for a specific condition. This area has received a great deal of political focus, and substantial funding (1.1 billion dollars) for CER is included in the American Reinvestment and Recovery Act of 2009. The results of CER are intended to inform evidence-based guidelines and to improve the quality and effectiveness of medical care. In the absence of CER, treatments cannot be compared directly with one another and physicians are left with a degree of uncertainty when selecting the best treatments[15]. **Our project will aim at establish one of the first French CER initiative.**

1.1.4. Genetics, biomarkers and personalized medicine in viral hepatitis

The identification of the IL-28B genotype as a critical host factor of natural and treatment-related outcomes in hepatitis C virus infection[16, 17] opens the avenue of personalized medicine and individual risk assessment by genetic information. A recent outlook in *Nature*[18] identifies hepatitis C research as pioneer in genomic medicine, and even if the impact of IL-28B polymorphism might be eliminated with new drugs if interferon-alpha were not needed, it is now widely admitted that host genomics should help tailor treatments, predict severe side effects or identify patients who will develop rapid severe fibrosis or liver cancer. The challenge will not be only to identify biomarkers but to keep them coordinated with each new treatment. **Our project is intended to be at the front of the wave of personalized medicine by integrating genetic, pharmacogenomics, clinical, environmental and behavioral data in a large number of patients.**

1.2. Research Program

1.2.1. Objectives of the cohort

Objectives

The objectives of this cohort will be:

- * To describe the epidemiology of these chronic infections at a period when screening of viral infection and early diagnosis increase, and genetic and research of biomarkers of disease progression or treatment success are rapidly evolving.
- * To obtain original data on efficacy and safety of new hepatitis treatments in real-life, on a large size of patients, with a long term follow-up, allowing estimating the public-health impact of these treatments in terms of reduction of morbidity or mortality.
- * To study the relative effects of treatments 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 and compare cost-effectiveness strategies for the management and treatment of chronic HCV and HBV infections.
- * To offer outstanding competency and resources for the design of clinical trials on specific sub-populations.

The scientific project is structured into 4 scientific thematic axes - each divided into several tasks. A summary of each axis and tasks (or working groups) is presented below.

1.2.2. Therapeutics (P Marcellin, M Bourlière)

The main objectives are:

- * To analyze the long term effects of therapy regarding virological efficacy, safety and the impact on the outcome of chronic HCV and HBV infections. Of particular interest will be the analysis of the effects of new triple therapy with protease inhibitors in patients with chronic hepatitis C. These cohorts will allow studying patients treated in “real life” (ie. Patients who were not included in clinical trials: patients with severe disease, special populations (hemophiliacs, hemodialysis patients ...))
- * In addition, data will be collected to study predictors of response or fibrosis progression (or regression) and pharmacokinetic/pharmacodynamics either in HCV or HBV treatments.
- * Finally, this cohort will provide a large data-base including complete epidemiological, biochemical, virological characteristics and fibrosis markers that will allow making ancillary studies, using the newer technologies, on collected serum and tissue samples: virology, genetics, immunology, fibrogenesis...

1.2.2.1. Task 1.1 Population pharmacokinetic/pharmacodynamics

*** *Hepatitis B virus infection***

With new generation of nucleos(t)ide analogs (NUCs) with a high barrier to resistance and a strong antiviral potency, most treatment naïve patients benefit from antiviral therapy and achieve complete viral suppression with undetectable serum HBV DNA if they are adherent to treatment[5][6]. However few patients have HBs seroconversion and patients continue treatment for a long duration with potential issues on safety (eg. nephrotoxicity and osteopenia). Combination of NUCs with cytokines (mostly pegylated interferon) may enhance HBs seroconversion. This cohort population will give the opportunity to study and compare pharmacokinetic and pharmacodynamics of combinations of nucleos(t)ide analogs with cytokines in HBV treatment. This cohort will also give the opportunity to study NUCs pharmacokinetic and pharmacodynamics in relation with response and glomerular or tubular function or bone density in order to define optimal guidelines for treatment management in order to reduce side effects.

*** *Hepatitis C virus infection***

Direct antiviral agents (DAAs) are a major advance in HCV therapy. This year, the two first generation protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have been registered and are used in the real-world. However, they have potential significant drug-drug interactions that have not been studied in clinical trials. This cohort population will give the opportunity to study, on a large scale, drug-drug interactions between DAAs and the most frequent drugs used in real life setting like opioid substitutes in former drug addicts.

1.2.2.2. Task 1.2 Virological efficacy and clinical effectiveness

*** *Hepatitis B virus infection***

HBV treatments with potent NUCs achieve complete viral suppression in the vast majority of patients and improve liver histology with regression of fibrosis and possible reversibility of cirrhosis[19]. However, they rarely induce HBsAg loss or seroconversion. Therefore long duration of treatment is needed. The implications of long term treatment on adherence and side effects remain largely unknown as the benefit on the long term outcome of the liver disease, especially the occurrence complication, in particular of hepatocellular carcinoma. This cohort population will give the opportunity to study prospectively and retrospectively in a large real-life setting population, viral efficacy, side effects, adherence to treatment, influence of treatment on fibrosis progression, morbidity and mortality with nucleos(t)ide analogs or/and Peg-interferon. This cohort population will also give informative data on long term tolerance of nucleoside or nucleotide analogs (in particular tubular or glomerular function or bone density and their clinical consequences).

*** *Hepatitis C virus infection***

DAAs are a major advance in HCV treatment. With the first generation protease inhibitors, sustained virological response rate is increased by 30% in naïve genotype 1 patients and between 25 to 60% in treatment-experienced patients ([9, 10, 20-24]).

This cohort population will give the opportunity to study prospectively and retrospectively in real-life setting population viral efficacy, side effects, influence of treatment on fibrosis progression, morbidity and mortality with new standards of care using new direct antiviral agents (DAA) with or without Peg-interferon/ ribavirin. This cohort will allow comparing cost effectiveness strategies with different regimens of DAA associations with or without pegylated interferon and ribavirin to determine, according to baseline characteristics, which regimens will be more appropriate for a given population.

1.2.2.3. Task 1.3 Host-related factors associated with response to treatment: genetics, pharmacogenetics and immunology

**** Hepatitis B infection***

Predictive factors of response to HBV treatment are currently limited to viral load and ALT levels. This cohort population will give the opportunity to study prospectively or retrospectively, the usefulness of new markers such as HBsAg titre to predict response in large populations treated with various HBV treatments, and also to study the predictive value for treatment response of new immunologic or genetic markers.

**** Hepatitis C virus infection***

Predictive factors of response to HCV treatment, including genetic polymorphism, have been widely studied with Peg-interferon and ribavirin combination therapy[7, 25]. Whether or not, those predictive factors remain valid with new treatments with DAAs is an issue. This cohort will prospectively allow studying host-related factors, including new genetic polymorphisms associated with response to treatment in relation with evolving therapeutic regimen during the next years.

1.2.2.4. Task 1.4 Special population (haemophiliac, renal insufficiency)

Clinical trial usually excluded patients with co-morbidities. Therefore we lack of informative data on clinical effectiveness, tolerance, short and long term benefit of HBV treatment or HCV treatment in this population.

**** Hepatitis B virus infection***

This cohort population will provide data on virological efficacy, clinical effectiveness, side effects and cost effectiveness of long term nucleos(t)ide analogs treatment in special populations as renal insufficiency patients, renal or liver transplant patients and patients on hemodialysis, all populations in which the benefit of therapy needs to be assessed.

**** Hepatitis C virus infection***

This cohort population will provide data on virological efficacy, clinical effectiveness and side effects in special populations such as patients in hemodialysis, patients with red blood cell disorders (haemophiliac, thalassemia sickle cell anemia or G6PD deficit), patients with pre-existing psychiatric condition, patients with dual infection HCV/HBV, patients with history of decompensated liver disease, drug-addicts or with excessive alcohol consumption who may largely benefit from therapy.

1.2.2.5. Task 1.5 biostatistics.

This large cohort population will give the opportunity to develop biostatistical methods to estimate treatment-related effect. Our central objectives will be to identify and characterize the factors associated with the progression (improvement or worsening) of liver diseases associated with viral hepatitis, and to develop appropriate models and statistical methods for measuring the effectiveness of interventions, i.e. treatment or diagnosis method. We will compare and adapt marginal models for estimating effectiveness of interventions in observational design when complex time-to-intervention interactions are likely to occur[26-28]. A particular attention will be given to the utility of these methodological researches in connection with other tasks objectives.

The short term impact, concerning the hepatitis B infection would to provide a better management of HBV treatment by using the most efficient therapy (monotherapy or combination treatment) according to baseline characteristics and news immunologic or genetic factors. Concerning the hepatitis C infection, it would be also to provide a better management of HCV patients by using the most appropriate regimen of DAAs combination with or without pegylated interferon/ribavirin according to baseline clinical, viral or genetics factors.

The long term impact would be to estimate the public health impact of HCV or HBV treatment in terms of reduction of morbidity or mortality, to elaborate and compare cost-effectiveness strategies for the optimal management and treatment of chronic HCV or HBV infections.

1.2.3. Virology (JM Pawlotsky, F Zoulim)

The main objectives are:

- * To understand the molecular mechanisms of antiviral treatment success and failure
- * To analyze the dynamics of viral populations during viral clearance and treatment failure (role of viral resistance)
- * To characterize the virologic and host factors associated with antiviral drug resistance
- * To provide treatment recommendation to prevent resistance and achieve sustained or definitive control of infection
- * To design new clinical trials based on the virologic findings to improve antiviral treatment efficacy.

1.2.3.1. Task 2.1 Resistance to antivirals

* *Hepatitis B virus*

With the approval of nucleoside analogs (NUCs) with a high barrier to resistance and a strong antiviral potency, most treatment naïve patients can benefit from antiviral therapy and achieve complete viral suppression with undetectable serum HBV DNA by real time PCR[29].

However, in approximately 5% of treatment naïve patients and even more in patients who have been heavily exposed to NUCs, persisting low viremia levels can be observed during antiviral therapy with Tenofovir or Entecavir[30]. Mutants that have been enriched by previous lines of therapy may confer decreased susceptibility to these NUCs[31]. It is therefore critical to better understand this phenomenon which may represent the first step of development of full resistance after the acquisition of additional polymerase gene mutations resulting in a gain of fitness[30]. To gain insight in this multistep process, virologic studies will consist on the analysis of viral quasi-species by ultradeep sequencing[32], replication capacity studies with cell culture based assays[33], and in vitro / in vivo fitness studies of the main mutants that will be identified[34].

Cross-resistance studies will be performed in phenotypic assays to guide clinicians for treatment adaptation. Studies of the viral quasi-species in both the serum and the liver of patients will be performed to determine the extent to which resistant mutants are archived in viral cccDNA.

The results of virologic studies will be analyzed in light of the clinical data (compliance etc...) and of genetic studies.

* *Hepatitis C virus*

HCV resistance to direct acting antiviral drugs (DAAs) will be a key issue when these compounds reach the market, as they will progressively do over the next 5-10 years. Two different situations must be envisaged, both of which will be the focus of research with this project[35]:

1/ Interferon alpha-based strategies. New therapies based on the use of a single DAA in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin are being developed. Two protease inhibitors, telaprevir and boceprevir, have been approved as part of such combinations. Other drugs, including nucleoside/nucleotide analogues, nonnucleoside inhibitors of HCV RNA polymerase, NS5A inhibitors and cyclophylin inhibitors are currently being tested in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin. With these treatment regimens, failure to eradicate HCV infection results of an inadequate response to interferon and ribavirin, which is strongly influenced by host factors as well as viral factors such as the viral genotype and baseline viral level. Resistance is a consequence of such insufficient antiviral effect of IFN and ribavirin. Studies based on the use of next-generation sequencing, followed by extensive data analyses by means of original softwares will be performed in order to characterize the dynamics of viral populations during the early days of therapy, in order to understand the mechanisms of viral clearance of individual subpopulations in the context of IFN-based strategies. Characterization of the dynamics of viral populations at the time of breakthrough and thereafter will be used to better understand the mechanisms of treatment failure and the subsequent outcome. Mathematical modelling of viral population dynamics will be used to understand the dynamics of sensitive and resistant viral populations in this context. These experiments will be applied to settings of various complexities: combination of interferon and ribavirin with a DAA with a low barrier to resistance (such as telaprevir or boceprevir, NS5A inhibitors, nonnucleoside inhibitors); interferon and ribavirin with a DAA with a high barrier to resistance (nucleoside/nucleotide analogue or cyclophylin inhibitor); quadruple therapies including two DAAs with different barriers to resistance. These combinations will also be studied in patients with different underlying liver diseases and comorbidities, as those may strongly influence interferon responsiveness, which is key in these phenomena.

2/ All-oral interferon-free regimens. The advent of new combinations of HCV DAAs without interferon (with or without ribavirin) will raise the issue of resistance and its prevention in order to achieve a cure[36]. Different combinations of DAAs will be tested (and for some of them approved) in the coming years. Treatment failure will likely be the result of selection of multidrug resistant viral variants, i.e. viruses that carry amino acid substitutions that confer resistance to all classes of drugs used. The goals of the studies performed will be the characterization of the dynamics of HCV populations during the early phases of drug administration and the identification of multidrug resistant viruses through technologies based on next-generation sequencing and sophisticated computational approaches. Better understanding of the levels of resistance and fitness properties of multidrug resistant variants will be provided through phenotypic characterization in various models in Huh7 cell lines based on modified replicons or infectious strains and cell-free assays. These results will be used to feed research on the design of new or improved HCV inhibitors.

1.2.3.2. Task 2.2 Kinetics of viral clearance

*** Hepatitis B virus**

In patients with chronic hepatitis B, viral suppression can be obtained 95% of patients treated with NUCs. However, because of persistence of viral cccDNA in the nucleus of infected hepatocytes, viral eradication cannot be achieved. The next most desirable endpoint of antiviral therapy after viral suppression is the loss of serum HBsAg[29]. Fine kinetic studies of serum HBV DNA, serum HBsAg, intrahepatic viral cccDNA will be performed to characterize the virologic profile of HBsAg decline and identify the clinical/host/immunological factors associated with HBsAg clearance[37]. Immunostaining of viral antigens of liver section will be performed to determine the kinetics of clearance of infected cells in selected patients. Immunological studies will be performed as well to analyze the specific anti-HBV cellular responses associated with HBsAg clearance. These studies will be important to design new treatment strategies aiming at clearing serum HBsAg.

All these studies will be performed in patients receiving either NUCs monotherapy, NUC add-on therapy, peg-IFN, or combination of NUCs and peg-IFN.

*** Hepatitis C Virus**

The study of the dynamics of viral populations through frequent time point assessments and ultrasensitive quantification by means of real-time PCR assays will be used to understand the mechanisms of viral clearance (in combination with the study of viral substitutions by ultra-deep sequencing and mathematical modelling)[38]. Characterization of the dynamics of viral breakthroughs and relapses and return to baseline will also be performed in order to understand the dynamics of viral replication in a situation of treatment failure. Again, two settings should be envisaged. 1/ In interferon-containing regimens, the focus will be on the speed at which wild-type viral populations are eliminated during therapy and their dynamics of return, compared to resistant populations, after treatment failure and cessation; 2/ In interferon-free regimens, focus will be made on viral kinetics compared to the barriers to resistance, likelihood to cure and treatment duration to achieve definitive clearance.

The impact of this research would be: 1.concerning the hepatitis B virus, to improve the management of persisting low viremia levels during antiviral therapy of CHB thereby preventing the occurrence of resistance to tenofovir and entecavir and 2.concerning the hepatitis C virus, to characterize and understand the mechanisms of failure of therapies involving DAA drugs, with or without interferon alpha. The long-term impact, about the hepatitis B virus, will be to design new clinical trials to study new treatment strategies or novel antiviral molecules to achieve HBsAg loss (new treatment endpoint) and thereby preventing antiviral drug resistance and decreasing the risk of hepatocellular carcinoma. About hepatitis C virus, the results could lead to optimize treatment strategies, to develop new HCV inhibitors with potency and high barrier to resistance and to perform clinical trials with these drugs and the learnt concepts.

1.2.4. Pathology and pathophysiology (Pierre Nahon and J Capeau)

The main objectives are:

- * To identify new pathophysiological targets responsible for chronic hepatitis severity, prognosis, and evolution.
- * To identify and validate new non-invasive markers and devices of chronic hepatitis diagnosis, severity, prognosis and therapeutic responses.
- * To validate new therapeutic combinations based on pathophysiological researches

1.2.4.1. Task 3.1 Fibrosis*** Pathophysiology**

Evaluation of evolution towards fibrosis and cirrhosis according to gene polymorphisms (PNPLA3, IL28B, cytokines, antioxidant enzymes, and others to be discovered)[39, 40] and relationships between fibrosis and insulin resistance, inflammation, immunity and oxidative stress.

*** Non-invasive markers**

New non invasive tests (serum biomarkers and devices) to improve the diagnostic performance of fibrosis[41, 42] and relationships to clinical endpoints (cirrhosis, HCC, liver failure, death), particularly after antiviral treatment in HCV and HBV infections[43, 44].

*** Clinical management - Treatment**

New therapeutic targets to decrease fibrosis[45, 46].

1.2.4.2. Task 3.2 Cirrhosis*** Pathophysiology**

The physiopathology of portal hypertension is uncompletely known. The role of new factors such as neoangiogenesis needs evaluation[47].

The role of insulin resistance[48, 49], systemic proinflammatory state[47] and microbial translocation[50-52] in occurrence of cirrhosis complications must be investigated.

Bacterial infections are important causes of death in decompensated cirrhosis. The role of favouring factors such as immune dysfunction needs evaluation [53, 54].

New physiopathological classifications of cirrhosis[55].

*** Non-invasive markers**

Validation of predictive tools (current and to be discovered) of portal hypertension (esophageal varices)[56] and clinical events (decompensation, HCC, death)[44].

*** Clinical management - Treatment**

Reversibility of cirrhosis after antiviral treatment (HCV and HBV) : extent of fibrosis regression but also regression of intrahepatic vasculature abnormalities and other physiopathological events[47].

Effect of antiviral treatments (HCV and HBV) to prevent portal hypertension, esophageal varices, and clinical events particularly HCC[57, 58].

1.2.4.3. Task 3.3 Cancer*** Pathophysiology**

Role of pathophysiological (genetic polymorphisms[59, 60], insulin resistance, oxidative stress[61], inflammation and microbial translocation[62, 63]), environmental/nutritional (tobacco, alcohol[64]), and viral factors (viral load, genotypes, coinfection HBV-HDV[65, 66]) in HCC.

Comparison and validation of new molecular classifications of HCC[59].

Incidence and risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma which is the second primary liver tumor occurring in cirrhosis[67].

*** Non-invasive markers**

Identification of new serum biomarkers and validation of predictive scores for screening and diagnosis of HCC in cirrhotic patients[68].

*** Clinical management - Treatment**

Assessment of HCC screening in patients without cirrhosis, particularly in the setting for HBV infection[69, 70].

Value of CT-scan and MRI for HCC screening, natural history of liver focal lesions and improvement of diagnostic procedures.

Treatment of insulin resistance to decrease HCC incidence (insulin sensitizers as metformin and GLP-1 analogues)[71] and effect of other drugs[72].

1.2.4.4. Task 3.4 Transplantation*** Hepatitis B virus**

To identify a subcohort of patients with severe or fulminant acute hepatitis in order to describe phenotype and genotype (by comparison with other patients in the cohort) and to describe therapeutic management, kinetics of HBV DNA, cccDNA and AgHBs, and to evaluate if transplantation criteria are adapted in this setting.

*** Hepatitis C virus**

To describe patients awaiting liver transplantation and to evaluate the adequacy of transplantation criteria in various subgroups (HCV cleared, Hepatocellular carcinoma....)

*** Patients with severe viral recurrence after liver transplantation**

To identify and study a subcohort of patients with severe viral relapse ($\geq$ F3 in the metavir scoring system) after liver transplantation in order to describe phenotype and genotype characteristics (by comparison with other patients in the cohort) and to describe therapeutic management. Clinical trials will be encouraged in this subgroup. A particular topic will be the development of criteria for retransplantation. In patients with severe relapse of HCV infection, immunopathologic studies exploring the particular role of Th17 response would be invited.

Pilot studies exploring the pharmacokinetics and antiviral effectiveness of new antiviral treatments in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation

1.2.4.5. Task 3.5 Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis*** Pathophysiology**

Insulin resistance is present in patients with chronic hepatitis C and adversely impacts the progression to fibrosis and the response to treatment[73]. However the mechanisms responsible at the level of the affected tissues (liver, muscles, adipose tissue) are poorly understood. In addition to virus-linked parameters, host-linked factors and aging play important roles.

At the liver level, we propose to evaluate Kupffer cell activation in particular in response to products related to increased gut bacterial translocation, local release of cytokines, alteration in the insulin and interferon signaling pathways (IRS1/IRS2, PTEN, SOCS3..) oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, role of miRNA, potentiating role of alcohol, differential insulin resistance in pathways leading to regulation of glucose or lipoproteins production[74-76]

In the situation of HCV-induced steatosis, the hepatocyte lipid droplet plays an important role which needs to be further investigated in particular with regard to insulin resistance.

Insulin resistance in chronic hepatitis C is also present outside the liver^[77]: we propose to further study resistance at the muscle and adipose tissue level (subcutaneous and visceral fat): role of inflammation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, ER stress, adipokines, chemokines and cytokines. The liver is also a major provider of signals to the adipose tissue which remain to be identified and validated at the pathophysiological level and as potential biomarkers.

The composition of the gut microflora is proposed to play an important role in overall insulin resistance and inflammation: we propose to evaluate whether altered microbiote (dysbiosis) could be involved in liver insulin resistance (by evaluating the microbiote composition in feces, the circulating levels of LPS and sCD14 a marker of activation of the innate immune system) leading to cirrhosis and HCC[50].

*** Non-invasive markers**

Insulin resistance evaluation in patients is a difficult task and the widely used HOMA index is of moderate sensitivity and reproducibility. It is important to validate improved markers of insulin resistance in large cohorts. Adipokines (such as adiponectin, leptin or resistin) are commonly used to evaluate adipose tissue metabolism. However, the liver probably degrades them and their levels could be modified in the case of liver disease. This needs to be investigated in large cohorts.

*** Treatment**

To use insulin sensitizers to increase the efficacy of the antiviral treatment but also to improve liver functions is important to consider: since thiazolidinediones are no longer allowed in France, other drugs must be investigated. In addition to metformin, the class of GLP-1 analogues could be beneficial in that setting^[78].

New therapeutic pathways could target liver metabolism, inflammatory pathways and oxidative stress: in addition to PPAR, the nuclear receptors FXR, PXR, CAR, VDR and the cell-surface G-protein coupled receptor TGR5 for bile acids could be interesting potential targets.

- * *The short term impact of this analysis will be the following:*
 - o Discovery and validation of new systemic markers and devices of fibrosis/cirrhosis,
 - o Improvement in clinical follow-up of patients with HBV and HCV infections : non invasive detection of severe fibrosis/cirrhosis and portal hypertension; HCC screening and early diagnosis and treatment,
 - o Identification of gut dysbiosis in patients with chronic hepatitis C and B and of its role in diseases severity/progression,
 - o Validation of new treatment options allowing fibrosis/cirrhosis regression, prevention of HCC and prevention of hepatitis C recurrence after OLT,
 - o Effect of recent anti-diabetic drugs (GLP1 analogues) on liver disease progression;
- * *and the long term impact, the following:*
 - o Molecular signature of liver alterations in chronic hepatitis B and C allowing personalized medicine and treatment,
 - o Interventions on gut microbiote to improve liver disease prognosis.
 - o Development of new therapeutic options, particularly in fibrosis progression and portal hypertension and HCC prevention.

1.2.5. Public Health (C Larsen, P Carrieri)

HCV and HBV infections raise many epidemiologic and public health research questions ranging from the role of social conditions and health behaviors on progression of liver disease to individual and structural determinants of access to screening, care, antiviral treatment and prevention strategies.

The opportunity to constitute a vast cohort including patients with chronic HBV and HCV at the era of chronic treatment for HBV and new forthcoming options for HCV is a real challenge to better explore several research issues and to promote and develop collaborations at a European level.

The main objectives are:

- * To identify psychosocial and behavioral correlates of access to care, progression of liver disease and of the burden of chronic viral hepatitis B and C.
- * To evaluate the cost-effectiveness of HBV and HCV treatments and quality of life
- * To study individual and structural determinants of addictive and HBV HCV risk behaviours in people who use drugs.

1.2.5.1. Task 4.1 Access to care, progression of liver disease and burden of chronic viral hepatitis B and C

* *Acute Phase*

Understanding patterns of newly acquired HCV or HBV infection is fundamental to assessing the impact of prevention and treatment interventions. However, diagnosis of newly acquired HBV or HCV infection is often missed, related to lack of symptoms during the acute phase of infection. Since 2003, less than 150 cases of acute HBV infection have been notified to the French health authorities and, between 2001 and 2007, less than 20 cases of acute HCV infection were referred each year to hepatology wards participating to a sentinel surveillance network on HCV infection. Then, recruiting in a standardized manner patients with acute infection seeking care in centres located throughout France will allow exploring new mode of transmission or population groups at risk and perception of the risk, monitoring socio-economic, clinical, immunologic, virologic and host genetic characteristics of patients with acute hepatitis B and C and outcomes, and identifying host and viral factors associated with spontaneous viral clearance and chronic evolution outcomes.

* *Chronic Phase: several issues will be explored*

1) Impact of life conditions and behaviors on liver disease progression and response to treatment indicators

Psychosocial and behavioral risk factors of liver fibrosis progression (cfr pathology and physiopathology biomarkers) and virologic efficacy and clinical effectiveness in treated patients (cfr axis 1).

2) Access and adherence to antiviral treatment and care for co-morbidities, particularly alcohol and opioid dependence - side effects management.

A recently published study has already put into evidence that opioid dependence is a limiting factor for accessing HCV treatment in France[79]. However it is still unknown which are the patients' and provider's barriers to HCV and HBV treatment especially now that more complex regimens requiring stricter adherence and with more side effects will be available for patients with HCV chronic infection.

An adherence indicator based on patients self-report will be used as additional proxy of patient's response to treatment [80]. When using adherence as outcome it will be important to identify correlates of non-adherence behaviors whose negative impact can be potentially removed by adequate interventions (e.g. tailored side effect management or antidepressant medications).

3) Positive prevention: evolution of HCV HBV risk behaviors over time and their correlates

It is important to monitor HBV-HCV risk behaviors that may be responsible of HBV-HCV spread. In particular the role that access to multiple health care or prevention entry points (hospitals, primary care, low-threshold sites, care for opioid dependence etc) and HCV or HBV treatment can play on the course of risk behaviors is still an open research question and will be deeply investigated in the cohort.

4) Modeling HBV and HCV related morbidity and mortality and estimating the impact of prolonged anti-viral therapy.

1.2.5.2. Task 4.2 Cost effectiveness and quality of life (QoL) studies

1) Evaluating whether or not access to hepatitis treatment is cost-effective

This evaluation has to take into account the different characteristics between HBV and HCV: different channels of transmission, different types of treatment, and especially the differences in terms of severity. The follow-up of individuals in the cohort would provide strong evidence about the different health effects between different treatments. Observing the different treatments infected individuals may experience would allow computing "incremental cost-effectiveness ratios" for a life-year gained.

2) Quality of life (in all subdimensions including perceived stigma and sexual life), mental health and perceived toxicity (definitions, evolution and correlates over time)

In particular we will validate a new scale for measuring quality of life in HCV or HBV infected patients and document neglected subdimensions of quality of life including social vulnerability, perceived stigma, disease or treatment burden as expressed by self-reported symptoms. Special attention will be paid to psychiatric symptoms (anxiety disorders, alcohol-substance use or depressive disorders) which vary considerably across population types and cultures[81] and according to treatment intake and virological response.

3) Perspectives of future cost-effectiveness studies

This cohort will produce parameters to study cost effectiveness of screening strategies and of non-invasive assessment of liver fibrosis.

1.2.5.3. Task 4.3 Addictions: Evolution of addictive behaviors over time and their determinants

France has a large access to care for drug dependence and prevention intervention for people who use drugs. The cohort represents a unique opportunity to study these issues and the role of individual, social and structural (e.g. prison, coverage by harm reduction services) determinants on alcohol or drug use patterns, access to care, adherence to treatment and treatment outcomes in people who use drugs and other psychoactive substances.

With a short term, this cohort will allow us to document new risk factors for HBV/HCV acquisition related to emerging practices and behaviors and compare the results with those obtained in other socio-behavioral contexts and to adapt screening and prevention strategies. At longer term, it will allow to identify interventions to improve engagement in HBV and HCV care, to optimize adherence and response to HBV and HCV treatment and targeted actions to promote positive prevention in this population. The identification of structural barriers to care and prevention will help planning change in health policy to reduce their impact and improve health in this population and reduce the morbidity and mortality.

1.3. General schedule of the study

Prospective multicenter national study.

Duration of the cohort: 10 years

Effective: 25000 patients

In France:

Duration of inclusions: 5.7 years, LPFV (Last Patient First Visit): 30/06/2018

Duration of the follow-up: 4 or 8 years according to the date of inclusion

In Belgium:

Duration of inclusions: 11 months, LPFV (Last Patient First Visit): 30/04/2019

Duration of the follow-up: 4 or 4.5 years according to the date of inclusion

1.4. Population

Twenty-five thousands of people will be included and followed in 32 investigator sites, 15000 with an hepatitis C (in possible less than 10% of cured patients and more than 50% of naive patients) and 10000 with an hepatitis B, according their usual follow-up of their liver disease, during a 24 months-period of recruitment (In possible less than 30% of inactive carriers and 10% of patients with serological remission)

1.4.1. Inclusion criteria

- * *HBV-positive patients*
 - o Chronic hepatitis B defined by a positive HBs Ag for at least 6 months ,
 - o Acute hepatitis B defined as a recent appearance (<6 months) of detectable HBs Ag,
 - o Chronic hepatitis B with serological remission HbsAg - , HB DNA - ,
 - o With or without association with acute or chronic hepatitis D.
- * *HCV-positive patients*
 - o Chronic hepatitis C defined by the positivity for anti-HCV antibodies for at least 6 months and positive HCV-RNA,
 - o Acute hepatitis C defined by the recent appearance of HCV RNA (less than 6 months) in patients with risk factors (with or without positive antibodies)
 - o Patients with cured hepatitis C defined by long-term eradication, either spontaneous, a positive anti-HCV antibodies associated to a negative RNA at two collection - 6 months interval time; either treatment defined by negative viremia 3 month after end of treatment.

1.4.2. Exclusion criteria :

- * HIV co-infected patients are not eligible to the cohort.
- * So-called vulnerable populations (minors, people under guardianship or protection, or a private individual under protection from making legal or administrative decisions)
- * Treatment ongoing hepatitis C during or stopped since less than 3 months
- * Patients end of life
- * Woman whose pregnancy is known

1.4.3. Conditions to be enroll in a therapeutic trial:

A patient included in the cohort could concomitantly be enrolled in a therapeutic clinical trial.

After baseline visit of Hepather, the patient will perform in priority the visits planned in the protocol of the therapeutic clinical trial.

Since the patient completed the therapeutic clinical trial follow up, he could start again to the Hepather follow up.

All the data regarding the therapeutic clinical trial will remain strictly confidential and will not be collected in the Hepather data base unless with the agreement of the sponsor.

The requirements of the therapeutic clinical trial protocol could lead the patients to postpone their follow up in the cohort. The patient will start again to the cohort follow up at the end of his follow up in the therapeutic clinical trial.

1.5. Methodology

1.5.1. Centers

The choice of the centers of hepatology was based on the participation to the CUPIC cohort since January 2011 and other collaborations with ANRS, the role of the centers as reference center in Liver Disease.

The centers will be open sequentially (Centers already open indicated * in the annexe 1).

1.5.2. Patients recruitment

Each participating center will aim to recruit as many as possible the patient population during a period decided in function of their rythm of inclusions. In each centre, inclusion capacities will be investigated from medical local

database and number of daily medical visits and a weekly schedule of inclusions will be built and assessed in a feasibility period. Inclusion of consecutive patients will be favored. Eligible individuals will be informed of the study by communication actions, letters, posters, patient association information, etc. In each centre, the existing database (if any) and the capacities of extracting and importing data from the database into the dedicated information system will be investigated. **It is expected that 80% of historical patient data in the cohort would be imported from existing medical files.**

1.5.3. Recruitment visit

Written informed consent will be obtained from each patient before enrollment. The protocol will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French law for biomedical research and will be approved by an ethical committee.

The study will be conducted in agreement with the *Loi informatique et libertés* (January 6, 1978, modified by the July 1, 1994 law and finalized by the August 6, 2004 law).

When an eligible patient arrives at the assessment he/she will be asked for his/her consent to participate, and will then move through a series of assessment involving questionnaires, measurements and blood/urine/feces sampling. The baseline assessment visit will take an average of one hour. During the visit detailed demographics, clinical, biological and virological data will be collected. Historical data from existing database relevant to the cohort will be extracted.

1.5.3.1. Data anonymization, Baseline data and prelevement

All information collected on patients will remain strictly confidential and encoded in without mention of name or surname. Only those delegated by the sponsor and involved in the conducting of the study, as well as a representative of the Health Authorities, will have access to patients' medical files, only in order to verify the accuracy of the collected data.

Baseline data:

- * *Social and demographic:*
 - o Birth date and place
 - o Ethnic origin, birth place of parents
 - o Contamination way, date of the contamination if possible or first year of exposition to the risk of contamination, duration and localization of living in an endemic area
 - o Profession, family and administrative situation, level of income of the household, social health care
 - o Diploma
 - o Family antecedent : viral hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma
- * *Environmental situation*
 - o Risk factors
 - o Travel in endemic countries
- * *Comportemental situation*
 - o Consumption of alcohol,
 - o Tobacco,
 - o Cannabis,
 - o Other drugs
 - o Coffee, tea, soft drinks
- * *Anamnesis*
 - o Viral infection (HBV, HCV, co-infection HBV-HCV or HBV-HDV or HBV-HCV-HDV)
 - o Date and place of the diagnosis
 - o Circumstances of the diagnosis
 - o Date and presumed mode of infection
 - o Extra-liver manifestations
 - o Decompensation of cirrhosis (type of decompensation, date and severity)
- * *Co-morbidity*
 - o Metabolic syndrome

- Auto-immune liver disease
 - Hemochromatosis
- × *Clinic examination*
 - Weight,
 - Size,
 - Minimal and maximal weight in life
 - Abdominal size,
 - Hip perimeter size
- × *Morphologic criteria*
 - Result of last echography
 - Portal hypertension
 - Ascitis
 - Liver nodules (type, number and size)
 - Hepatocellular carcinoma
 - Endoscopic portal hypertension
- × *Fibrosis evaluation*
 - Date of the test, invasive or non invasive test (type), and diagnosis conclusion with correspondence in Metavir fibrosis score
 - If liver biopsy : size (mm and portal spaces), steatosis disease, fibrosis, iron quantity, other associated abnormalities
 - Elastography: results, IQR, TdR
 - If fibrotest, Hepascore, APRI, Fib-4, Forns: value and correspondence in Metavir score
 - If fibrometer value, percentage of fibrosis and correspondence in Metavir score
- × *Evaluation of cirrhosis*
 - Encephalopathy
 - Ascitis
 - Esophageal,gastic and ectopic varices
 - CHILD
 - MELD
- × *Prior and actual treatments of infections*
 - type, initial doses, decrease of the doses or discontinuation, safety, compliance, use of growth factors)
- × *Treatments not related to the infection/Concomitant treatment*
- × *Biochemistry*
 - AST, ALT, GGT, P Alc, Bilirubin
 - Prothrombine time, INR ± factor V, albuminemia, AFP
 - Hemogram
 - Creatininemia,
 - Protein, glycos, hemat-uria
 - Blood and urin phosphorus and calcium
 - Glycemia, triglyceridemia, cholesterol, feritinemia, TSH
 - Auto-antibodies (smooth muscle, LKM1, anti-nuclear, mitochondries)
 - Vitamin D
- × *Virology and serology*
 - HCV antibodies, HBs Antigen, HBs and HBc antibodies, HIV antibodies, M and G Immunoglobulin and HEV PCR
 - If hepatitis C: genotype, quantitative viremia
 - If hepatitis B : HBe antigen and antibodies, HBV DNA, HDV antibodies (and RNA if positive Ab)

- * *Genetic*
 - o IL28B genotyping (not analyzed specially for the study, but collected if already done for the care of the patient)
- * *Quality of life:*
 - o SF-12
 - o EQ-5D

1.5.3.2. Sample collection at baseline visit

The general aim should be to collect samples that would allow the widest possible range of assays that could plausibly be envisaged for the future, and to avoid collection, processing or storage approaches that would inherently preclude such assays.

It is decided to collect:

- * *70 ml of blood :*
 - o Serum collection: 4 dry tubes of 5 ml each (virological research including the genotype, the viremia, IL28-B genotype determination, genotypic mutations, metabolome, proteome),
 - o Plasma and white and red cell buffy coat collection: 5 EDTA tubes of 5 ml each (insulinemia, biomarkers, pharmacological dosages, proteome et metabolome, RNA, DNA), 1 EDTA-K2 (plasma separation vacutainer) of 5 ml (proteome, metabolome), 2 heparin tube of 5 ml (other biomarkers) and 1 citrate tube of 5 mL (Thrombotic risk factors dosages)
 - o Whole blood: 1 EDTA tube of 5 mL
- * *Tissue collection:* liver biopsies samples (collected retrospectively or prospectively) will be centralized as well as samples collected during surgical intervention in patients with cirrhosis or/and hepatocellular carcinoma.
- * *Urine* (10 mL, 2 tubes of 5 ml) for pharmaceutical analysis, proteome, metabolome and gut microbiome

1.5.4. Follow-up

1.5.4.1. Follow-up collected data

- * *General approach to follow-up of events*

The general approach to follow-up will be to combine systematic follow-up visits for particular events (such as clinical event or initiation of therapy) with using a variety of different national administrative databases and sources to ascertain death and other health-related information, using the support of the PLASTICO platform (http://www.iresp.net/imgs/enquete/110328125538_rapport-plastico-maj.pdf).

Information providing from the cohort database will be compared with other sources and checked for consistency.

The occurrence of decompensation of cirrhosis will be registred: hepatocellular carcinoma, ascitis, sepsis, encephalopathia, hemorrhagia of variceal oesophagus and death.

- * *Deaths registries*

An interrogation of the french "repertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP)" in addition to the database of " Centre d'épidémiologie des causes de décès de l'Inserm (CépiDc)" would allow to access the vital status of enrolled patients and cause of death (if any). Linkage will be realized through the identity and date/place of birth of patients (which are information kept separated from the main database).

- * *Hospital records/ Primary care records*

The possibility of an interrogation of the french "Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIR - AM)", which includes data from the national health insurance system including hospitalization and causes of hospitalization, is under assessment. Linkage will be realized by the module FOIN (Fonction d'Occultation des Informations Nominatives), a hashing process.

- * *Self reporting by patients*

The devoted information system will allow the patient to self report on various items, and most notably QoL studies.

1.5.4.2. Follow-up visit

All patients have an annual visit.

During this visit, we collected these data:

- ✱ *Situation modification*
 - Family situation
 - Work situation
 - Consumption of alcohol,
 - Tobacco,
 - Cannabis,
 - Other drugs
- ✱ *Fibrosis evaluation*
 - Date of the test, invasive or non invasive test (type), and diagnosis conclusion with correspondence in Metavir fibrosis score
 - If liver biopsy : size (mm and portal spaces), steatosis disease, fibrosis, iron quantity, other associated abnormalities
 - Elastography: results, IQR, TdR
 - If fibrotest, Hepascore, APRI, Fib-4, Forns: value and correspondence in Metavir score
 - If fibrometer value, percentage of fibrosis and correspondence in Metavir score
- ✱ *Biological measurements*

		Measurements
Hepatitis B	For all patients	Hemogram, ALT/AST, GGT, Platelets, Lipid profile, HBV-DNA, HBsAg, Echography
	If cirrhosis	Add INR, creatininemia, creatinin clearance, albumin and bilirubin
	If under HBV therapy	Add, HBe, and HBs Ag and Ab, creatinin clearance
Hepatitis C	For all patients	Hemogram, ALT/AST, GGT, Platelets, Lipid profile, HBsAg, Echography, PCR HCV
	If cirrhosis	Add INR, creatininemia, creatinin clearance, albumin and bilirubin

Systematic other centralized sample collections will not be realized in every patient during the follow-up. Rather, the follow-up collections will be driven by events or based on protocols that will be developed on the cohort. For example, initiation of a treatment for hepatitis will be associated with additional pre- and post-therapeutic collections of blood or urine samples, but the number of collections and their schedule are yet to be defined and could vary between treatments.

- ✱ *Adverse evenements*
 - Start and end
 - Grade
 - Link with hepatitis
 - Link with treatments against hepatitis

For patients who stop coming to consultation, follow-up visits can be carried out by gathering information from the patient via a telephone call by the staff of the investigating center.

1.5.4.3. Patients VHC initiating treatments against VHC during the cohort

One supplementary visit is realized 6 month after the initiation of the treatment.
During this visit, we collected these datas:

- × *Situation modification*
 - Family situation
 - Work situation
 - Consumption of alcohol,
 - Tobacco,
 - Cannabis,
 - Other drugs
- × *Fibrosis evaluation*
 - Date of the test, invasive or non invasive test (type), and diagnosis conclusion with correspondence in Metavir fibrosis score
 - If liver biopsy : size (mm and portal spaces), steatosis disease, fibrosis, iron quantity, other associated abnormalities
 - Elastography: results, IQR, TdR
 - If fibrotest, Hepascore, APRI, Fib-4, Forns: value and correspondence in Metavir score
 - If fibrometer value, percentage of fibrosis and correspondence in Metavir score
- × *Biological measurements at the begin and the the end of the treatment and the day of the visit*
 - Hemogram
 - Platelets
 - TP, INR
 - ASAT, ALAT, Gamma GT
 - CV HCV
- × *Quality of life before treatment, 4 weeks after start of treatement and 6 month after end of treatement:*
 - SF-12 / EQ-5D
 - And/or ProQOL

Case of patients that initiate treatments with new Direct Antiviral Agents (DAAs) in ATU (Temporary Utilization Use) after inclusion or in AMM (after 2014)

A collect of biological data in collected:

Of treatment	J0	W1	W2	W4	W12	W24	EOT*	RVS4	RVS12	RVS24
Hemogram	▲				▲	▲	▲			
Platelets	▲				▲	▲	▲			
INR/TP	▲				▲	▲	▲			
ALAT	▲				▲	▲	▲	▲	▲	▲
Albumin	▲				▲	▲	▲			
Creatinin	▲				▲	▲	▲			
Bilirubin	▲				▲	▲	▲			
CV HCV	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

*End Of Treatment

If the treatment is prescribed before or after liver transplantation:

Of transplantation	J0	RVS4		RVS12	RVS24
ALAT	▲	▲		▲	▲
CV HCV	▲	▲		▲	▲

1.5.4.4. Patients with hepatocarcinoma before and after the inclusion

For all patients who had or have an Hepatocellular Carcinoma (HCC) before and after inclusion, for each HCC:

- o Date of primary tumour
- o Date of diagnosis
- o AFP
- o Date of latest imaging without nodule
- o Number of nodule
- o Size of the main nodule
- o Sum of the diameters of the nodules
- o Localisation of the nodule
- o Vascular permeability
- o Presence of ascites
- o Histological data
- o Treatment

1.5.5. Data management :

The ANRS-sponsored **coordinating data and methodology center** (DMC) of UMR-S 1136 headed by Pr Carrat will be involved in all logistics and monitoring activities. The DMC has experience of conducting clinical trials or cohort involving a large number of clinical centers (larger than 100) and centralized collections of blood or tissue samples. A permanent operational staff will be specifically dedicated to the cohort project and will be composed of a project manager, a clinical research assistant coordinator, a biobank coordinator, a data manager, a statistician and a management assistant - all full time employments. The particular function of each staff member is described in the appendix.

An average 4 (during the accrual period) to 5 (during the second and third years of the project) visits per day are expected in each of the **32 clinical data centers**. Therefore, each of the 32 clinical data centers will be given a **full-time employment of clinical research assistant** which will be exclusively involved in the cohort to scheduling, data entry, and other logistic operations (see appendix for more details)

A fully **integrated information system** that includes all of the hardware and software applications required to allow direct electronic data capture will be developed according to specifications elaborated by a multidisciplinary working group. Accessibility to the information system should be permanent, reliable and highly secured. Detailed technical requirements and performance specifications are in preparation- we just present briefly the main lines:

- ✱ Compliance to FDA CFR21 part 11 (revised April 2011) as regards procedures and controls designed to ensure the authenticity, integrity, and the confidentiality of electronic records - notably encryption of data combined with hashing of identity will be used as well as audit trails to independently record the date and time of operator entries and actions that create, modify, or delete electronic records
- ✱ Permanent accessibility and real-time mirroring of the core data repository,
- ✱ Use of internationally developed information standard: data will be unpacked and transformed into, and validated against, a standards-based Health Level 7 (HL7) format - a standard being used for ensuring interoperability with other health-care information systems. This point is particularly crucial since it is intended to collect some baseline and follow-up patient data from existing hospital information system, using the XML transport format.
- ✱ Different types of end-users would allow entering the information system. Apart from data-entry and monitoring interfaces, we aim to provide access to the patient with study information, access to her/his own data, possibility to send a request, or direct electronic data capture (e.g. of QoL data)
- ✱ Increased evolving capacities: the information system should be flexible enough to allow easy and timely implementation of electronic data capture of additional surveys or protocols. It is expected that a dedicated interface will allow the DMC to directly implement, distribute and manage e-case report forms.
- ✱ Validation and coding tools available through a user-friendly interface, such as access to MedDRA, WHODRUG, CIM-10
- ✱ Monitoring tools to allow management of the cohort. This management covers all aspects of monitoring (Investigator centers, Patients, SAEs, Deviations, Phone contacts), follow-up of centralized specimens as well as financial issues.

The project has been initiated by using the **biobank ressources** of the study sponsor which involve the "Etablissement Français du Sang (EFS)" for storage and INSERM-Service Commun 10 for monitoring and management, and a tracking system interface (biothweb). The biobank assigned to SC10 INSERM includes full traceability of samples, the security of their conservation, quality control, ease and control their use, documentation of compliance with regulations and commitments to people involved in the studies promoted by the sponsor. Samples studies are sent regularly from the hospital laboratories to EFS, which record them in a computerized database and stored them in freezers at -80 ° C. Stored samples can be used and sent into expert laboratories at the request of executive committee following validated standard operating procedures. The circulation of blood samples from the clinical hospital centers transient storage, EFS and biology laboratories performing the tests and assays is supported by centralized logistics and information systems easily searchable by the DMC and the teams involved. A steering committee of the biobank, comprising officials and representatives of ANRS data and monitoring center as well as clinical research department from the ANRS, meets regularly to align, develop and adopt the methods. The SC10 offers teams a "biobank Logistics Service" which provides a complete management of the circulation of their blood samples without interfering with their use, which is the sole responsibility of the scientific board of each hosted project. From basic information provided by the "corresponding biobank", the PES provides access to a rigorous and customized logistics using several tools:

- ✱ Standardized coded tags and pre-printed, "biobank order" to accompany the sample to the laboratory, "plan box" for the transient storage of samples in the local laboratory
- ✱ Relations with the specialized carrier: contract, transfer orders, checking services, settlement costs
- ✱ Real-time control parameter flow management
- ✱ Virtual access to classified samples in EFS through the biothweb interface and consultation in the computerized database (such consultations are possible through secure access on the internet)

The importance of the collection saturates this global system. Therefore since august 2013 a part of the collection is stored at CRB (Biological Ressources Center) of St Antoine Hospital, Paris. In addition, and after a call project publication by the sponsor, a new storage location of the biobank was selected: Cell and Co Society, ZAC de Champ Lamet, Rue de Chambussière 63430 Pont du Château – FRANCE and the biobank is coordinated by UMR-S 1136.

Since February 2014, Cell and Co stored a part of the collection and a new system was decided using:

- ✱ Coded tags and pre-printed with bar code
- ✱ 2D tubes
- ✱ Virtual access to classified samples: Biotraker

At term, all the collection will be stored at Cell and Co and will be tagged by bar code.

BIOBANQUES consortium, a project supported by the call "investissement d'avenir 2010", which aims to integrate existing sample collections, resources, technologies, and expertise, to prepare for further extension and complementation with innovative components, properly embedded into European scientific, ethical, legal and societal frameworks.

In addition to the biobank coordinator located in the DMC, we anticipated that **30 to 35 technicians staff** would be necessary to manage baseline local collections and storage of biological specimens during the first two years - and **15 to 20 staff** would be necessary for follow-up collections (one staff for 3 centers) as well as 1 permanent additional staff resource in SC10 INSERM.

1.6. Sample size

The anticipated sample size is 15,000 patients with (present or past) chronic hepatitis C and 10,000 patients with (active or inactive) chronic hepatitis B infection. With a median follow-up of 7 years, 105,000 person-years (HCV) and 70,000 person-years (HBV) are expected and the cohort would achieve a power of 80% to identify factors associated with Relative Risks of 3 even for rare exposures (<10%) and a low rate of event (1/1000/year). The power should be high for « comparative effectiveness » researches on treatments. We anticipated an average number of inclusion/working day (WD) of 5 in each participating center (provisional number of clinical center: 32) and an accrual period of one year (250 WD). As regards HCV, inclusion of patients with a sustained virological response will be limited to 10% of the total number of HCV patients. As regards HBV, inclusion of inactive HBsAg carriers (EASL2009 criteria: HBeAg-negative, anti-HBe antibodies, persistently normal ALT and AST HBV DNA <2000 IU/mL) will be limited to 30% of the total number of HBV patients.

2 GOVERNANCE, COORDINATION OF STUDY, AND CLINICAL CENTERS.

2.1. Introduction

This cohort will be original in several aspects:

- ✖ A unique cohort of patients with chronic hepatitis B or C, with no concurrent project of this size outside France.
- ✖ A structured network of expert clinical centers and laboratories.
- ✖ High-quality clinical data and centralized blood sample collections allowing reliable assessment of treatment effectiveness. Specific clinical databases will be developed following platform-independent data standards that enable information system interoperability. This will allow maximum sharing of information and minimum duplication of efforts. Centralized blood collections will be interfaced with the BIOBANQUES infrastructure of French human and microorganisms biobanks, funded in 2010 by the Investment for Future Program.
- ✖ An original governance including academic and regulatory institutions as well as pharmaceutical industries and patients associations.
- ✖ An integrated multidisciplinary approach linking different research teams from different scientific fields to develop successful translational research. Collaboration, data sharing, data integration and standards will be integral.

An original governing board will include academic institutions (universities, ANRS, INSERM, AFEF...), regulatory institutions (ANSM, HAS, DGS, InVS, CNAM...), representatives of patients associations and pharmaceutical industries- see chapter 3.1 for a detailed description. The equipment will involve interactions with each of these participants to interact with the scientific committee in order to suggest and follow:

- ✖ Research protocols.
- ✖ Cost-effectiveness analyses of various options for viral hepatitis B or C.
- ✖ Elaboration of guidelines on the management of chronic viral hepatitis B or C.

By its implication of public regulatory institutions, researchers, and the pharmaceutical industry, the equipment will aim to be the support of most forthcoming phase 4 studies in France over the next ten years. A particular attention will be given to contractual modalities for achieving this original partnership.

The project has received supportive agreement from AFEF, ARIIS, CNAM, DGS, HAS, InVS, patients associations such as CHV, SOS Hépatites, TRT-5, Pr A. Syrota (Chairman and CEO of Inserm), Pr JF Delfraissy (ANRS), Pr JP Moatti (Head of ITMO SP).

2.2. Governance

2.2.1. **Hepather: a research platform with institutional and private partners**

Data collected in the Hepather project and the biobank will provide a unique research platform of major interest for a number of public and private organizations involved in the field of Hepatitis research.

Hepather will encourage innovative projects and broad use of these data by external research groups or firms.

The structuring elements of this project are

- ✖ A central role of AFEF for the animation of the cohort with the French leaders in the Hepatology field
- ✖ A project coordination and sponsoring by ANRS with a 20-year worldwide recognized experience and collaboration with INSERM for the logistics and data, and EFS for biological collections
- ✖ A supporting executive role of UMR-S1136, U1016 and SC10 with attested experience in supervising or conducting clinical research or large cohorts. Since February 2014, UMR-S1136 coordinates the Hepather Biological collection.
- ✖ A highly innovative partnerships with the pharmaceutical industry: innovation comes from the wide access to data and sustainable financing according to pre-defined contractual terms (see chapter 2)
- ✖ A large multidisciplinary governing board with a collective leadership involving ANRS, AFEF, INSERM, INVS, HAS, ANSM, DGS, EFS, representatives of the pharmaceutical industry, and patients associations. From February 2014, Hepather biological collection is stored at Cell&Co (Pont du Château).

Our collaborative model with the pharmaceutical industry is cutting-edge and challenging: we will offer the firms the support to perform their post-marketing regulatory phase IV studies using data collected in the cohort, according to a protocol validated by the governing board, in exchange of sustainable financial contribution.

2.2.2. Complementarity of the partners

To pursue its objectives and achieved its main goal Hepather will foster integration within partners using extensive and multilateral interactions that already exist among members. ANRS and INSERM have a longstanding experience in coordinating and sponsoring trial as well as in logistics, data collection and management, and biological collections. Altogether, these teams will be actively involved in the project by setting up and following the cohort.

Heads of the thematic axes and chairs of the executive committee are world leading experts in their respective fields and also coordinating ANRS working groups or ANRS and academic scientific committees and will have a permanent overview on research teams involved in viral hepatitis. We aim to foster multidisciplinary collaborations.

Patients will be recruited in the cohort by reference centers of hepatology also belonging to the network of ANRS centers. These centers already have a huge experience in collaborating together, using common data capture tools and biobank resources. ANRS has a 20-years experience in multidisciplinary approaches and networking involving specialists in biostatistics and epidemiology, virology, social sciences, pharmacology, genetic, metabolism, cancer, pathology, immunology, transplantation, leading to original clinical and pre-clinical research projects. The participation of internationally recognized leaders in hepatology will definitively establish a strong national and international position. The cohort will be a collective tool fed with projects from various stakeholders participating in the cohort or outside the original project.

AFEF will play a leading role in the animation of the cohort.

2.2.3. Dissemination and exploitation of results

2.2.3.1. The hepatitis B&C market perspectives

The hepatitis C market has a high commercial potential with numerous unmet needs. The HCV market is forecasted to grow to \$4.5 billion by 2017. As a consequence, the pipeline within companies is highly active with more than 70 products in development (phase I-III).

This market has attracted considerable attention from numerous companies with a strong presence in infectious diseases.

With a number of new drugs expected to reach the HCV market in the next 5–10 years and since it is expected that the next treatment will be the combination of more than three drugs, comparison between molecules and associations will be of primary importance for companies.

The hepatitis B market is expected to expand further with a peak of total hepatitis B sales at \$1.21 billion in 2014. Companies will need to have long term follow up in terms of occurrence of breakthrough, the proportion of patients achieving HBe and HBs seroconversion, adherence and safety issues. Another critical issue will be the assessment of different combination of antiviral treatments.

2.2.3.2. Academic/Institutions/Industry partnership

Having data on products on the market has been identified by health authorities as a priority. Such partnership will strengthen communication between private companies and authorities for achieving such goal. Associating both partners within the governing board should facilitate and **encourage** communication and collaboration in an open innovation transparent approach. This environment would be essential to promote high quality pharmacoepidemiological studies.

The project is closely aligned with the multiple trends that are changing the nature and environment of pharmacoepidemiological studies including transparency and independency promoted by the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP®), a project led by the European Medicines Agency.

2.2.3.3. Hepather: a unique opportunity for companies

Hepatitis being an area of active pharma and biotech innovation in a competitive world, a well-structured prospective cohort like Hepather will be a unique opportunity for manufacturers to have potential access to human material and data that have no equivalent in the world, comprising not only a large number of patients very well identified in the real life but also a large structured interdisciplinary network with core competences. The particularly long term follow-up (10 years) of the Hepatitis cohort and the quality of the data collected make the cohort and the biomarkers that can be identified through the cohort invaluable resources for industrial partners.

The following area of interest to pharma may include:

- ✖ validation of biomarkers to be used as surrogate end-points in clinical trials
- ✖ epidemiological data on natural history, target population ... required for the approval process
- ✖ post-marketing/pharmacoepidemiology studies about drug safety, adverse effects, benefits, and optimal use
- ✖ comparative effectiveness studies
- ✖ pharmacoeconomics, cost effectiveness studies

Particularly on an overloaded market with lots of competitors and combination, comparative effectiveness will be of primary importance. The capacity of Hepather to provide high quality, representative data with high statistical power and minimized biases is a major competitive advantage. Specifically:

1. Only a shared existing platform collecting global data will be able to offer the opportunity to assess different combinations of treatments.
2. With a number of new drugs expected to reach the HCV market in the next 5–10 years, it is expected the new products to be associated with a short life cycle. By having an established infrastructure collecting real time data, Hepather will drastically shorten the time needed for obtaining results.

To reinforce the interest in such an approach like Hepather, it must be mentioned that a similar model in HIV, the French Hospital Database on HIV Infection, already exists and collects clinical information on HIV-infected patients managed in HIV/AIDS centers. This platform allows answering to health authorities and industry needs in an efficient manner.

2.2.3.4. Industry Partnership model

In this context and to reach such a challenging role for a cohort, it appeared critical to associate companies as partners at the beginning of the project.

Companies will be key stakeholders in the governance. They will provide input and recommendations from an industry perspective and know how to ensure that Hepather design and development are relevant and effective for industry and fit with the industry needs.

A special attention will be paid on the fact that they will take part into scientific aspects without interfering with some issues as the decision to validate or not a project (for the access) or to agree with the adhesion of new members.

The investment in the building up of the cohort is excessively high. Associating companies at the inception of the project allows sharing risks and costs but also benefits. A multi private/public partnership model is well adapted and under construction.

Concentrate public and private efforts on a common infrastructure allows to:

- ✖ Reduce costs
- ✖ Pool competences
- ✖ Shorten the time needed for obtaining results (no need to set up new ad hoc studies)
- ✖ Enhance the quality of the studies conducted (design, sample size, minimized bias, network of interdisciplinary experts).
- ✖ Promote high recruitment rate (by stimulating investigators on one large ambitious project).

As contribution, private partners will pay significant annual fees. A minimal engagement of 3 years will be asked to companies in order to ensure the sustainability of the project.

In return they'll have special access rights and intellectual property and exploitation rights on results.

The contractual agreement will define the terms and conditions of the partnership on key outputs: access rights to the database, the biobank, the different rights on results issued from specific research projects and their exploitation.

External companies that does not bring any financial participation to the initial partnership will have the possibility to punctually submit a specific research project and may have an access (if the project is approved by the governance) but under less favourable conditions.

A pricing model for access will be proposed taken into account that special pricing will be applied to the use of the Hepather project for academic research.

Financial returns (financial contribution of initial partners, pricing revenues, royalties ...) will be dedicated to the maintenance and the future development of the cohort.

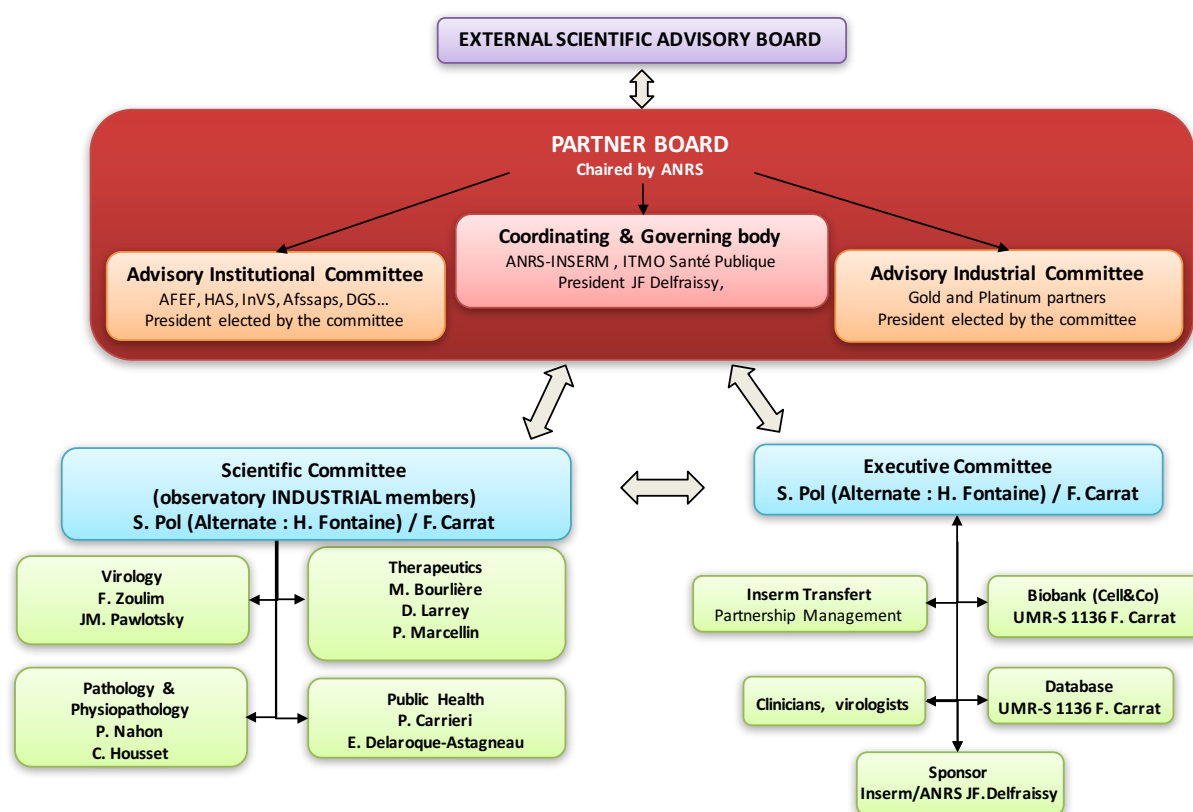
2.2.4. Role of Inserm Transfert

Inserm Transfert will be responsible for the building and follow up of the partnership and scientific valorisation of the data by external entities. Founded in 2000, Inserm Transfert SA is the private subsidiary of INSERM, dedicated to technology transfer. The company possesses extensive expertise in i) Intellectual Property management, ii) Technology Transfer iii) Exploitation of research results. Inserm Transfert team consists in more than 70 professional people within their respective competencies (science, business, intellectual property, legal, finance, project management) displaying dual academic and industry experience. Inserm Transfert manages European and International research projects, supports pre-clinical, clinical and epidemiological studies. Inserm Transfert has developed 2 core competences:

- ✖ cohort management
- ✖ cohort business development (IP, industrial partnerships).

In the context of Hepather Inserm Transfert will ensure a professional and proactive management of valorisation aspects.

2.2.5. Coordination modalities



The Independent Advisory Board (-IAB) is composed of a panel of independent scientific experts who will support and advise the governing board on specific scientific issues.

The Governing Board is the ultimate decision body for the project. The governing board, composed by Coordinating Institutions (INSERM, ANRS) will ensure a coherence of strategic aims, and a strategic direction of the project. These institutions will ensure a coordination between The Institutional and Academic Board (AFEF, HAS) and The Industrial Board. Each Board will be responsible for their respective competences.

The Scientific Committee chaired by Fabrice Carrat et Stanislas Pol (alternate Hélène Fontaine) will consist of active clinicians and scientists from different area as therapeutics, virology, pathology and public health and two patients' representatives. It will advise the governing board in terms of research priorities and scientific quality. The Scientific Committee members are:

- Voting members: Fabrice Carrat (co-président), Stanislas Pol (co-président), Hélène Fontaine (alternate co-présidente), Marc Bourlière, Patrizia Carrieri, Elisabeth Delarocque-Astagneau, Victor De

Ledinghen, Chantal Housset, Dominique Larrey, Patrick Marcellin, Jean-Michel Pawlotsky, Pierre Nahon, Fabien Zoulim, Patrice Cacoub, Jean Dubuisson, Philippe Mathurin, Georges Philippe Pageaux, Sophie Vaux, Linda Wittkop, Yazdan Yazdanpanah, Jean-Pierre Zarski, Jessica Zucman-Rossi, Ventzislava Petrov-Sanchez and Céline Dorival-Mouly

- Non-voting members : Marianne L'Hennaff, Michèle Sizorn, one member of ANRS Pharmacovigilance team, Mélanie Simony, one member of Inserm Transfert and one member of each pharmaceutical company partner.

The Executive Committee chaired by Fabrice Carrat and Stanislas Pol, will have a role in the building of the research in terms of recruitment effectiveness, safety of the cohort, data and samples collection follow-up and quality control, and scientific valorisation. It will consist by Fabrice Carrat, Stanislas Pol, Hélène Fontaine, UMR-S 1136 (project manager, statistician, biobank), ANRS (Head of basic, clinical and therapeutic Research on Viral Hepatitis office, Project manager, Administrator, Pharmacovigilance) and Inserm Transfert and eventually other investigators for the valorisation issues.

The Executive Committee will meet every month.

2.2.6. Access modalities

Accessibility of the database will be determined case by case by the executive committee in agreement with the scientific committee. The intellectual property and contractual issues will be managed by Inserm Transfert. Special attention will be paid on confidentiality, ethical issues and on the use of the biobank to yield the greatest scientific value to the community and avoid depletion of this finite resource.

The proposals will be examined by the executive committee. The committee will assist academic and private researchers with queries and will advise on data quality, study design and data analysis if necessary. The committee will ensure the coherence with other projects.

The executive committee will evaluate methodological aspects and scientific relevance based on reports from the scientific committee.

Independent external experts will provide advice on decisions relative to access rights, for example on issues related to the access on one industrial to data linked to the product of another industrial. It will prioritize projects.

In preparation for data sharing, much attention will be paid to the wording within subject consent documents.

The executive committee will establish policies to facilitate data sharing and to provide a mechanism for tracking publications related to and resulting from Hepather data. Moreover the executive committee will monitor contributions of the ancillary studies to the community and will require results to be incorporated into a resource database for use by other researchers.

The flexibility of web-based database will also facilitate the addition of new questionnaires for ancillary studies.

2.3. Study coordination

The ANRS-sponsored **coordinating data and methodology center** (DMC) of UMR-S 1136 headed by Pr Carrat will be involved in all logistics and monitoring activities. The DMC has experienced of conducting clinical trials or cohort involving a large number of clinical centers (larger than 100) and centralized collections of blood or tissue samples. A permanent operational staff will be specifically dedicated to the cohort project and will be composed of a project manager, a clinical research assistant coordinator, a biobank coordinator, a data manager, a statistician and a management assistant - all full time employments. The particular function of each staff member is described in the appendix.

An average 4 (during the accrual period) to 5 (during the second and third years of the project) visits per day are expected in each of the **32 clinical data centers**. Therefore, each of the 32 clinical data centers will be given a **full-time employment of clinical research assistant** which will be exclusively involved in the cohort to scheduling, data entry, and other logistic operations (see appendix for more details)

A fully **integrated information system** that includes all of the hardware and software applications required to allow direct electronic data capture will be developed according to specifications elaborated by a multidisciplinary working group. Accessibility to the information system should be permanent, reliable and highly secured. Detailed technical requirements and performance specifications are in preparation- we just present briefly the main lines:

- * Compliance to FDA CFR21 part 11 (revised April 2011) as regards procedures and controls designed to ensure the authenticity, integrity, and the confidentiality of electronic records - notably encryption of data combined with hashing of identity will be used as well as audit trails to independently record the date and time of operator entries and actions that create, modify, or delete electronic records
- * Permanent accessibility and real-time mirroring of the core data repository,

- ✖ Use of internationally developed information standard: data will be unpacked and transformed into, and validated against, a standards-based Health Level 7 (HL7) format - a standard being used for ensuring interoperability with other health-care information systems. This point is particularly crucial since it is intended to collect some baseline and follow-up patient data from existing hospital information system, using the XML transport format.
- ✖ Different types of end-users would allow to enter the information system. Apart from data-entry and monitoring interfaces, we aim to provide access to the patient with study information, access to her/his own data, possibility to send a request, or direct electronic data capture (e.g. of QoL data)
- ✖ Increased evolving capacities: the information system should be flexible enough to allow easy and timely implementation of electronic data capture of additional surveys or protocols. It is expected that a dedicated interface will allow the DMC to directly implement, distribute and manage e-case report forms.
- ✖ Validation and coding tools available through a user-friendly interface, such as access to MedDRA, WHODRUG, CIM-10
- ✖ Monitoring tools to allow management of the cohort. This management covers all aspects of monitoring (Investigator centers, Patients, SAEs, Deviations, Phone contacts), follow-up of centralized specimens as well as financial issues.

The project began using the **biobank ressources** of the study sponsor which involve the "Etablissement Français du Sang (EFS)" for storage and INSERM-Service Commun 10 for monitoring and management, and a tracking system interface (biothweb). The biobank assigned to SC10 INSERM (JP Aboulker - a short biography of JP Aboulker is annexed to this proposal.) includes full traceability of samples, the security of their conservation, quality control, ease and control their use, documentation of compliance with regulations and commitments to people involved in the studies promoted by the sponsor. Samples studies are sent regularly from the hospital laboratories to EFS, which record them in a computerized database and stored them in freezers at -80 ° C. Stored samples can be used and sent into expert laboratories at the request of executive committee following validated standard operating procedures. The circulation of blood samples from the clinical hospital centers transient storage, EFS and biology laboratories performing the tests and assays is supported by centralized logistics and information systems easily searchable by the DMC and the teams involved. A steering committee of the biobank, comprising officials and representatives of ANRS data and monitoring centre as well as clinical research department from the ANRS, meets regularly to align, develop and adopt the methods. The SC10 offers teams a "biobank Logistics Service" which provides a complete management of the circulation of their blood samples without interfering with their use, which is the sole responsibility of the scientific board of each hosted project. From basic information provided by the "corresponding biobank", the PES provides access to a rigorous and customized logistics using several tools:

- ✖ Standardized coded tags and pre-printed, "biobank order" to accompany the sample to the laboratory, "plan box" for the transient storage of samples in the local laboratory
- ✖ Relations with the specialized carrier: contract, transfer orders, checking services, settlement costs
- ✖ Real-time control parameter flow management
- ✖ Virtual access to classified samples in EFS through the biothweb interface and consultation in the computerized database (such consultations are possible through secure access on the internet)

This system has been set up since 2002, and in 2010, has been integrated into the **BIOBANQUES** consortium, a project supported by the call "investissement d'avenir 2010", which aims to integrate existing sample collections, resources, technologies, and expertise, to prepare for further extension and complementation with innovative components, properly embedded into European scientific, ethical, legal and societal frameworks.

In addition to the biobank coordinator located in the DMC, we anticipated that **15 to 20 technicians staff** would be necessary to manage baseline local collections and storage of biological specimens during the first two years - and **10 staff** would be necessary for follow-up collections (one staff for 3 centers) as well as 1 permanent additional staff resource in SC10 INSERM.

The project has received supportive agreement from BIOBANQUE (see letters of support annexed to this proposal).

The importance of the collection saturates this global system. Therefore since august 2013 a part of the collection is stored at CRB (Biological Ressources Center) of St Antoine Hospital, Paris. In addition, and after a call project publication by the sponsor, a new storage location of the biobank was selected: Cell and Co Society, ZAC de Champ Lamet, Rue de Chambussière 63430 Pont du Château – FRANCE and the biobank is coordinated by UMR-S 1136.

Since February 2014, Cell and Co stored a part of the collection and a new system was decided using:

- ✦ Coded tags and pre-printed with bar code
- ✦ 2D tubes
- ✦ Virtual access to classified samples: Biotraker

At term, all the collection will be stored at Cell and Co and will be tagged by bar code.

3 ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS

3.1. Pharmacovigilance

3.1.1. Definitions:

Adverse event any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.

Adverse reaction all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered.

Unexpected adverse reaction an adverse reaction, the nature, severity, or outcome of which is not consistent with the applicable information relative to the practised acts, and methods were used during the research or the products used for the research.

New fact is defined as any safety data that could modify significantly the evaluation of the benefit/risk ratio or to impact the conduction of the trial.

Serious adverse event (SAE) or serious adverse reaction(SAR): any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in:

- ✗ death,
- ✗ life-threatening,
- ✗ requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation,
- ✗ results in persistent or significant disability or incapacity,
- ✗ is a congenital anomaly or birth defect,
- ✗ is an important medical event that, when based upon appropriate medical judgment may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above in the definition for a serious adverse event. Examples of such events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment at an emergency room or at home, blood dyscrasias, convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.

“Life-threatening” means that the subject was at immediate risk of death at the time of the serious adverse event; it does not refer to a serious adverse event that hypothetically might have caused death if it were more severe.

Hospitalisations or prolongation of existing hospitalisations that are not considered as serious:

- ✗ hospitalisations for social or administrative reasons,
- ✗ pre-specified study hospitalisations for observation,
- ✗ elective or previously scheduled surgery or medical treatment ,
- ✗ out patient care.

3.1.2. Documentation and Reporting of Adverse Events

3.1.2.1. *Investigator*

All adverse events will be assessed by the investigator and documented regardless of the research and the apparent causality from use of the concomitant treatments. For each adverse event, the investigator will evaluate and report the date of onset and resolution, intensity, relationship with the research (that is with the procedure, the method, the act) and others treatments, action taken, and determination of “seriousness”. The adverse event should be reported in standard medical terminology. Whenever possible, the adverse event should be evaluated and reported as a diagnosis rather than as individual signs or symptoms (i.e. cough, rhinitis, and sneezing might be grouped together as upper respiratory infection). If a definitive diagnosis is not possible, the individual symptoms and signs should be recorded.

The intensity of an adverse event will be graded according to the protocol-defined toxicity criteria based on the ANRS “Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences”.

When the intensity of an adverse event changes over time for a reporting period (e.g., between visits), each change in intensity will be reported as a separate adverse event until the event resolves.

The serious adverse reactions or unexpected to be related to a drug taken by the participant will be declared by the investigator to the regional center of pharmacovigilance of the clinical site. The expectedness will be determined based on information contained in the reference document [for example the SmPC for an authorized drug].

3.1.2.2. Sponsor

The sponsor will immediately review the SAE and assess the relationship with the research and concomitant drugs, as well as the unexpected character of the serious adverse reactions. When the evaluations of the relatedness given by the sponsor and the investigator are different, both opinions are mentioned in the report to be declared to AFSSAPS as Competent Authority and in the Concerned Ethic Committee.

The sponsor has to declare to the AFSSAPS and to the Ethic committee:

- ✕ Immediately all the suspicions of unexpected serious adverse reactions arisen in the trial and any new fact at the latest within 7 calendar days;
- ✕ Periodically the Annual Safety Report.
- ✕

3.1.3. Serious Adverse Event Notification

Any serious adverse events, including death due to any cause, that occur during the study from signing of the informed consent. The SAE's must be reported immediately (within 24 hours) by using CRF paper form (ou eCRF), by email or by fax to the CTU Clinical TRIAL UNIT.

The CTU will send the SAE in one business day to:

ANRS
Service de vigilance des essais
pharmacovigilance@anrs.fr or by fax: 01 53 94 60 02

Any follow-up information collected on any initial report of a SAE must be reported by the investigator within one business day with a follow up written report.

An original of the submitted SAE form must be retained on file by the investigator and retain documentation of these submissions in the site study file.

All SAEs must be followed until resolution.

3.1.4. Other events to be reported

Pregnancy: All investigators should report a pregnancy to the sponsor:

The “pregnancy initial data record” form (including the obstetrician and the hospital names), must be reported immediately (within 24 hours) by using CRF paper form (ou eCRF), by email or by fax to the CTU Clinical TRIAL UNIT.

The CTU will send the SAE in one business day to:

ANRS
Service de vigilance des essais
pharmacovigilance@anrs.fr or by fax: 01 53 94 60 02

At delivery, the investigator in charge of the patient's follow-up will send to the sponsor a “pregnancy final data record” form.

NB: Every voluntary or therapeutic induced abortion, miscarriage must be declared in a “pregnancy final data record” form. If the patient was hospitalized, a serious adverse event should be reported.

New facts: In case of new interesting facts for the trial concerning the research or the products used for the study, likely to affect the patient's safety, the sponsor and the investigator will take appropriate safety measures. The sponsor will inform the competent authorities and the ethic committee about this new fact and the measures taken.

3.1.5. Annual Safety Report (ASR)

In addition to the expedited reporting, Sponsor should submit to Competent Authorities (CA) and Ethics Committees (EC) an Annual Safety Report.

The Sponsor submits ASR 60 days of the data lock point to regulatory authorities and local ethic committees.

3.2. Research monitoring

3.2.1. Scientific Committee

3.2.1.1. Composition

The Scientific Committee is composed of clinicians, virologists, Geneticists, Anatomopathologists, Methodologist, Statistician, Pharmacologist, Expert in Economy of health, Institutional representatives such as French Society of Hepatology (AFEF) Representatives of Patients' association, Representatives of the Methodology and Management Center, Representatives of pharmaceutical companies.

3.2.1.2. Mission and Frequency of meeting

The Scientific board has the mission of overseeing that the research is conducted properly, on a scientific, ethical, and logistical level, and notably, to respond to the sponsor in this regard.

- ✕ It regularly ensures that the research is going well and that the protocol is respected, notably with regard to the safety of the subjects,
- ✕ It provides information for all of the investigators and other research participants,
- ✕ It ensures scientific follow-up for the research: maintaining the pertinence of the research questions and the validity of the methods implemented to respond to these,
- ✕ It oversees the application of the rules for accessing research data, and communicating and publishing the results,
- ✕ It maintains a permanent link to the sponsor and investigators.
- ✕ It decides whether all pertinent modifications to the protocol are necessary in order to continue the trial, notably:
 - Measures to facilitate recruitment in the trial;
 - Amendments to the protocol before their submission to the Ethics Committee and/or AFSSAPS;
 - Decisions on whether to open or close sites participating in the trial.

The Scientific board will make decisions based on consensus and if necessary by vote.

After every meeting, a report of the minutes from the meeting is drawn up by the project manager in collaboration with the Scientific Committee Chairman, which is sent to the members of the Committee, those who were invited to the meeting, the ANRS manager of the Hepatitis Clinical Research Department, the Pharmacovigilance Unit of the ANRS.

The Scientific board meets before the opening of clinical sites and at least twice per year until the end of the research. An extraordinary meeting may, at any time, be convened at the discretion of the Scientific Committee Chairman, at the request of the sponsor, or at the request of one or more members.

3.2.2. Methodology and Management Center

The sponsor mandates the Methodology and Management Center located in the Unit 1136 INSERM in St Louis Hospital for the study management.

The project team of Unit 1136 INSERM in charge of the study:

- ✗ Performs study set up, the procedure of subjects' enrolment, study data collection and monitoring, the constitution and management of the data base and statistical analysis;
- ✗ Coordinates the functioning of the investigation centers (clinical units, virology laboratory, ...);
- ✗ Informs the Scientific Committee and the sponsor of the study progression;
- ✗ Organises the Scientific Committee meetings and general assembly of investigators;
- ✗ Actively participates in the communication and the publication of the results.

3.3. Ethical and regulatory considerations

3.3.1. Ethical considerations

This study is being conducted in conformity with the ethical principles resulting from the Declaration of Helsinki (59th General Assembly of the World Medical Association, Seoul, Korea, October 2008).

3.3.2. Information and consent

The consent of the person participating in the research must be signed before ANY clinical or PARACLINICAL EXAMS SPECIFIC TO THE STUDY are performed, and after the investigator has explained the objective, nature, constraints, and expected risks of the research. The information sheet and consent form will then be provided to the subject.

The patient will have a period to reflect before making a decision. Each subject must be informed that his/her participation is voluntary and that he/she will be free, without needing to justify himself/herself, to withdraw at any time without any consequences on the quality of the care that will continue to be provided to him/her by the doctor.

These provisions have been taken in conformity with article L. 1122-1 of the Public Health Code.

If the subject gives his/her consent to participate, the subject and the investigator will clearly write their first and last names and sign and date the consent form.

The different copies of the information and consent form are then divided as follows:

- ✗ The 1st copy of the consent form will be returned to the CRA in charge of monitoring, in a tamper-proof envelope, at the end of the enrolments or, at the latest, at the end of the research;
- ✗ The 2nd copy is kept by the investigating doctor, even in the event that the patient withdraws during the research, in a safe place not accessible to third parties, for a duration of 15 years after the end of the research;
- ✗ The 3rd copy of the signed consent form is given to the patient.

A copy of the consent form (on which the subject's identity has been blinded) is faxed to the Methodology and Management Center on the pre-enrolment day, accompanied by the pre-enrolment report (sheet in the investigator's file).

All amendments that modify patient treatment will be the subject of another information sheet and consent form, which will be collected in the same way as that cited above.

3.3.3. Data encoding

All the collected patient data will be strictly confidential and encoded in without mention of name or surname. Only mandated persons by the sponsor and involved in the trial management and Health Authorities, are able to access to medical dossiers of subjects, in order to check the accuracy of the collected data.

The subject numeration of ANRS trials is:

/_/_/_/_/	/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/_/
n° ANRS center	n° subject	letter code

In order to respect the confidentiality of subjects, each subject will be allocated a code with 7 characters (n°investigation center, n°subject admission by center according to the chronological admission, code 4 letters). Only the code of the subject will be reported in the CRF.

3.3.4. Protocol amendment

All substantial modifications to the protocol, i.e. those with a significant impact on all aspects of the research, notably on the protection of subjects, including with regard to their safety, the validity conditions of the research, and if applicable, the quality and safety of the investigational products, on the interpretation of scientific documents that support the course of the research or the procedures for conducting it, are the subject of a written amendment that will be submitted to the Scientific Committee of the study, the sponsor, then the Ethics Committee, and to the AFSSAPS (then to the Ethics Committee(s) and competent authority/i.e. according to national law).

After the positive opinion of the Ethics Committee and the authorization of the AFSSAPS (of the Ethics Committee(s) and competent authority/ies), the amendment is signed by the coordinating investigator and the sponsor, and similarly for the protocol version approved by the ethics committee(s) and the competent authority.

Non-substantial amendments, which do not modify the sense of the protocol, are sent to the Ethics Committee and to the competent authority for informational purposes.

All amendments to the protocol must be reported to all investigators participating in the study. The investigators will respect the content.

3.3.5. Insurance

ANRS, sponsor of this study, subscribed to a civil responsibility insurance contract to HDI-Gerling Industrie Versicherung AG according to l'article L1121-10 of the Public Health Code. A copy of the insurance certificate is inserted in appendix 5.

3.3.6. Archiving and storage of documents at the end of study

Research documents and data constitute essential documents which take part to the permanent file of the research. These documents are used to demonstrate that all the participants of the study respect the good clinical practices rules and applicable legislative and regulatory texts.

The following documents are under the investigator's responsibility during the regulatory duration of archiving:

- ✱ Within 15 years following the end of the study:
 - The protocol and potential amendments;
 - A paper version of eCRFs;
 - Essential documents of subjects who signed an informed consent form;
 - Any other documents or posts relatives to the study;
 - The original version of the informed consent forms signed by the subjects.

The following documents are under the Clinical Investigation Center (mandated by the sponsor) or the sponsor:

- ✱ Within 15 years following the end of the study:
 - The protocol and potential amendments;
 - A paper version of eCRFs;
 - Any other documents or posts relatives to the study.
- ✱ Within 30 years following the end of the study:
 - A copy of the informed consent forms signed by the subjects.

3.3.7. Monitoring and good clinical practice

The monitoring is performed by the Clinical Research Associate (CRA) of Methodology and Management Center mandated by the sponsor according to the applicable regulation and Good Clinical Practices recommendations. At any time, the principal investigator and the Clinical Investigational Center in charge of the trial may be contacted for any question to the protocol, to the conduct of the protocol, and procedures. The CRA mandated by ANRS supports the investigator in the conduct of the trial. A general meeting with at least one representative of each participant center takes place before the beginning of the research

The research is conducted according the protocol and Good Clinical Practices especially:

Informed consent forms must be dated and signed by the investigator and by the subject, prior to any evaluations required by the protocol.

Collected data in the CRF must be in compliance with the essential documents.

Data participants shall be collected according to confidentiality respect and professional secret.

The monitoring is performed on:

- ✕ 100% informed consent forms
- ✕ 5 to 10 % of base line data
- ✕ 5 to 10% of follow-up visits data

3.3.8. Audit – Inspection

An audit may be performed at any time by sponsor mandated and trial independent persons. The objective is to ensure research quality, results availability and compliance to the applicable law and regulation.

An inspection may be performed for the same objectives, by representatives of competent authorities.

3.4. Scientific communication

Any written or oral communication of the research must have first the approval of the principal investigator and the Scientific Committee, according to the contract between ANRS and the pharmaceutical firm partner, especially information procedures (time frame...) of transmission for information of abstracts and full-text.

Therefore, all the abstracts and full-text must be systematically sent to the sponsor, prior to any submission, for approval of compliance to publication rules, ANRS visibility, and for information to the pharmaceutical partner firm in the time frame defined in the contract.

The data analysis provided by the investigation centers is performed by the Methodology Management center. Therefore, a results report is submitted to the Scientific Committee for approval and is used for the preparation of one or several publication(s). The final version must receive the approval of the Scientific Committee.

Publication rules are as following:

- ✕ The acronym of the study (ANRS CO22 HEPATHER) must be mentioned in the study title and at the end of the authors list (“and the ANRS CO22 HEPATHER study group”).
- ✕ The publication of the main results shall mention the name of the sponsor, all the investigators which perform enrolment or follow-up of subjects in the research, the constitution of the Scientific Committee and the pharmaceutical partner firm.
- ✕ The Scientific Committee is the only one competent to decide to mention the name of any other person in publications relatives to the study, according to applicable rules or publication procedures of ANRS study/trial.

4 REFERENCES

1. Morris, K., *Tackling hepatitis C: a tale of two countries*. Lancet, 2011. 377(9773): p. 1227-8.
2. Meffre, C., et al., *Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors*. J Med Virol, 2010. 82(4): p. 546-55.
3. Afdhal, N.H., *The natural history of hepatitis C*. Semin Liver Dis, 2004. 24 Suppl 2: p. 3-8.
4. Lok, A.S., et al., *Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management*. Hepatology, 2007. 46(1): p. 254-65.
5. Heathcote, E.J., et al., *Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2011. 140(1): p. 132-43.
6. Chang, T.T., et al., *Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. Hepatology, 2010. 51(2): p. 422-30.
7. McHutchison, J.G., et al., *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. N Engl J Med, 2009. 361(6): p. 580-93.
8. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir for previously treated chronic HCV infection*. N Engl J Med, 2010. 362(14): p. 1292-303.
9. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. 364(13): p. 1195-206.
10. Bacon, B.R., et al., *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. 364(13): p. 1207-17.
11. Mallet, V., et al., *Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E*. Ann Intern Med, 2010. 153(2): p. 85-9.
12. Mauss, S., et al., *Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B*. J Hepatol, 2011.
13. Webster, D.P., et al., *Development of novel treatments for hepatitis C*. Lancet Infect Dis, 2009. 9(2): p. 108-17.
14. Weinstein, M.C. and J.A. Skinner, *Comparative effectiveness and health care spending--implications for reform*. N Engl J Med, 2010. 362(5): p. 460-5.
15. French, J.A. and J.D. England, *Invited article: comparative effectiveness research, evidence-based medicine, and the AAN*. Neurology, 2010. 75(6): p. 562-7.
16. Thomas, D.L., et al., *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. Nature, 2009. 461(7265): p. 798-801.
17. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. Nature, 2009. 461(7262): p. 399-401.
18. Maxmen, A., *Pharmacogenomics: playing the odds*. Nature, 2011. 474(7350): p. S9-10.
19. Schiff, E.R., et al., *Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. 9(3): p. 274-6.
20. Hezode, C., et al., *Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection*. N Engl J Med, 2009. 360(18): p. 1839-50.
21. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2009. 360(18): p. 1827-38.
22. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011. 364(25): p. 2405-16.
23. Zeuzem, S., et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. N Engl J Med, 2011. 364(25): p. 2417-28.
24. Kwo, P.Y., et al., *Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial*. Lancet, 2010. 376(9742): p. 705-16.
25. Thompson, A.J., et al., *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus*. Gastroenterology, 2010. 139(1): p. 120-9 e18.
26. Hernan, M.A., *With great data comes great responsibility: publishing comparative effectiveness research in epidemiology*. Epidemiology, 2011. 22(3): p. 290-1.
27. Robins, J.M., M.A. Hernan, and B. Brumback, *Marginal structural models and causal inference in epidemiology*. Epidemiology, 2000. 11(5): p. 550-60.
28. Robins, J.M., M.A. Hernan, and A. Rotnitzky, *Effect modification by time-varying covariates*. Am J Epidemiol, 2007. 166(9): p. 994-1002; discussion 1003-4.
29. European Association For The Study Of The Liver, *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B*. J Hepatol, 2009. 50(2): p. 227-42.
30. Zoulim, F. and S. Locarnini, *Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues*. Gastroenterology, 2009. 137(5): p. 1593-608 e1-2.
31. Patterson, S.J., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B*. Gut, 2011. 60(2): p. 247-54.
32. Solmone, M., et al., *Use of massively parallel ultradeep pyrosequencing to characterize the genetic diversity of hepatitis B virus in drug-resistant and drug-naïve patients and to detect minor variants in reverse transcriptase and hepatitis B S antigen*. J Virol, 2009. 83(4): p. 1718-26.
33. Durantel, D., et al., *A new strategy for studying in vitro the drug susceptibility of clinical isolates of human hepatitis B virus*. Hepatology, 2004. 40(4): p. 855-64.
34. Villet, S., et al., *In vitro characterization of viral fitness of therapy-resistant hepatitis B variants*. Gastroenterology, 2009. 136(1): p. 168-176 e2.
35. Pawlotsky, J.M., *Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus*. Hepatology, 2011. 53(5): p. 1742-51.
36. Rong, L., et al., *Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus*. Sci Transl Med, 2010. 2(30): p. 30ra32.
37. Werle-Lapostolle, B., et al., *Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy*. Gastroenterology, 2004. 126(7): p. 1750-8.

38. Guedj, J., H. Dahari, and A.S. Perelson, *Understanding the nature of early HCV RNA blips and the use of mathematical modeling of viral kinetics during IFN-based therapy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(29): p. E302; author reply E303.
39. Valenti, L., et al., *Patatin-Like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 791-9.
40. Calado, R.T., et al., *Constitutional telomerase mutations are genetic risk factors for cirrhosis*. Hepatology, 2011. 53(5): p. 1600-7.
41. Martinez, S.M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis*. Hepatology, 2011. 53(1): p. 325-35.
42. Castera, L., *Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. 25(2): p. 291-303.
43. Vergniol, J., et al., *Non-Invasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients with Chronic Hepatitis C*. Gastroenterology, 2011.
44. Jung, K.S., et al., *Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 885-94.
45. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2008. 371(9615): p. 838-51.
46. Kisseleva, T. and D.A. Brenner, *Anti-fibrogenic strategies and the regression of fibrosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. 25(2): p. 305-17.
47. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, *Liver cirrhosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. 25(2): p. 281-90.
48. Berzigotti, A., et al., *Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis*. Hepatology, 2011. 54(2): p. 555-561.
49. Nkontchou, G., et al., *Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis*. J Hepatol, 2010. 53(5): p. 827-33.
50. Sandler, N.G., et al., *Host Response to Translocated Microbial Products Predicts Outcomes of Patients with HBV or HCV infection*. Gastroenterology, 2011.
51. Bellot, P., et al., *Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis*. Hepatology, 2010. 52(6): p. 2044-52.
52. Chen, Y., et al., *Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis*. Hepatology, 2011. 54(2): p. 562-72.
53. Bonnel, A.R., C. Bunchorntavakul, and K.R. Reddy, *Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011.
54. Bonnel, A.R., C. Bunchorntavakul, and K.R. Reddy, *Infections in Patients with Cirrhosis: A Concise Review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011.
55. Garcia-Tsao, G., et al., *Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis*. Hepatology, 2010. 51(4): p. 1445-9.
56. Thabut, D., R. Moreau, and D. Lebrec, *Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis*. Hepatology, 2011. 53(2): p. 683-94.
57. Thursz, M. and A. Brown, *Can antiviral therapy of chronic hepatitis B prevent the development of hepatocellular carcinoma?* Gut, 2011. 60(8): p. 1025-6.
58. Papatheodoridis, G.V., et al., *Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study*. Gut, 2011. 60(8): p. 1109-1116.
59. Breuhahn, K., G. Gores, and P. Schirmacher, *Strategies for hepatocellular carcinoma therapy and diagnostics: lessons learned from high throughput and profiling approaches*. Hepatology, 2011. 53(6): p. 2112-21.
60. Abu Dayyeh, B.K., et al., *A Functional Polymorphism in the Epidermal Growth Factor Gene is Associated with Risk for Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2011.
61. Tanaka, H., et al., *Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C*. Br J Cancer, 2008. 98(3): p. 580-6.
62. Yang, J.D., I. Nakamura, and L.R. Roberts, *The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: Current status and therapeutic targets*. Semin Cancer Biol, 2011. 21(1): p. 35-43.
63. Nault, J.C. and J. Zucman-Rossi, *Building a bridge between obesity, inflammation and liver carcinogenesis*. J Hepatol, 2010.
64. Yu, M.C. and J.M. Yuan, *Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S72-8.
65. Chen, C.F., et al., *Changes in Serum Levels of HBV DNA and Alanine Aminotransferase Determine Risk for Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2011.
66. Pascarella, S. and F. Negro, *Hepatitis D virus: an update*. Liver Int, 2011. 31(1): p. 7-21.
67. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. 54(1): p. 173-84.
68. Keefe, E.B., *Risk score for development of HCC: ready for use in practice?* Lancet Oncol, 2011. 12(6): p. 517-8; discussion 518-9.
69. Yang, H.I., et al., *Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score*. Lancet Oncol, 2011. 12(6): p. 568-74.
70. Chen, J.D., et al., *Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death*. Gastroenterology, 2010.
71. Donadon, V., et al., *Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease*. Liver Int, 2010.
72. Lu, S.C., *Where are we in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma?* Hepatology, 2010. 51(3): p. 734-6.
73. Sanyal, A.J., *Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C*. Liver Int, 2011. 31 Suppl 1: p. 23-8.
74. Hosomura, N., et al., *HCV-related proteins activate Kupffer cells isolated from human liver tissues*. Dig Dis Sci, 2011. 56(4): p. 1057-64.
75. Garcia-Monzon, C., et al., *Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2011. 54(1): p. 142-52.

76. Franceschini, L., et al., *Reciprocal interference between insulin and interferon-alpha signaling in hepatic cells: A vicious circle of clinical significance?* Hepatology, 2011. 54(2): p. 484-94.
77. Milner, K.L., et al., *Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance.* Gastroenterology, 2010. 138(3): p. 932-41 e1-3.
78. Gupta, N.A., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway.* Hepatology, 2010. 51(5): p. 1584-92.
79. Perut, V., et al., *Access to care of patients with chronic hepatitis C virus infection in a university hospital: Is opioid dependence a limiting condition?* Drug Alcohol Depend, 2009. 104(1-2): p. 78-83.
80. Sogni, P., et al., *The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues.* Antivir Ther, 2011. (in press).
81. Ozkan, M., et al., *Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C.* Int J Psychiatry Med, 2006. 36(3): p. 283-97.

5 ANNEXE 1: CENTERS

N° ANRS	Nom usuel	Chef de Service Investigateurs principaux	Adresse	Téléphone, Fax
0031*	Toulouse	Pr Laurent Alric	Service de Médecine Interne Hôpital Purpan Place du Docteur Baylac 31059 Toulouse cedex	Tel : 05 61 77 95 51 Fax : 0561772230
0057	Suresnes	Dr David Zucman	Service de Médecine Interne Hôpital Foch 40, rue Worth BP 36 92 151 Suresnes cedex	Tel : 01 46 25 27 11 Fax : 01 42 04 32 62
0071*	Lyon	Pr Fabien Zoulim	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital de la Croix Rousse 103, grande rue de la Croix Rousse 69317 Lyon cedex 4	Tel : 0426109355 Fax : 04 72 41 31 40
0076	Nantes	Pr François Raffi	Service des Maladies Infectieuses Hôpital de l'Hôtel Dieu 1, place Alexis Ricordeau 44093 Nantes cedex 01	Tel: 02 40 08 31 10 Fax : 02 40 08 33 35
0077	La Roche sur Yon	Dr P. Perré	Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Départemental Les Oudairies 85925 La Roche sur Yon cedex 9	Tel : 02 51 44 64 95
0136	Angers	Pr Paul Cales	Service des Maladies du Foie et de l'Appareil Digestif Hôpital de l'Hôtel Dieu 4, rue Larrey 49933 Angers cedex 9	Tel : 0241353410 Fax : 02 41 35 41 19
0300*	Beaujon (Clichy)	Pr Tarik Asselah	Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon 100, boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy	Tel : 01 40 87 55 97 Fax : 01 47 37 05 33
0302*	Cochin (Paris)	Pr Stanislas Pol	Pôle d'Hépatogastroentérologie Hôpital Cochin 27, rue du Faubourg Saint Jacques 75679 Paris cedex 14	Tel : 01 58 41 29 88 Fax : 01 58 41 29 89
0304*	Bordeaux	Pr Victor de Ledinghen	Service d'Hépatogastro-entérologie et oncologie digestive Hôpital de Haut Lévéque 1, Avenue de Magellan 33 604 Pessac	Tel : 05 57 65 64 39 Fax : 05 57 65 64 45
0305	Marseille Saint Joseph	Dr Marc Bourlière	Service d'Hépatogastroentérologie Fondation Hôpital Saint Joseph 26, boulevard de Louvain 13285 Marseille cedex 8	Tel : 04 91 80 66 08 Fax : 04 91 90 69 12
0306	Nice	Pr Albert Tran	Service d'Hépatologie Hôpital de l'Archet Route de Saint Antoine de Ginestière 06202 Nice	Tel : 04 92 03 59 43 Fax : 04 92 03 62 24

0307*	Pitié-Salpêtrière (Paris)	Pr Olivier Rosmorduc Dr Dominique Thabut	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Pitié Salpêtrière 47-83, boulevard de l'hôpital 75651 Paris cedex 13	Tel : 01 42 16 10 02 Fax : 01 42 16 14 25
0308	Orléans	Dr Xavier Causse	Hépatogastroentérologie et Oncologie CHR - Hôpital de La Source 14, avenue de l'Hôpital - BP 86 709 75067 Orléans Cedex 2	Tel : 02 38 51 47 04 Fax : 02 38 51 46 94
0310	Jean Verdier (Bondy)	Pr Nathalie Ganne	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Jean Verdier Avenue du 14 Juillet 93140 Bondy cedex	Tel : 01 48 02 62 80 Fax : 01 48 02 62 02
0314	Reims	Pr. Guillaume Cadiot Pr Gérard Thieffin	Service Hépatogastro-entérologie et cancérologie digestive CHU de Reims – Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig 51 000 Reims cedex 8	Tel : 03 26 78 72 29 Fax : 03 26 78 40 61
0315	Rennes	Pr Pierre Brissot Pr Dominique Guyader	Service d'Hépatologie Hôpital Pontchaillou 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes cedex	Tel : 02 99 28 43 21 Fax : 02 99 28 41 12
0316	Strasbourg	Pr Michel Doffoel Dr François Habersetzer	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg cedex	Tel : 03 88 11 62 49 Fax : 03 88 11 54 72
0320*	Nancy	Pr Marc-André Bigard Pr Jean-Pierre Bronowicki	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital de Brabois 1, rue du Morvan 54511 Vandœuvre les Nancy cedex	Tel : 03 83 15 33 64 Fax : 03 83 15 36 33
0321*	Montpellier	Pr Dominique Larrey Dr Georges Philippe Pageaux	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Saint Eloi 80, avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier cedex 5	Tel : 04 67 33 70 61 Fax : 04 67 33 02 57
0322	Toulouse	Dr Sophie Métivier	Service de Gastro-entérologie – Hépatologie Hôpital Purpan Place du Docteur Baylac 31059 Toulouse cedex	Tel : 05 61 77 77 44 Fax : 05 61 77 22 30
0323*	Grenoble	Pr Vincent Leroy	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Albert Michallon BP 217 38043 Grenoble cedex 09	Tel : 04 76 76 54 50 Fax : 04 76 76 51 79
0326	Rouen	Pr Eric Lerebours Dr Ghassan Riachi	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Charles Nicolle 1, rue de Germont 76031 Rouen cedex	Tel : 02 32 88 81 01 Fax : 02 35 15 16 23
0327*	Henri Mondor (Créteil)	Dr Ariane Mallat Dr Christophe Hezode	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Henri Mondor 51, avenue Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil cedex	Tel : 01 49 81 23 67 Fax : 01 49 81 23 52

0328	Tenon -Paris	Dr Jean-Didier Grangé	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Tenon 4, rue de la Chine 75 970 Paris cedex 20	Tel : 01 56 01 64 04 Fax : 01 56 01 70 09
0329	Saint Antoine (Paris)	Pr Olivier Chazouillères	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Saint Antoine 184, rue du Faubourg Saint Antoine 75571 Paris cedex 12	Tel : 01 42 49 49 49 / 01 42 49 60 67 Fax : 01 42 49 46 84 / 01 49 28 23 77
0333*	Paul Brousse (Villejuif)	Pr Denis Castaing Pr Didier Samuel	Centre Hépatobiliaire Hôpital Paul Brousse 12-14, avenue Paul Vaillant-Couturier 94804 Villejuif cedex	Tel : 01 45 59 34 03 Fax : 01 45 59 38 57
0334	Clermont- Ferrand	Pr Gilles Bommelaer Pr Armand Abergel	Pôle Digestif Hépatobiliaire Hôpital d'Estaing 1 place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand cedex 1	Tel : 04 73 75 07 50 / 04 73 75 05 04 Fax : 04 73 75 07 61
0335	Besançon	Pr Vincent Di Martino	Service d'Hépatologie Hôpital Jean Minjoz 3, boulevard Fleming 25030 Besancon cedex	Tel : 03 81 66 84 96 Fax : 03 81 66 84 17
0336	Metz	Dr Eric Kull Dr Claire Geist	Hépatogastro-entérologie - Médecine B CHR de Metz/Thionville Hôpital de Mercy Allée du Château CS 45001 57085 Metz Cedex 3	Tel : 03 87 55 33 50 Fax : 03 87 55 77 64
0337	Le Mans	Dr Christophe Pilette	Service d'Hépatogastroentérologie Centre Hospitalier du Mans 194, avenue Rubillard 72 037 Le Mans Cedex 9	Tel : 02 43 43 43 43 poste 37324
0342	Créteil	Dr Hervé Hagège Dr Isabelle Rosa- Hézode	Service d'Hépatogastroentérologie Centre Hospitalier Intercommunal 40, avenue de Verdun 94010 Créteil cedex	Tel. : 01 45 17 54 90 Fax : 01 45 17 54 76
0353	Limoges	Pr Denis Sautereau Dr Véronique Loustaud- Ratti	Service d'Hépatogastro-entérologie et nutrition Hôpital Dupuytren 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex 1	Tel : 05 55 05 66 84 Fax : 05 55 05 67 67
0357	Poitiers	Pr Christine Silvain	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital de la Milétrie 2, rue de Milétrie BP 577 86 021 Poitiers cedex	Tel : 05 49 44 60 36
0358	Lille	Pr Antoine Cortot Pr Philippe Mathurin	Service des Maladies de l'Appareil Digestif Hôpital Claude Huriez 1, place de Verdun 59037 Lille cedex	Tel. : 03 20 44 53 43 Fax : 03 20 44 55 64
0359	Dijon	Dr Anne Minello	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital du Bocage 10 bis, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21079 Dijon cedex	Tel. : 03 80 29 37 50 Fax : 03 80 29 37 22
0360	Avicenne (Bobigny)	Pr Dominique Roulot	Unité d'Hépatologie Hôpital Avicenne 125, rue de Stalingrad	Tel : 01 48 95 53 73 Fax : 01 48 95 54 50

			93 009 Bobigny	
0361	Tours	Dr Louis D'Alteroche	Hépatogastroentérologie CHRU de Tours Hôpital Trousseau 37044 Tours Cedex 9	Tel : 02 47 47 59 65 Fax : 02 47 47 84 28
0363	Saint Laurent du Var	Dr Denis Ouzan	Service d'Hépatogastroentérologie Institut Arnault Tzank Avenue du Docteur Maurice Donat 06 721 Saint Laurent du Var	Tel : 04 92 27 33 33 Fax : 04 92 27 37 22
0367	Montsouris (Paris)	Dr Frédéric Mal Dr Christos Christidis	Service de Pathologie digestive Institut Mutualiste Montsouris 42, boulevard Jourdan 75 014 Paris	Tel : 01 56 61 63 23 Fax : 01 56 61 63 23
0368	Nantes	Pr Stanislas Bruley des Varannes Dr Jérôme Gournay	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital de l'Hôtel Dieu 1, place Alexis Ricordeau 44093 Nantes cedex 01	Tel. : 02 40 08 31 52 Fax : 02 40 08 31 54
0379	Marseille	Pr Bernard Dr Isabelle Portal	Service d'Hépatogastroentérologie CHU Timone 264 rue Saint Pierre 13385 Marseille cedex 05	Tel : 04 91 38 36 96 Fax : 04 91 38 36 92
0382	Lyon HEH	Pr Thierry Ponchon Dr Jérôme Dumortier	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Edouard Herriot 5, place d'Arsonval 69 437 Lyon cedex 3	Tel : 04 72 11 01 09
0383	Pays d'Aix	Dr Magali Picon-Coste	Service Gastroentérologie et hépatologie CH du Pays d'Aix Avenue des Tamaris 13 616 Aix en Provence cedex 1	Tel : 04 42 33 50 64 Fax : 04 42 33 90 59
0384	Amiens	Pr Eric Nguyen-Khac	Service d'Hépatogastroentérologie CHU Amiens Nord Place Victor Pauchet 80 054 Amiens cedex 1	Tel : 03 22 66 79 60 Fax : 03 22 66 89 47
0387	Caen	Pr Thông Dao	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital de la Côte de Nacre 1, avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen cedex	Tel. : 02 31 06 52 51 Fax : 02 31 06 54 32
0412	Pointe à Pitre	Dr Eric Saillard	Service Hépatogastroentérologie CHU de Pointe à Pitre Les Abymes BP 465 97179 Pointe à Pitre cedex	Tel. : 05 90 89 14 45 Fax : 05 90 89 13 45
0434	Strasbourg Haute-pierre	Dr Camille Besch	Service de Chirurgie Hépatique, Endocrinienne et Transplantation Hôpital de Haute-pierre Avenue de Molière 67 098 Strasbourg cedex	Tel : 03 88 12 72 84

0902	Bruxelles	Pr Christophe Moreno	Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Erasme Route de Lennik 808 1070 Bruxelles Belgique	Tel : 0032(0) 555 83 82
1012	Toulouse (Rangueil)	Pr Nassim Kamar	Service de Néphrologie, HTA, Dialyse, Transplantation Hôpital Rangueil 1, avenue du Pr Jean Poulhès TSA 50032 31 059 Toulouse cedex	Tel : 05 61 32 34 12

6 ANNEXE 2: ANCILLARY PROJET 1: FRENCH NATIONAL SURVEILLANCE OF HCV RESISTANCE TO DAAS

Project coordinated by Stéphane Chevaliez et Jean-Michel Pawlotsky

6.1. Research Program

6.1.1. Rational of the project

Several novel therapeutic options are available for the treatment of chronic hepatitis C. France has a unique position in this setting. Indeed, France is the only country so far with an organized early access program for the prescription of new DAAs including sofosbuvir (a nucleotide analogue inhibitor of the HCV polymerase), simeprevir (a second-wave, first-generation protease inhibitor) and daclatasvir (an NS5A inhibitor). In phase 3 clinical studies, the rates of sustained virological response after 12 to 48 weeks of treatment according to the regimens were generally high (>80%). However, the majority of patients who did not achieve a cure of infection harbored viral variants bearing amino acid substitutions capable of conferring decreased susceptibility to one or several of the administered drugs.

6.1.2. Summary of the project

Patients chronically infected with HCV infection are now eligible to an antiviral treatment based on interferon-free or interferon-containing DAA-based regimens according to the availability of drugs. In France, three potent DAAs (sofosbuvir, simeprevir and daclatasvir) can now be used in specific patient groups for the treatment of patients chronically infected with HCV. Two of them were just approved by the EMA, the third one will be in the fall. Other regimens such as the combination of sofosbuvir and ledipasvir or the combination of ritonavir-boosted ABT-450, ombitasvir and dasabuvir may also soon join the early access program before approval at the end of 2014. Currently, these therapies are accessible only for patients with advanced liver disease with a METAVIR score of F3-F4 or with extra-hepatic manifestations who have no other therapeutic options available. New antiviral treatments are also recommended in patients who are in the waiting list for OLT or in transplanted patients with a severe recurrence of HCV infection.

The rates of sustained virological response (SVR) in treatment-naïve patients as well as in patients previously exposed to pegylated interferon and ribavirin with or without protease inhibitors (boceprevir or telaprevir) were generally high (70%-100%). In interferon-free regimens, the fibrosis score is no longer a negative predictive factor of response. Most treatment failures with these regimens were post-treatment relapses, whereas a few patients experienced on-treatment breakthroughs. The role of HCV resistance in treatment failure is probably important but remains to be evaluated.

The prevalence of HCV resistance to DAAs in patients who were enrolled in the phase 2/3 clinical studies and failed to achieve an SVR was variable according to the treatment regimen received. For sofosbuvir, only 8.1% (263/3254) of patients included in the phase 3 studies experienced a relapse. Less than 0.1% of patients experienced a virological breakthrough on treatment; 15.7% (197/1254) of HCV genotype 1-infected patients failed to achieve an SVR after a simeprevir-containing regimen. For daclatasvir, the rate of patients who experienced a virological failure was low when daclatasvir was used in combination with sofosbuvir, but much higher when daclatasvir was used in combination with pegylated interferon and ribavirin (0.5% and 41.6%, respectively). Resistance-associated polymorphisms detected by population sequencing or ultra-deep pyrosequencing were present in most of the patients who did not achieve an SVR.

The present project consists in setting-up an observatory of HCV resistance to DAAs in the real-life setting in patients treated with DAA-containing regimens (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir or other DAAs in development) who failed to achieve an SVR, including patients with a virological failure (breakthrough or relapse) or patients who experience early drug discontinuation for any reason (adherence, side effects, etc).

The biological specimens will be collected in all treated patients at baseline within the framework of the HEPATHER cohort. Additional samples will be collected at the time of virological failure and at several subsequent time points. The dynamic of resistance profiles will be characterized in each patient. This work will allow us to measure the incidence of HCV resistance in a large cohort of patients treated with the new DAAs, characterize the resistance patterns with the different regimens used and study the evolution of treatment-emergent resistant variants over time. It will provide a basis for retreatment clinical trials.

6.2. Methodology

This is multicenter observational study with a collection of clinical, virological and therapeutic data; additionally, biological specimens will be collected at the time of virological failure and at different time points thereafter, including W4, W12, W24 and W48 post-treatment and yearly thereafter (biobank).

The study will have 2 parts, including a retrospective part including patients who were already treated and a prospective part with newly enrolled patients. The duration of the study will be 3 years .

Population: All patients treated with DAA containing-regimens (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir and other DAAs currently in development) who do not achieve an SVR after treatment with at least one HCV DAA.

Up to 2,000 subjects will be included (this is an estimation if we consider that roughly 20% of patients will fail to cure infection)

Main objective: To measure the incidence of HCV resistance to DAAs and characterize the resistance profiles in patients enrolled in the Hepather cohort who failed to achieve an SVR on a DAA-containing regimen, including patients with a virological failure (breakthrough on treatment or relapse after treatment) or patients who experience early drug discontinuation for any reason (adherence, side effects, etc...)-

Secondary objectives:

- (1) To study the persistence of resistant viral variants over time after treatment cessation;
- (2) To characterize the dynamics of HCV resistance to DAAs;
- (3) To develop antiviral strategies for retreatment of patients with a virological failure

Main criteria of evaluation:

Incidence of HCV resistance

Description of HCV resistance patterns

Secondary criterias of evaluation:

Long-term dynamics of resistant HCV variants post-treatment

Full-length HCV sequence analysis by means of ultra-deep pyrosequencing

6.3. Biological simple/Analyses

This study needs new biological simples: 10 mL of blood samples collected at treatment failure and subsequently (W4, W12, W24, week 48 and yearly post treatment cessation) for serum collection.

A new consent will be signed by patients to participate.

The biological specimens will be regularly extracted from the centralized biobank Cell&Co according to the number of patients with treatment failure.

For each clinical specimen:

- Determination of the genotypic profiles by population sequencing of different regions of the viral genome (NS3, NS5A and NS5B according to the drugs received) with standardized protocols
- Determination of the HCV RNA level by real-time PCR assays



Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

LETTRÉ D'INFORMATION AU PATIENT

Observatoire National de la Résistance du Virus de l'Hépatite C aux nouveaux traitements antiviraux dans le cadre de la cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous allez débuter un traitement antiviral comportant de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un antiviral direct (anti-protéase, anti-polymérase ou anti-NS5A) ou une association d'antiviraux directs sans interféron, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et vous avez accepté de participer à la cohorte ANRS CO22 HEPATHER visant à améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C, dont notamment les facteurs d'échec des thérapies citées. A ce titre, en raison de l'échec de ce traitement, et de celle que soit la cause, votre médecin vous propose maintenant de participer à un observatoire dont les objectifs sont :

- 1) de mesurer l'incidence de la résistance du virus aux antiviraux directs ;
- 2) de caractériser les profils de résistance génotypique des virus circulants au moment de l'échec et après celui-ci. Pour cela, des données cliniques et biologiques seront recueillies ; et des prélèvements sanguins supplémentaires seront également effectués en vue d'examens virologiques.

Les responsables scientifiques de cet observatoire sont M. Stéphane Chevaliez et Pr Jean-Michel Pawlotsky (Hôpital H. Mondor, Créteil).

Le médecin responsable de cette étude est :

Le Docteur :(nom de l'investigateur)

Téléphone :

Ci-après dénommer « votre médecin ».

Afin de vous permettre de prendre une décision concernant votre souhait ou non de participer à cette recherche, il est important que vous preniez connaissance de sa nature et de ses objectifs.

Merci de prendre le temps de lire attentivement les informations suivantes et d'en discuter avec vos amis, proches, membres de votre famille, membres d'association ou votre médecin. N'hésitez pas à poser des questions si certains points ne sont pas clairs ou si vous souhaitez des informations supplémentaires.

Nature et objectif de l'étude

Des études récentes ont montré que les antiviraux directs administrés en association ou en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine augmentaient significativement les chances de guérison par rapport à un traitement par peginterféron et ribavirine ou peginterféron, ribavirine et une antiprotéase de première génération (boceprevir ou telaprevir) chez les patients naïfs ou en échec d'un premier traitement. Cependant, chez une minorité de patients, il a pu être observé une résistance à un ou plusieurs antiviraux directs responsable d'échec thérapeutique. L'évaluation de l'incidence de la résistance et la compréhension des mécanismes qui conduisent le virus à résister sont primordiales pour éviter dans le futur que cet événement ne se produise et pour le développement de nouvelles générations de médicaments moins susceptibles d'induire un échappement virologique.

Consentement signé en trois exemplaires originaux : un exemplaire qui sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.



Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Pour répondre à ces questions, Inserm-ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) met en place cet observatoire qui recueillera les informations cliniques et biologiques des patients traités par un ou plusieurs antiviraux directs, associés ou non à l'interféron pégylé et la ribavirine au moment de l'échec et après l'échec.

Votre consentement est entièrement libre et volontaire. Votre décision de participer à l'étude ou non n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des éventuels soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Si vous acceptez de participer à cet observatoire après avoir lu toutes ces informations et discuté de tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document. Vous resterez libre de retirer votre consentement et d'interrompre votre participation à n'importe quel moment sans que cela ait une quelconque conséquence sur vous-même ou votre éventuel suivi médical.

Ce document a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Île de France III le 07/04/2015.

Modalités de l'étude

Si vous participez à l'observatoire, deux tubes de sang (10 mL) seront prélevés lors des visites prévues en soin courant en cas d'arrêt de traitements et dans le cadre de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER (décrites dans le tableau ci-dessous). Ces tubes seront ensuite congelés pour constituer une collection de produits sanguins qui permettra de faire des études scientifiques ultérieures. Les analyses virologiques seront effectuées, en plus des échantillons biologiques issus de ces visites, sur un échantillon prélevé à la visite d'inclusion (J0) dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ces analyses permettront d'évaluer la dynamique des populations de virus résistantes aux antiviraux directs (anti-protéase, anti-polymerase, anti-NS5A).

Description des visites

Lors de l'arrêt de votre traitement, et ce quelle que soit la raison, les prélèvements sanguins décrits dans le tableau ci-dessous seront collectés. Il n'y aura pas de visites supplémentaires dans cet observatoire. Les prélèvements éventuels, réalisés avant la confirmation de l'échec de traitements et en amont de la signature de ce consentement, seront récupérés de façon rétrospective, c'est-à-dire en utilisant les prélèvements effectués dans le cadre de votre suivi habituel et conservés dans le laboratoire biologique rattaché au centre clinique où vous êtes suivi.

Visite Le jour J0 correspond à la fin du traitement	J0 (Fin/Arrêt de traitement)	S4 (post- traitement)	S8 (post- traitement)	S12 (post- traitement)	S16 (post- traitement)	S24 (post- traitement)	S48* (post- traitement)
Prélèvements non prévus dans la cohorte HEPATHER	x ¹	x	x ²	x	x ³	x	x
Volume (sang)	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

1 : ce prélèvement sera collecté uniquement de façon rétrospective

2 : ce prélèvement ne concerne que les patients diagnostiqués en échec 4 semaines après l'arrêt du traitement

3 : ce prélèvement ne concerne que les patients diagnostiqués en échec 12 semaines après l'arrêt du traitement

Consentement signé en trois exemplaires originaux : un exemplaire qui sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.



Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

*si patient non retraité, prélèvements annuels jusqu'au retraitement

Bénéfices attendus

Vous contribuez à un effort de recherche qui permettra d'améliorer les connaissances des médecins sur les facteurs qui pourraient avoir une influence sur la réponse au traitement de l'hépatite C par les antiviraux directs administrés en combinaison ou administré avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

Les résultats de l'analyse resteront à visée de recherche et leur exploitation n'aura aucun impact sur votre prise en charge. Vous pourrez avoir accès aux résultats globaux de l'étude mais non aux résultats vous concernant à titre individuel. Vous ne recevrez aucun bénéfice particulier, financier ou autre en participant à cette recherche.

Confidentialité

Vos données seront analysées de manière totalement codées sans mention de votre nom ni de votre prénom. Certaines analyses statistiques pourront être effectuées sur vos données.

Vos échantillons sanguins seront analysés avec les informations collectées dans le cadre de l'observatoire, aucune information vous concernant ne sera donnée au(x) laboratoire(s) effectuant les analyses.

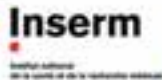
Une sécurité stricte sera donc mise en place pour s'assurer que vos résultats soient gardés manière codée. Ils ne seront analysés qu'avec ceux d'autres patients et non de manière individuelle. De ce fait, il est important que vous compreniez que les résultats de votre prélèvement ne seront communiqués ni à vous ni à votre médecin.

Les résultats de l'analyse pourront être utilisés dans le rapport d'étude transmis aux diverses autorités de santé internationales, pour des présentations scientifiques ou pour des publications. Mais jamais votre nom ne pourra apparaître.

Participation et responsabilités du patient.

Votre participation à cette étude doit être volontaire. Vous pouvez la refuser ou après, effectuer une demande écrite à l'ANRS pour demander la destruction de l'échantillon sanguin destiné à cette recherche. Une attestation de destruction sera alors fournie en retour.

Consentement signé en trois exemplaires originaux : un exemplaire qui sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.



Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Observatoire National de la Résistance du Virus de l'Hépatite C aux nouveaux traitements antiviraux dans le cadre de la cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

De M (nom et prénom du patient)

Le docteur m'a proposé de participer à l'essai cité en titre, qui a reçu un avis favorable du Comité de Protection des personnes (CPP Ile de France le 07/04/2015).

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne changera pas nos relations pour mon éventuel suivi médical. J'ai reçu et bien compris les informations contenues dans ce document. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions nécessaires à mon information.

J'accepte librement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la « notice d'information au patient » de ce document.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans préjudice ou perte de bénéfice. J'en informerai alors le médecin-investigateur.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche complémentaire comportant des données génétiques, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.

J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 8 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et libertés (art.39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin.

J'ai bien noté que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix et que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la notice d'information.

Ces données qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES.

Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin.

J'accepte que les échantillons soient conservés pendant 20 années pour des études ultérieures sur le VHC, en fonction de l'avancement des connaissances.

☐ OUI

☐ NON

Signature du patient Date de la signature : ____/____/____

Je, soussigné, ai entièrement expliqué à ce patient les informations utiles concernant cette étude et lui ai remis un exemplaire de ce formulaire de consentement daté et signé.

Signature de l'investigateur Date de la signature : ____/____/____

Consentement signé en trois exemplaires originaux : un exemplaire qui sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.

7 ANNEXE 3 : ETUDE ANCILLAIRE 2: ETUDE DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES D'UNE TUMEUR PRIMITIVE DU FOIE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE OU CHOLANGIOCARCINOME (CHC/CC) CHEZ DES PATIENTS ERADIQUES DU VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) ET CHEZ DES PATIENTS CONTROLES POUR LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)

Résumé de l'étude :

Investigateur coordonnateur	Pr Jean Charles Duclos-Vallée, Hôpital Paul Brousse
Co-Investigateur Coordonnateur	Pr. Pierre Nahon, Hôpital Jean Verdier
Responsable scientifique	Pr Fabrice Carrat, Institut Pierre Louis – INSERM UMR-S 1136
Nombre de sujets prévus	370
Population concernée	Patient présentant une tumeur primitive du foie (carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC/CC) au cours de son suivi dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER et/ou ANRS CO12 CirVir et le diagnostic sera affirmé selon les critères EASL-AASLD ou histologique et validé en RCP spécialisé
Calendrier de la recherche	Durée de la Période d'inclusion : 3 ans Durée de participation des patients : 2 ans Durée totale de la recherche : 5 ans
Critères d'inclusion	Concernant les patients infectés par le VHC - Patient ayant une hépatopathie chronique C cirrhotique ou non - Patient chez qui le diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/ CC) a été porté au cours du suivi dans la cohorte HEPATHER et/ou CirVir Concernant les patients infectés par le VHB - Patient présentant une hépatopathie virale B cirrhotique ou non avec réplication virale contrôlée sous analogues nucléosi(tid)iques et - Patient chez qui le diagnostic de la tumeur primitive (CHC/CC) a été porté au cours du suivi dans la cohorte HEPATHER et/ou CirVir Le diagnostic de la tumeur primitive du foie a été affirmé selon les critères EASL-AASLD ou histologique et validé en RCP spécialisée
Critères de non inclusion	Patient avec antécédent de CHC ou CC (cholangiocarcinome) avant l'inclusion dans la cohorte HEPATHER
Objectifs principaux	1- Patients infectés par le VHC (VHC+) : comparaison des phénotypes (caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques) au moment du diagnostic de CHC/CC entre les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) et ceux ayant une réplication virale VHC persistante 2- Patients infectés par le VHB (VHB+) : étude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques au moment du diagnostic de CHC chez les patients ayant une réplication virale VHB contrôlée depuis au moins un an

	3- Etude du pronostic du CHC ou CC et de ses déterminants : étude du pronostic du CHC ou CC (survie globale, survie avec et sans récurrence en cas de traitement curatif, survie sans progression et temps de progression pour les patients sous traitement palliatif) chez les patients ayant ou non : une cirrhose C, une cirrhose B et une cirrhose virale B/C
Objectifs secondaires	1- Etude du niveau de contrôle de l'infection virale VHB au moment du diagnostic du CHC ou CC: statut AgHBs, AgHBe, titre de l'AgHBs, durée d'indélectabilité de la charge virale, quantification de l'ADNccc intrahépatique en cas d'analyse histologique 2- Constitution d'une bibliothèque séquentielle dédiée (sérum, plasma, ADN, tissus) permettant la mise en place de projets ancillaires

Contacts:**Coordonnateur : Pr Jean-Charles Duclos-Vallée**

Centre Hépatobiliaire, DHU Hepatinov - Hôpital Paul Brousse, 12, av Paul Vaillant-Couturier 94804 Villejuif Cedex
Tél. : 01 45 59 32 55 ; Courriel : jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr

Co-coordonnateur : Pr Pierre Nahon

Service d'hépatologie – Hôpital Jean Verdier, avenue du 14 juillet 93140 Bondy
Tél : 01 45 59 34 33 ; Courriel : pierre.nahon@aphp.fr

Responsable scientifique : Pr Fabrice Carrat

Institut Pierre Louis - INSERM UMR-S 1136 - Faculté de Médecine Saint Antoine, 27, rue de Chaligny
75571 Paris cedex 12 ; Courriel : fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr

Chef de Projet : Sonia Tamazirt

Centre Hépatobiliaire – 2ème étage, Hôpital Paul Brousse, 12, av Paul Vaillant-Couturier 94804 Villejuif Cedex
Tél : 01 45 59 67 78 ; Fax : 01 45 59 67 91 ; Courriel : sonia.tamazirt@aphp.fr

Coordination réglementaire : Carole Cagnot

ANRS - 101, rue de Tolbiac – 75013 Paris
Tel : 01 53 94 80 60 ; Courriel : carole.cagnot@anrs.fr

Services impliqués pour les analyses spécifiques au protocole

- Hôpital Paul-Brousse – *Service de Radiologie*
12-14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94804 Villejuif
Personne référente: Pr Maïté LEWIN
Tél: 01 45 59 35 37 - Mail: maite.lewin@aphp.fr
- Hôpital Jean Verdier – *Service de Radiologie*
Avenue du 14 juillet, 93143 Bondy Cedex
Personne référente: Pr Olivier SEROR
Tél: 01 48 02 60 62 - Mail: olivier.seror@aphp.fr
- Hôpital Paul-Brousse - *Service d'anatomopathologie*
12-14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94804 Villejuif
Personne référente: Pr Catherine GUETTIER
Tél: 01 15 59 33 21 - Mail: catherine.guettier@aphp.fr
- Hôpital Jean Verdier - *Service d'anatomopathologie*
Avenue du 14 juillet, 93143 Bondy Cedex
Personne référente: Pr Marianne ZIOL
Tél: 01 48 02 66 71 - Mail: marianne.ziol@aphp.fr
- Hôpital Paul-Brousse - *Service de virologie*
12-14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94804 Villejuif
Personne référente: Pr Anne-Marie ROQUE-AFONSO
Tél: 01 45 59 69 56 - Mail: anne-marie.roque@aphp.fr

7.1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire, ou hépatocarcinome, représente 90 % des cancers primitifs du foie. Il tient son nom des cellules du foie à partir desquelles il se développe, les hépatocytes. Le plus souvent le carcinome hépatocellulaire apparaît sur un foie endommagé par une maladie. Il peut également arriver que le carcinome se développe chez une personne ayant un foie normal.

Le cholangiocarcinome intrahépatique est la deuxième tumeur hépatique et représente 3% des tumeurs digestives. L'incidence du cholangiocarcinome intrahépatique est en augmentation. Cette augmentation est très vraisemblablement en relation avec les modifications épidémiologiques de certains facteurs de risque tels que les hépatites virales B et C, le syndrome métabolique et la maladie alcoolique du foie.

7.2. Situation actuelle du sujet dans le cadre national et international

- **Epidémiologie générale du carcinome hépatocellulaire et du cholangiocarcinome intrahépatique**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie et survient le plus souvent sur une maladie chronique du foie au stade de cirrhose. L'épidémiologie du CHC est étroitement liée à celle des causes principales des maladies chroniques du foie, telles que la consommation excessive d'alcool, les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et la stéato-hépatite due à l'obésité, une dyslipidémie et au diabète. Dans l'observatoire CHANGH, qui a recensé de manière prospective tous les nouveaux cas de CHC dans plus de 100 hôpitaux français pendant la période 2008-2009, les infections chroniques par le VHC et le VHB concernaient respectivement 16,5% et 10,0% des cas (1).

En France, le CHC est un cancer fréquent dont la mortalité reste élevée à 5 ans. Cette évolution de l'incidence est particulièrement liée aux conséquences de l'infection virale C. L'incidence du CHC a été estimée à 8723 nouveaux cas pour l'année 2012, avec des taux d'incidence annuelle standardisés de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme (ratio hommes/femmes = 5,04). Concernant l'évolution de l'incidence, la proportion de CHC a régulièrement augmenté entre 1980 et 2010, le nombre de nouveaux cas annuels passant de 1909 à 8723, cette augmentation étant essentiellement liée à l'augmentation du nombre de nouveaux cas liés au VHC mais aussi à une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose, exposant davantage ces patients survivant désormais plus longtemps au risque de survenue du CHC (2). De fait, le CHC est devenu la principale complication mortelle liée à la cirrhose chez ces patients.

Le cholangiocarcinome hépatique représente la deuxième tumeur hépatique. L'incidence globale est de 0.95 pour 100,000 ; l'incidence est particulièrement élevée en Thaïlande puisqu'elle atteint 96 cas pour 100, 000. L'incidence est croissante et semble indépendante de la proportion croissante de cas diagnostiqués à un stade précoce. Cette constatation plaide pour un rôle de l'implication de facteurs favorisants tels que les infections virales par le virus de l'hépatite B et C, l'insulinorésistance, la maladie alcoolique du foie. (Zhang et al. Cancer letters 2015 ; intrahepatic cholangiocarcinoma : epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management).

- **Impact des traitements antiviraux sur l'épidémiologie du CHC**

Concernant l'infection par le VHC, les nouveaux traitements antiviraux représentés essentiellement par les antiviraux directs de deuxième génération permettent une guérison virologique (réponse virologique soutenue, (RVS) chez plus de 90% des patients. Une modélisation récente, fondée sur les données du CépIDc, permet de prédire que le pic de mortalité due au CHC associé au VHC sera atteint en 2015 (3). Néanmoins le risque de CHC persiste en cas de RVS et le dépistage chez les patients atteints de cirrhose virale C et ayant obtenu une RVS doit être poursuivi. Le risque de CHC chez les patients ayant obtenu une RVS a été étudié essentiellement grâce à des études rétrospectives concernant les patients traités par une bithérapie classique ; récemment, dans une étude incluant 110 patients avec RVS, 6 (5.4%) patients ont développé un CHC à 0,04, 0,64, 2,4, 7, 4, 7,4 et 7,6 années après l'obtention de la RVS (4). Les seules données prospectives sont celles issues de la cohorte ANRS CO12 CirVir (cf infra).

Concernant l'infection par le VHB, le risque de survenue du CHC dépend essentiellement d'une répllication virale VHB persistante. Dans l'étude REVEAL, la mortalité (pour 100 000 personnes-année) augmente avec la charge virale B basale : 9 (ADN < 300), à 267 (ADN ≥ 1X106). D'autres facteurs, tels que la positivité pour l'Ag HBe, un taux élevé d'ALAT et de charge virale B ainsi que le génotype C ont été démontrés être des facteurs prédictifs de cirrhose et de CHC (5). Une revue systématique et une méta-analyse ont montré que les patients traités par analogues avaient une incidence plus faible de CHC comparés aux patients avec hépatite chronique non traitée

(6). L'impact positif du traitement était principalement observé chez les patients cirrhotiques, les patients AgHBe+ et ceux ayant une virosuppression. L'importance du contrôle de la réplication virale est également soulignée par la réduction du risque de récurrence du CHC après traitement chirurgical chez les patients sous antiviraux (7). En cas de réplication virale contrôlée, le risque de survenue de CHC persiste. Dans l'analyse issue de la cohorte grecque HEPNET, la virosuppression induite par un traitement par lamivudine ne diminuait pas le risque de carcinome hépatocellulaire (jusqu'à 11.7% des patients d'un âge > à 60 ans) ; en analyse multivariée, l'âge, le sexe et la cirrhose étaient des facteurs indépendants de survenue de CHC en cas de virosuppression (8). Toutefois, après exclusion des CHC diagnostiqués durant les 24 premiers mois, les patients virosupprimés présentaient une tendance à une incidence plus faible de CHC par rapport aux patients avec réplication virale détectable ($p=0.062$), suggérant que l'impact positif du traitement antiviral n'est visible qu'après une période prolongée de virosuppression.

Avec les traitements antiviraux actuels, des charges virales indétectables sont le plus souvent obtenues dès la première année après initiation du traitement anti viral. Au-delà de cette négativation, le titre de l'AgHBs peut donner une indication supplémentaire sur le degré de contrôle de l'infection, puisqu'il reflète l'activité transcriptionnelle du cccDNA. En effet, dans le contexte du CHC, des titres > 1000 UI/mL étaient un facteur de risque indépendant de développer un CHC chez les patients avec une charge virale faible (< 2000 UI/mL) (9). L'ensemble de ces études suggèrent que seule une virosuppression à long terme pourrait réduire l'incidence du CHC dans cette population.

- Impact des cofacteurs (insulinorésistance, toxiques) et des facteurs environnementaux dans la survenue du CHC

Chez les patients infectés par le VHC, des comorbidités tels que l'insulino-résistance, le diabète, le surpoids influent sur la progression de la maladie hépatique, du fait d'une accélération de la fibrose hépatique, d'une moindre réponse virologique soutenue (avec la bithérapie classique) et d'un risque plus important de développer un carcinome hépatocellulaire (10). L'infection virale C joue également un rôle propre puisqu'elle peut précéder et aggraver un diabète de type 2 et peut être en partie responsable du tableau d'insulino-résistance (10). Rappelons aussi qu'une réponse virologique soutenue peut prévenir le développement d'une insulino-résistance ; en effet l'obtention d'une guérison virologique après bithérapie (PEG-IFN et Ribavirine prévient la survenue d'un état d'insulinorésistance chez les patients atteints d'hépatite chronique C chez des patients non diabétiques (11). Cet argument plaide à nouveau pour le lien très étroit entre « facteurs viraux » et cofacteurs » de l'évolution dans la maladie hépatique en termes de fibrogénèse et carcinogénèse.

Il est désormais bien démontré que la consommation d'alcool associée à une infection virale B/C aggrave et accélère la progression de la maladie hépatique. Concernant le virus de l'hépatite B, l'étude REVEAL a mis en évidence un risque relatif d'incidence de cirrhose chez les patients fumeurs et ayant une consommation d'alcool respectivement de 1,37 et de 1,33 (5). Néanmoins, il existe peu de données concernant l'étude de l'influence des cofacteurs sur l'évolutivité de la maladie virale B. Une étude de cohorte menée en Thaïlande a montré que chez des patients infectés par le VHB, le risque de CHC était associé à la présence d'un diabète (OR = 2.27, 95% IC : 1.10-4.66) (12). Toutefois, dans ce dernier travail, il n'y avait pas d'ajustement sur la charge virale B et le statut AgHBe. A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude montrant l'influence d'autres facteurs (surpoids, NASH, consommation d'alcool...) sur l'incidence du CHC chez des patients infectés par le VHB.

A côté des cofacteurs cités précédemment et de l'exposition à l'aflatoxine, certaines sources alimentaires ont été suspectées mais peu d'études sont actuellement disponibles.

Une consommation élevée de produits laitiers peut être à l'origine d'un taux élevé d'IGF-I qui a un rôle dans le processus de carcinogénèse hépatique (13). Si la consommation de calcium, de vitamine D, de lipides et protéines provenant des produits laitiers était associée à un risque élevé de carcinome hépatocellulaire, au contraire, les mêmes nutriments mais d'origine non lactique avaient un effet protecteur ou nul sur le risque de CHC (14). Il a été récemment montré qu'un taux bas de vitamine D sérique était associé à un risque de carcinome hépatocellulaire ; en effet, 62% des patients atteints de CHC avaient un taux bas de vitamine D sérique (15).

- Résultats issus de la cohorte nationale ANRS CO12 CirVir

La cohorte ANRS CO12 CirVir a inclus entre 2006 et 2012, 1671 patients ayant une cirrhose virale B ou C compensée prouvée histologiquement (dont 1323 VHC+, 317 VHB+, 31 co-infectés VHB/VHC) actuellement suivis prospectivement. A ce jour, 187 CHC ont été recensés avec un suivi médian de 51 mois. Les patients avec cirrhose virale B sont tous traités par analogues et la grande majorité a une charge virale B indétectable à la date

du diagnostic (en janvier 2015, n=301 (279 VHB et 22 VHB-VHC)); une réponse virologique soutenue (RVS) a été obtenue chez environ un tiers (n=504 (491 VHC et 13 VHB-VHC)) des patients atteints de cirrhose virale C.

Les effectifs actuels stratifiés à la fois sur la survenue d'un CHC au cours du suivi et l'existence d'un(e) éradication/contrôle viral(e) sont les suivants :

	CirVir	
	VHC	VHB
CHC sur cirrhose guérie/contrôlée	17	15
CHC sur cirrhose non guérie /non contrôlée	143	6
CHC avec DM sur la réponse virologique/virosuppression	2	1
Cirrhose guérie/contrôlée sans CHC	467	262
Cirrhose non guérie /non contrôlée sans CHC	605	22
DM sur la réponse virologique/virosuppression sans CHC	89	11
Total	1323	318

Notes :

- a) CHC sur cirrhose VHC guérie : diagnostic posé chez un patient ayant une PCR négative 1 an après l'arrêt du traitement anti-viral
- b) CHC sur cirrhose VHB guérie : diagnostic posé chez un patient ayant une PCR négative sous traitement depuis au moins un an
- c) Trois CHC survenus chez des patients co-infectés VHB-VHC non pris en compte

- Incidences, caractéristiques et facteurs de risque du CHC dans la cohorte CirVir

L'incidence globale du CHC est plus importante dans la population virale C (autour de 3% annuelle, Figure 1)

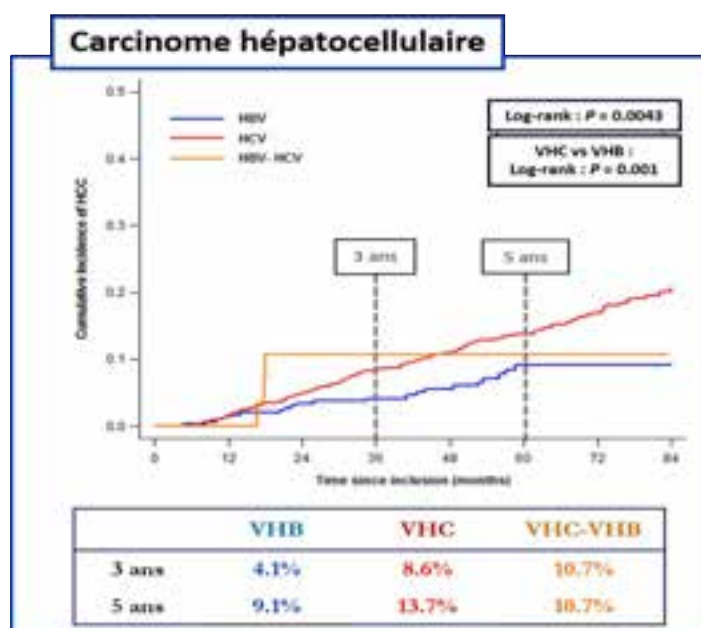


Figure 1

En revanche, l'incidence du CHC au sein des patients VHC guéris rejoint celle des patients VHB contrôlés (moins de 1% annuelle, Figure 2).

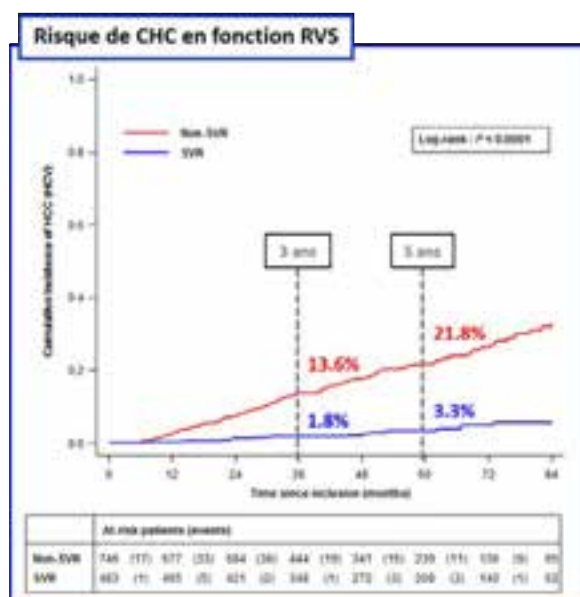


Figure 2

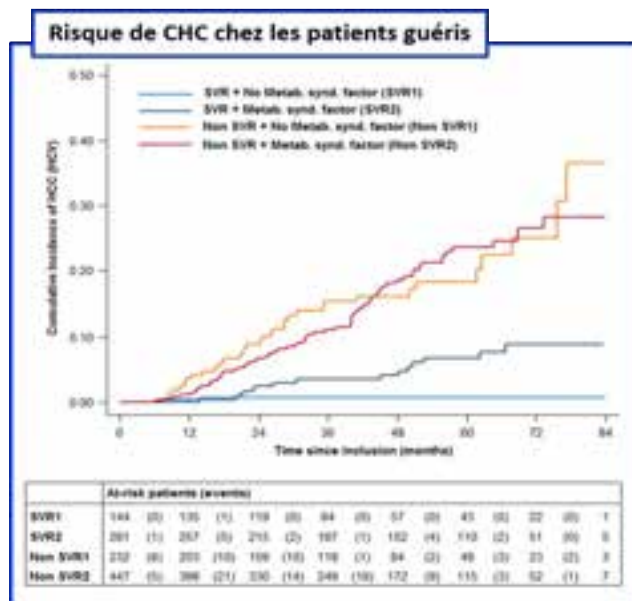


Figure 3

Les caractéristiques au diagnostic des 17 CHC développés sur cirrhose virale C guérie ont été comparées à celles des 145 développés sur cirrhose virale C non guérie. Le délai du dernier examen d'imagerie était similaire dans les deux groupes (6,0 [5.8 – 8,0] mois vs 6,6 mois [5.6 - 9] (P = 0,63). La proportion de tumeurs répondant aux critères de Milan était identique (87.5 % vs 80.3%, P=0,74) et les taux d'initiation d'un traitement curatif en première ligne étaient similaires (75% vs 68%, P=0,78). Le taux sérique médian d'AFP était inférieur chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale guérie (4 ng /mL [3 - 8] vs 19.3 [9,0 – 99,4], P< 0,0001). Les facteurs de risque de survenue du CHC dans ces deux groupes n'étaient pas strictement superposables. A titre d'exemple, l'existence d'un syndrome métabolique semblait surtout influencer ce risque chez les patients VHC guéris (Figure 3).

Au total, 164 décès ont été enregistrés dans la cohorte CirVir, 52% sont dus à une cause hépatique, 21% spécifiquement en rapport avec la progression d'un CHC. Parmi les 16 décès recensés chez les patients VHC avec RVS, la progression d'un CHC (13.3%) était la 4ème cause de décès après l'insuffisance hépatique terminale (33.3%), la progression d'un cancer extra-hépatique (26.7%) ou d'autres complications extra-hépatiques (25%).

Ces premières analyses obtenues de façon prospective dans la cohorte CirVir :

1. Suggèrent une moindre agressivité des CHC développés sur cirrhose virale C guérie, mais cette hypothèse nécessite de plus amples effectifs pour être validée.
2. Laissent présager que l'augmentation de la probabilité de RVS suite à l'introduction récente des antiviraux directs de seconde génération devrait profondément modifier l'histoire naturelle de la cirrhose virale C dans les années à venir. L'identification des facteurs de risque de survenue de cette tumeur chez les patients guéris nécessite un suivi prospectif plus important.

Ainsi, les données des CHC développés avec une incidence annuelle faible dans les populations de patients guéris issus des deux cohortes ANRS CirVir et Hepather devraient permettre d'étayer ces hypothèses en comparant notamment leurs caractéristiques et facteurs prédictifs avec celles/ceux des désormais CHC « historiques » développés sur cirrhose virale C non guérie de la population CirVir.

- Impact des cofacteurs (insulinorésistance, viraux, toxiques) et des facteurs environnementaux dans la survenue du cholangiocarcinome intrahépatique

Des facteurs qui peuvent perturber le « système biliaire » tels qu'une inflammation chronique des voies biliaires, une stase biliaire sont des éléments prédisposant au développement d'un cholangiocarcinome intrahépatique. Des facteurs classiques tels que la lithiase intrahépatique, la cholangite sclérosante primitive et les anomalies congénitales des voies biliaires, les infections parasitaires sont au premier plan. D'autres facteurs tels que la cirrhose quelle que soit la cause et en particulier liée à l'infection virale C sont très vraisemblablement des facteurs favorisant (H. Li et al. HCV infection ... World J Surg Oncol 2015).

- Résultats attendus et perspectives

La caractérisation phénotypique des patients atteints de cirrhose virale C et ayant obtenu une réponse virologique soutenue permettront d'améliorer la politique de dépistage du CHC chez ce type de patients. Ce même dépistage pourra être adapté selon les niveaux du contrôle de la répllication VHB chez les patients atteints de cirrhose virale B.

L'individualisation de cofacteurs prédisposant à la survenue du CHC ou du cholangiocarcinome pourra aussi permettre de construire un dépistage à la carte.

Selon les résultats pronostics et la description des traitements mis en place, une amélioration de la prise en charge thérapeutique pourra être proposée.

- Hypothèses de travail

Deux hypothèses de travail sont émises:

1. Les caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques du carcinome hépatocellulaire ou du cholangiocarcinome intrahépatique dépendent en partie du niveau de répllication virale, que ce soit pour le VHB et le VHC
2. La prise en charge thérapeutique et la présence de facteurs toxiques et environnementaux est essentielle pour le pronostic du carcinome hépatocellulaire ou du cholangiocarcinome intrahépatique chez des patients contrôlés pour le VHC et le VHB

7.3. Objectifs de la recherche

8.3.1. Objectif principal

Trois objectifs principaux seront atteints selon le type d'infection virale:

1) Patients infectés par le VHC (VHC+): comparaison des phénotypes (caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques) au moment du diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) entre les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) et ceux ayant une répllication virale VHC persistante.

2) Patients infectés par le VHB (VHB+): Etude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques au moment du diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) chez les patients ayant une répllication virale VHB contrôlée depuis au moins un an

3) Etude du pronostic de la tumeur primitive (CHC/CC) et de ses déterminants: Etude du pronostic du CHC/CC (survie globale, survie avec et sans récidence en cas de traitement curatif, survie sans progression et temps de progression pour les patients sous traitement palliatif) chez les patients ayant ou non : une cirrhose C, une cirrhose B et une cirrhose virale B/C

De façon arbitraire, seuls seront considérés les diagnostics de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) survenant chez des sujets ayant une répllication virale indétectable depuis au moins un an à la date de diagnostic. Pour l'infection virale VHC, la réponse virologique soutenue est établie par une PCR VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement et au moment du diagnostic. Pour l'infection virale VHB, la PCR VHB doit être indétectable depuis au moins un an sous traitement par analogues nucléos(t)idiques, avant la date de diagnostic de CHC.

8.3.2. Objectifs secondaires

1. Etude du niveau de contrôle de l'infection virale VHB au moment du diagnostic du CHC ou CC: statut AgHBs, AgHBe, titre de l'AgHBs, durée d'indétectabilité de la charge virale, quantification de l'ADNccc intrahépatique en cas d'analyse histologique
2. Constitution d'une biothèque séquentielle dédiée (sérum, plasma, ADN, tissus) permettant la mise en place de projets ancillaires:

- identification des gènes et variants associés au développement de la tumeur primitive du foie (CHC/CC)
: une attention particulière sera portée concernant les interconnexions avec les études pangéniques françaises déjà en cours et en partie financées par l'ANRS
- étude du protéome sérique chez les patients atteints de CHC et ayant obtenu une RVS

8.3.3. Critères de jugement

8.3.3.1. Critères épidémiologiques, radiologiques, histologiques et virologiques

Hépatite C	Hépatite B
Caractéristiques épidémiologiques au moment du diagnostic de CHC/CC: Age, sexe, ethnie, génotype VHC, antécédents de traitements antiviraux, BMI, score HOMA, taux d'AFP, ACE, CA 19-9, score de fibrose (mesuré par élastométrie), score de gravité en cas de cirrhose (Child-Pugh et MELD) présence de cofacteurs (diabète, hyperlipidémie, consommation d'alcool, surpoids, hypertension artérielle). Ainsi que la consommation de tabac Caractéristiques virologiques: - Génotype viral - Virémie quantitative si disponible, à l'inclusion dans Hepather et au moment du diagnostic de CHC/CC - Délai entre la fin d'un traitement anti-viral efficace et le diagnostic de CHC/CC - Nature des différentes séquences de traitements antiviraux utilisés Caractéristiques radiologiques au moment du diagnostic de CHC/CC: - Nombre de nodules, - Taille du plus gros nodule - Caractère nodulaire ou infiltrant de la tumeur, - Thrombose tumorale (siège, importance, nature cruristique ou tumorale) Caractéristiques histologiques de la ou des tumeurs à partir des pièces opératoires, explants, et des biopsies dirigées: - Nombre et taille des nodules, présence d'une capsule, invasion vasculaire (macro et microvasculaire), nodules satellites, pour les pièces opératoires - Diagnostic histologique CHC,CC, CHC/CC - Degré de différenciation (type histologique, grade OMS), pour les biopsies (grade OMS ,classification TNM) pour les pièces et les biopsies Caractéristiques du foie non tumoral au moment du CHC/CC et/ou sur la ou les biopsies antérieures au CHC/CC Score Métavir (A/F), évaluation semi-quantitative de la fibrose, existence d'une stéatohépatite associée, (score de Brunt le cas échéant), surcharge en fer.	Caractéristiques épidémiologiques au moment du diagnostic de CHC/CC: Age, sexe, ethnie, traitements antiviraux administrés, BMI, score HOMA, taux d'AFP, score de fibrose (mesuré par élastométrie), score de gravité en cas de cirrhose (Child-Pugh et MELD) présence de co-facteurs (diabète, hyperlipidémie, consommation d'alcool, surpoids, hypertension artérielle). Caractéristiques virologiques : - Génotype viral B - Quantification de l'ADN VHB au début du traitement et au moment du diagnostic de CHC - - Date de l'obtention de l'indéteçtabilité de l'ADN VHB (la plus récente si plusieurs lignes de traitement expliquées par un ou des échappements ou des réactivations) et délai par rapport à la survenue du carcinome hépato-cellulaire -Ag et Ac anti-HBe au début du traitement et au moment du diagnostic -Dosage quantitatif de l'AgHBs au début du traitement (si disponible), au moment de l'inclusion dans Hepather (sérothèque) et au moment du diagnostic et pente de décroissance -Date de la négativation éventuelle de l'Ag HBe et Ag HBs et/ou de la séroconversion HBe et HBs et délai de cet événement avec la survenue du carcinome hépato-cellulaire -Quantification du cccDNA intra-hépatique sur les biopsies disponibles avant ou pendant la prise en charge du carcinome hépato-cellulaire -Antécédent de traitement par interféron et réponse au traitement -Co-infection delta : présence ou non, virémie au moment du diagnostic de l'hépatite B et du carcinome hépato-cellulaire, antécédent de traitement par interféron et réponse virologique, délai entre l'éventuelle obtention de l'indéteçtabilité de l'ARN VHD et la survenue du CHC/CC L'étude des caractéristiques radiologiques et histologiques du foie tumoral et non tumoral est identique à celle concernant l'hépatite C

8.3.3.2. Critères d'analyse de la prise en charge thérapeutique

La nature et la date des traitements effectués :

Curatifs	Palliatifs
Traitement chirurgical : nature l'intervention (tumoréctomie, hépatectomie,...)	Chimoembolisation (totale, sélective, hypersélective),
Transplantation hépatique	Traitement antiangiogénique, chimiothérapie systémique
Traitement percutané (radiofréquence, alcoolisation)	Radiothérapie conformationnelle
	Radioembolisation

Le pourcentage d'accès à ces différents types de traitements sera analysé.

8.3.3.3. Critères d'évaluation du pronostic selon la prise en charge thérapeutique

- survie globale
- survie avec et sans récurrence après traitement curatif
- survie sans progression en l'absence de traitement curatif
- survie selon l'accès aux traitements curatifs ou non curatifs

8.3.3.4. Critères d'identification de facteurs prédictifs de mortalité : Critères épidémiologiques

- Age, sexe, pays de naissance ainsi que celui des deux parents, antécédents familiaux (de CHC, ou de CC, de cirrhose, de décès liés à une hépatite virale, degré de parenté), délai de prise en charge thérapeutique
- Degré de sévérité de l'hépatopathie chronique sous-jacente : Mesure des constantes biologiques et de score de gravité :
 - Taux de plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, Phosphatases alcalines, TP, INR, facteur V, créatinine, albuminémie à l'inclusion dans Hepather et au moment du diagnostic de CHC, évaluation du score de Child-Pugh et du score MELD
 - Evaluation du score de fibrose par méthodes non invasive: fibroscan à l'inclusion si disponible et au moment du diagnostic de CHC/CC ou dans l'année qui précède le diagnostic de CHC/CC
 - Présence éventuelle des complications de la cirrhose
 - date de diagnostic de la cirrhose, score de Child et MELD, présence de varices œsophagiennes, gastriques ou ectopiques au moment du diagnostic de cirrhose, à l'inclusion et au moment du diagnostic du carcinome hépatocellulaire,
 - décompensation de cirrhose –nature, date, type
 - décompensation œdémato-ascitique,
 - hémorragie digestive,
 - encéphalopathie
 - sepsis sévère (ayant nécessité une hospitalisation) – date, localisation de l'infection, nécessité d'une hospitalisation en réanimation, germe responsable si disponible, traitement antibiotique reçu si disponible.

8.3.3.5. Critères d'évaluation de la qualité du dépistage du CHC avant le diagnostic

La périodicité du dépistage du CHC sera évaluée par le calcul : intervalle moyen entre 2 examens en mois dans les 2 années précédant le diagnostic.

Critères virologiques, radiologiques et histologiques.

La survie des patients atteints de CHC avec RVS sera comparée à celle des patients atteints de CHC sans RVS.

8.3.3.6. Critères d'évaluation des cofacteurs viraux, toxiques, métaboliques et comportementaux

a - Cofacteurs viraux: recherche d'une coinfection C, B, et Delta

b - Cofacteurs toxiques: étude d'une exposition éventuelle à l'aflatoxine

c - Cofacteurs métaboliques:

- Taille, poids, BMI au moment de l'inclusion dans Hepather, nadir, et au moment du diagnostic de CHC/CC
- Tour de taille et périmètre de hanches à l'inclusion dans Hepather et au moment du diagnostic de CHC/CC
- Antécédents de dyslipidémie traitée ou non
- Antécédent d'hypertension artérielle
- Antécédents de diabète : type 1 ou 2,
- Etude d'une éventuelle surcharge en fer (hémochromatose connue (anomalie génétique à préciser), fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation à l'inclusion et au moment du diagnostic de CHC/CC

d- Cofacteurs comportementaux : Consommation de tabac, de cannabis, d'autres drogues et consommation de thé ou café

8.3.4. Réalisation d'études ancillaires

Ce projet permettra la mise en place d'études ancillaires :

- Identification de gènes et variants associés au développement de CHC/CC (L Abel, J Zucman-Rossi, P Nahon, JC Duclos-Vallée) ; une attention particulière sera portée concernant les interconnexions avec les études pangénomiques françaises déjà en cours et en partie financées par l'ANRS.
- Etude du protéome sérique chez les patients atteints de CHC et ayant obtenu une RVS (F Le Naour)

7.4. Méthodologie de la recherche

C'est une étude multicentrique, prospective non interventionnelle avec collection biologique

Durée des inclusions : 3 ans

Nombre de patients prévus : 370

Durée de suivi des patients : 2 ans

Durée total de l'étude : 5 ans

7.5. Population étudiée**8.5.1. Critères d'inclusion****Concernant les patients infectés par le VHC**

- Patient ayant une hépatopathie chronique C cirrhotique ou non
- Patient chez qui le diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) a été porté au cours du suivi dans la cohorte HEPATHER et/ou CirVir

Concernant les patients infectés par le VHB

- Patient présentant une hépatopathie virale B cirrhotique ou non avec répllication virale contrôlée sous analogues nucléosi(ti)diques
- Patient chez qui le diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) a été porté au cours du suivi dans la cohorte HEPATHER et/ou CirVir

Le diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC ou CC) sera affirmé selon les critères EASL-AASLD ou histologique et validé en RCP spécialisée.

8.5.2. Critères de non inclusion

- Patient avec antécédent de CHC ou de cholangiocarcinome (CC) avant l'inclusion dans HEPATHER

8.5.3. Centres investigateurs

Ils correspondent aux centres participants de la cohorte HEPATHER. Ces centres seront ouverts selon le potentiel patient et répondant aux critères d'inclusion

7.6. Déroulement de l'étude

8.6.1. Inclusion des patients

L'étude sera proposée aux patients chez qui le diagnostic de la tumeur primitive du foie (CHC/CC) aura été porté au cours du suivi dans la cohorte HEPATHER et/ou CirVir selon les critères EASL-AASLD ou histologiques et validés en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.

Après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, les patients se verront proposer de participer à l'étude, à l'occasion d'une consultation de suivi usuel et seront inclus dans l'étude par le médecin investigateur ou son représentant.

Préalablement à leur participation, les patients devront être informés de l'objet de l'étude et de la nature des informations qui seront recueillies. Une note d'information leur sera remise. Aussi, chaque patient, après avoir obtenu du médecin-investigateur une information claire, adaptée et loyale, devra impérativement signer le formulaire de consentement, et ce préalablement à sa participation volontaire à la recherche. Le patient et le médecin-investigateur conserveront chacun un exemplaire du formulaire de consentement signé. La note d'information et le formulaire de consentement sont présentés en annexe 1

Une biothèque sera réalisée à la visite d'inclusion selon les modalités décrites au paragraphe 8.8.1.

Une imagerie par TDM ou IRM de complément sera réalisée dans le mois suivant l'inclusion dans cette étude, selon les recommandations et dans le cadre du suivi habituel.

8.6.2. Surveillance périodique

Les patients seront suivis régulièrement selon des modalités admises actuellement par les cliniciens.

Un suivi sera effectué tous les 6 mois au moins (en cohérence avec le suivi usuel du patient) jusqu'à la fin de la cohorte, afin de déterminer le risque de récurrence à long terme. Une biothèque sera réalisée tous les ans selon les modalités détaillées dans le paragraphe 8.8.1. Une tissuthèque sera constituée dans le cadre de cette étude, selon les modalités détaillées dans le paragraphe 8.8.2

8.6.3. Recueil des données

Les données épidémiologiques et cliniques seront collectées, ainsi que des données biologiques réalisées dans le cadre du soin courant du patient.

Les données des patients communes à la cohorte HEPATHER seront récupérées à partir de le-CRF HEPATHER lors de l'inclusion dans l'étude. Les données spécifiques à l'étude seront recueillies dans l'e-CRF propre à l'étude

Lorsque le diagnostic de CHC/CC est porté, le bilan à l'inclusion permettra d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, virologiques et radiologiques seront effectués :

- o Bilan biologique pour analyser le score MELD et CHILD-PUGH
- o Bilan glycémique, lipidique
- o Mesure du BMI
- o Mesure de la fibrose hépatique par élastométrie
- o Analyse radiologique (à partir de l'imagerie TDM/RMN qui a permis le diagnostic de CHC/CC)
- o Analyse anatomopathologique (foie tumoral et non tumoral)

Après le diagnostic de CHC/CC, un bilan tous les 6 mois sera effectué comprenant :

- o Bilan biologique

- o Enquête pour la prise en charge thérapeutique du CHC/CC (type de traitement (curatif/palliatif, réponse)
- o Evaluation radiologique (par TDM/RMN) si date de plus de 3 mois par rapport à la date de suivi attendu
- o Survie, si décès (cause décès)

8.6.4. Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'étude sera assuré par l'Attaché de Recherche Clinique de l'équipe de Jean-Charles Duclos-Vallée : à tout moment, les investigateurs coordinateurs et le centre de méthodologie et gestion pourront être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique ou aux conduites à tenir devant certains événements.

Des visites d'ouverture des centres seront réalisées, pour assurer la mise en place de l'étude et la coordination entre les différentes équipes cliniques impliquées dans la prise en charge du patient

L'étude sera monitorée par des visites sur site. La validation des données portera sur 100% des données-clé (consentement éclairé, dates de visite, de prélèvement, d'événements, événements indésirables graves). Les données des patients seront consultées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel. Ces visites de monitoring seront réalisées en fonction du rythme d'inclusion dans chaque centre.

7.7. Définition des événements cliniques

Décompensation de cirrhose hépatique :

En cas de survenue d'une nouvelle décompensation, sa nature, sa sévérité, son traitement et son évolution seront précisés en se fondant sur les définitions nationales et internationales

Décès :

La date du décès sera notée. La cause sera identifiée aussi pour pouvoir séparer les décès :

- directement liés à l'aggravation de la fonction hépatique
- directement liés au CHC/CC
- non liés à la maladie du foie

7.8. Biothèque et tissuthèque

8.8.1. Biothèque

8.8.1.1. A l'inclusion

20 ml de sang seront prélevés selon les modalités suivantes :

2 tubes secs de 5 ml pour la sérothèque

2 tubes EDTA de 5 ml pour la DNAtèque/plasmathèque

8.8.1.2. Tous les ans

Un prélèvement sanguin de 20 ml sera effectué tous les ans à partir de la visite d'inclusion pour :

- la sérothèque (2 tubes secs de 5 ml) et la plasmathèque (2 tubes EDTA de 5 ml)

L'ensemble de cette biothèque sera acheminé et stocké par la Société Cell and Co basée à Pont du Château en Auvergne

8.8.2 Tissuthèque

Etude histologique sur biopsies, pièce opératoires et explants :

Si une biopsie hépatique, résection ou une transplantation hépatique est réalisée au cours du suivi du patient, au terme des inclusions, les pathologistes seront joints et sollicités pour mettre à disposition 6 lames blanches des biopsies et/ou pièces opératoires représentatifs du foie tumoral et/ou non tumoral, ainsi que le compte rendu anonymisé de la pièce de résection ou de l'explant.

Une valorisation de ce travail de déstockage et de réalisation de coupe sera proposée.

Les coordonnées du laboratoire d'anatomie pathologique et les références des examens histologiques (pièces opératoires, explants, biopsies au moment du CHC ou CC et biopsies hépatiques antérieurs) auront été saisies prospectivement.

Dans le cadre de cette étude, 2 lames blanches seront utilisées pour les évaluations histologiques précitées, le reste du matériel sera conservé dans un congélateur à -80°C dans la tissuthèque du service d'anatomopathologie de l'hôpital Paul Brousse (service de Pr C. Guettier).

7.9. Analyse statistique

8.9.1. Calcul d'effectif VHC (population étudiée (patients ayant obtenu une RVS) et population contrôle (virémique))

Les données des cohortes sont les suivantes :

CirVir : 162 CHC observés en 2015, soit une incidence annuelle de 2,7% / an chez les patients virémiques ; une incidence annuelle de 0,7% / an chez les patients non virémiques après traitement. Selon les dernières données disponibles : environ 600 patients virémiques et 500 patients non virémiques sont toujours suivis dans la cohorte. Une mortalité de cause non hépatique (hors CHC) de l'ordre de 2% / an

HEPATHER – ANRS CO22 : 2788 patients avec une suspicion de cirrhose au 19 février 2015 parmi l'ensemble des patients inclus, dont 65% sont non virémiques (à la suite de traitement). On peut raisonnablement estimer que 3500 patients avec une cirrhose VHC auront été inclus à la fin de la période d'inclusion et environ 3000 d'entre eux auront été traités efficacement début 2017 (soit un taux de 65% de patients non virémiques obtenus par an). Le tableau ci-dessous simule l'évolution du risque de CHC dans les deux cohortes, selon le profil virémique et non virémique, sur les 5 prochaines années :

		2015	2016	2017	2018	2019
CIRVIR	n patients virémiques	600	392	256	167	109
% décès	0.02	12	8	5	3	2
% CHC	0.027	16	11	7	5	3
TOTAL CHC	143	159	170	177	181	184
% patients SVR/an	0.3	180	118	77	50	33
	n patients non virémiques	500	667	766	822	850
% décès	0.02	10	13	15	16	17
% CHC	0.007	4	5	5	6	6
TOTAL CHC	17	21	25	31	36	42

		2015	2016	2017	2018	2019
HEPATHER	n patients virémiques	976	1096	332	101	30
% décès	0.02	20	22	7	2	1
% CHC	0.027	26	30	9	3	1
TOTAL CHC	0	26	56	65	68	68
% patients SVR/an	0.65	634	712	216	65	20
	n patients non virémiques	1800	2386	3034	3168	3147
% décès	0.02	36	48	61	63	63
% CHC	0.007	13	17	21	22	22
TOTAL CHC	0	13	29	51	73	95

Au total on peut donc estimer en 2019, à environ 140 le nombre de CHC chez des patients non virémiques (dont 120 « incidents » surviendront à partir de janvier 2015) et à environ 250 (dont environ 110 « incidents ») le nombre de CHC chez des patients virémiques, issus de la fusion des deux cohortes.

Pour être réaliste, le calcul de puissance pour mettre en évidence des facteurs pronostiques différents entre les CHC est réalisé avec 100 patients non virémiques vs 200 patients virémiques.

Le groupe « virémique » est considéré comme groupe de référence. Avec 300 CHC, dont 100 chez des patients non virémiques, une puissance de 75-80% ou plus est atteinte pour mettre en évidence des Odds-Ratios au moins égal à 2 (pour une fréquence d'exposition dans le groupe virémique entre 30 et 60%) et au moins égal à 3 (pour une fréquence d'exposition dans le groupe virémique entre 15 et 85%).

8.9.2. Calcul d'effectif VHB

Les données des cohortes sont les suivantes :

CIRVIR : 22 CHC observés en 2015, soit une incidence annuelle de 1,3% / an chez des patients qui sont tous contrôlés sous analogues nucléosidiques. Selon les dernières données disponibles, environ 300 patients sont actuellement suivis. Une mortalité de cause non hépatique (or CHC) de l'ordre de 2% / an

HEPATHER : 320 patients avec une suspicion de cirrhose au 19 février 2015 parmi l'ensemble des patients inclus. On peut estimer à environ 500 patients le nombre total de patients ayant des marqueurs d'infection VHB inclus fin 2015 avec une suspicion de cirrhose.

CIRVIR+HEPATHER		2015	2016	2017	2018	2019
	n patients	620	780	754	729	705
% décès	0.02	12	16	15	15	14
% CHC	0.013	8	10	10	9	9
TOTAL CHC	22	30	40	50	59	69

Sur la base de ces éléments, on peut donc estimer à environ 70 (dont plus de 50 « incidents ») le nombre de CHC en 2019 chez des patients issus de la fusion des deux cohortes.

Il n'y a pas d'objectif comparatif défini a priori sur ce groupe de patients. La précision sera comprise entre +/- 7% à +/- 11% sur les proportions observées dans ce groupe de patients.

8.9.3. Méthodes utilisées pour les analyses statistiques

Les critères épidémiologiques, radiologiques et histologiques seront utilisés pour la comparaison des CHC sur infection C guérie ou active, en fonction de la nature statistique de la variable comparée entre les groupes : régression logistique (critère binaire), régression linéaire (critère continu). En cas de mesures répétées chez les patients, une approche par modèle mixte incluant un facteur aléatoire patient dans ces modèles de régression sera envisagée.

Critères d'analyse des cofacteurs prédisposant à la survenue d'un CHC ; critères d'analyse de la prise en charge

Critères d'évaluation du pronostic ; critères d'identification des facteurs prédictifs de mortalité : utilisation de méthodes adaptées à des variables de survie, éventuellement intégrant un terme de fragilité. En fonction de la nature de l'événement étudié, des modèles de survie d'événements en compétition (Fine and Gray) ou une modélisation multi-états pourront également être utilisés.

Une attention particulière sera portée dans les analyses de ces données observationnelles au contrôle :

- des biais de confusion par le pronostic - i.e., les patients qui obtiennent une réponse au traitement ont aussi un pronostic évolutif plus favorable et indépendamment du traitement que les patients qui ne reçoivent pas de traitement. Seront utilisées des méthodes d'ajustement ou de stratification par la propension à recevoir un traitement basé sur les covariables mesurées à l'entrée dans les cohortes CirVir ou Hepather.

- du « lead-time bias », i.e. le fait que des modalités de suivi potentiellement différentes de patients virémiques et non virémiques conduisent à des dépistages plus ou moins précoces du CHC à un stade pré-symptomatique, des méthodes d'ajustement de la survie seront utilisées

7.10. Conseil Scientifique et Comité de Pilotage

8.10.1. Conseil Scientifique

Il est composé des personnes suivantes :

F. Carrat, JC. Duclos Vallée, P. Nahon, M. Lewin, C. Guettier, O Séror, M. Ziol, H.Fontaine, JC. Barbare, S.Tamazirt, C. Cagnot, J.Zucman, E. Vibert, F.Le Naour, P. Broët, N. Goutte, P. Guenel, T.Decaens, E. Assenat

Le conseil scientifique aura pour mission de régler les problèmes d'ordre scientifique, méthodologique et éthique posés par l'étude. Il veillera à l'application des règles de publication des résultats.

10.2 Comité de pilotage :

Il est composé des personnes suivantes :

V. Bourcier, F. Carrat, C. Dorival-Mouly, JC Duclos-Vallée, C. Guettier, M.Lewin, P. Nahon, O. Séror, S. Tamazirt, M. Tatéo et M.Ziol, C. Cagnot

10.3 Coordination de l'étude :

L'équipe 1 (Jean-Charles Duclos-Vallée, Sonia Tamazirt) coordonnera le projet en collaboration avec l'équipe 2 (Pierre Nahon, Valérie Bourcier) et les équipes 3 (Fabrice Carrat) et 5 (Hélène Fontaine)

Ces 4 équipes s'assureront en particulier

- du respect des critères d'inclusion et de non inclusion
- d'un rythme satisfaisant des inclusions
- d'une coordination adéquat entre les cohortes CIRVIR et HEPATHER
- d'une coordination effective entre les services de radiologie et de pathologie pour qu'une relecture des imageries et des prélèvements biopsiques soit faite « en cours d'étude ».

L'équipe 6 (Service de Virologie, GH Paris Sud, Anne-Marie Roque-Afonso) prendra en charge l'analyse des différents niveaux de contrôle du VHB (quantification AgHBs, quantification du cccDNA) et le génotype VHB.

L'équipe 4 et l'équipe 9 (Service de Radiologie, Hôpital Paul Brousse (Maité Lewin), Service de Radiologie, Hôpital Jean Verdier (Olivier Séror) ont en charge la relecture centralisée des imageries vasculaires (TDM/IRM).

L'équipe 7 et l'équipe 8 (Service d'anatomopathologie, Hôpital Jean Verdier (Marianne Ziol) et Service d'anatomopathologie, GH Paris Sud (Catherine Guettier)) ont en charge la relecture centralisée des comptes rendus et des lames de biopsies et des pièces opératoires et explants, ainsi que la conservation des lames blanches.

L'équipe 3 (Fabrice Carrat, Céline Dorival) assure la coordination de la cohorte Hepather et prendra en charge la gestion de l'e-CRF et l'analyse statistique de l'étude

7.11. Note d'information et de consentement

NOTE D'INFORMATION

Etude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques d'une tumeur primitive du foie
carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC/CC) chez des patients éradiqués du virus de l'hépatite
C (VHC) et chez des patients contrôlés pour le virus de l'hépatite B (VHB)

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de votre participation à la cohorte ANRS CO22 HEPATHER ou à la cohorte ANRS CO12 CirVir, le Professeur, Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital, vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie, intitulée « Etude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques du carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC/CC) chez les patients éradiqués du virus de l'hépatite C (VHC) et chez les patients contrôlés pour le virus de l'hépatite B (VHB) ».

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications. Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche ?

Vous êtes atteint d'une maladie hépatique liée au virus de l'hépatite C et guérie de celui-ci ou au virus de l'hépatite B avec un contrôle de la répllication virale du virus B. L'apparition d'une tumeur primitive du foie de type carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome vient d'être diagnostiquée.

L'objectif de cette étude qui vous est proposée est d'améliorer la connaissance des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques de ce type de complication

Le promoteur de cette étude est l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS).

2) En quoi consiste la recherche ?

L'étude se déroulera dans 45 centres hospitaliers qui sont spécialisés dans la prise en charge de la tumeur primitive du foie.

Le fait que vous participiez ou non à cette étude n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale habituelle. Votre participation à cette étude ne présente aucun caractère obligatoire. Elle permettra par le recueil et l'étude des données cliniques et biologiques d'améliorer la connaissance de votre maladie et donc d'améliorer globalement la prise en charge des patients.

L'étude ne comporte aucune contrainte supplémentaire par rapport à la surveillance habituelle de votre maladie, à l'exception d'un prélèvement de 20 ml de sang (soit 4 tubes de 5 ml) supplémentaire réalisé lors de votre inclusion dans l'étude, puis une fois par an pendant les 2 ans de l'étude. Le sang prélevé sera congelé et conservé dans une biothèque (collection d'échantillons sanguins : plasma, sérum, ADN). Une fois les échantillons constitués, ils seront régulièrement transférés à la société Cell and Co chargé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) de conserver les échantillons constitués pour cette étude.

Les biothèques et cellulothèques seront constituées pour réaliser des tests plus sensibles et si cela est nécessaire, faire des analyses et recherches complémentaires ultérieures, afin d'étudier essentiellement l'intérêt de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et/ou pronostics de ce type de tumeur.

Vous avez la possibilité à tout moment de demander au médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche, la destruction de ces prélèvements biologiques ou de vous opposer à toute utilisation ultérieure

Si dans le cadre de votre suivi habituel une biopsie hépatique, résection ou une transplantation hépatique est réalisée, une partie du prélèvement pourra être conservée dans la tissuthèque du service d'anatomopathologie de l'hôpital Paul Brousse (service de Pr C. Guettier)

Le registre des patients, qui comprend votre numéro d'inclusion à 6 chiffres et vos noms, prénom et adresse, sera complété par le médecin qui vous suit à l'hôpital et sera conservé uniquement par ce dernier, afin que vous puissiez par son intermédiaire, conformément à la loi informatique et liberté, exercer votre droit d'accès et de rectification aux informations enregistrées qui vous concernent.

Les informations que vous donnez sont confidentielles. Elles pourront être consultées par des personnes mandatées par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) et/ou par les Autorités de Santé, dans le but de confirmer l'exactitude des données de l'étude et ce, sous la surveillance de votre médecin référent à l'hôpital.

L'ensemble des intervenants agissant dans le cadre de cette étude est soumis au secret professionnel et médical.

Les résultats de cette étude pourront être présentés à l'occasion de réunions ou de congrès et éventuellement faire l'objet de publications. Toutefois votre identité ne sera jamais révélée au cours de ces présentations.

3) Aspects éthiques et réglementaires

Les données vous concernant feront l'objet d'un traitement informatique. Vous disposez, conformément aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), d'un droit d'accès (article 39) et de rectification (article 40) de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition (article 56) à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette étude.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette étude et qui connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du Code de la Santé Publique.

Cette étude a fait l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale CPP IDF 3 et obtenu un avis favorable enregistré sous le n° XXXXX

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS), promoteur de cette étude et située au 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS, a souscrit une assurance de responsabilité civile, n°90682, adhésion n° 906822011009 conformément aux dispositions de la loi française sur les recherches biomédicales.

Votre participation à cette étude doit être volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer et vous serez libre, à tout moment et sans avoir à vous justifier, de revenir sur votre décision, et de demander que le sang prélevé pour la biothèque ou cellulothèque soit détruit sur simple demande formulée à votre médecin référent hospitalier. La décision de vous retirer de l'étude n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre et sur la qualité de vos relations avec votre médecin.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien vouloir dater et signer le document ci-joint intitulé « Formulaire de Consentement », attestant de votre participation libre et informée. Un exemplaire vous sera remis. Le deuxième exemplaire sera conservé par votre médecin à l'hôpital. Le troisième exemplaire sera archivé, sous enveloppe scellée, par le promoteur de l'étude.

N'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions qui vous paraissent utiles, concernant cette étude ou votre participation, avant de donner votre accord.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE

Etude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques d'une tumeur primitive du foie
carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC/CC) chez des patients éradiqués du virus de l'hépatite
C (VHC) et chez des patients contrôlés pour le virus de l'hépatite B (VHB)

Je soussigné(e) (nom, prénom)

certifie avoir lu et compris le document d'information qui m'a été remis, relatif au suivi dans l'étude ANRS pour une
durée de 2 ans J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Docteur (nom, prénom,
téléphone).....

J'ai été informé(e) des contraintes et des avantages liés à ma participation. Je connais la possibilité qui m'est réservée
d'interrompre ma participation à cette étude à tout moment sans avoir à justifier ma décision et sans que cela remette
en cause la qualité des soins ultérieurs. Je m'engage à en informer le Docteur en charge de la recherche.

J'ai été averti(e) et accepte qu'une biothèque et/ou cellulothèque (collection d'échantillons sanguins : plasma, sérum,
ADN,) soit réalisée à partir des prélèvements de sang. Ces échantillons congelés permettront, si cela paraît nécessaire,
de vérifier certaines données, de réaliser des tests plus sensibles et d'effectuer des recherches biologiques
complémentaires, y compris génétiques.

J'ai été averti(e) et accepte que, si dans le cadre de ma prise en charge une biopsie hépatique était nécessaire, une partie pourra en être conservée dans la
tissuthèque du service d'anatomopathologie de l'hôpital Paul Brousse (service de C. Guettier). Ces échantillons permettront des recherches ultérieures.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état
des connaissances et en fonction de l'évolution de ma maladie.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de ce protocole puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.
J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Libertés » (article 40), s'exerce à tout moment
auprès du Docteur en charge de la recherche, et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition
auprès de celui-ci directement ou par l'intermédiaire d'un médecin désigné à cet effet.

J'accepte que tout médecin, scientifique ou personne impliqué dans le déroulement de l'étude, ainsi que les
représentants des Autorités de Santé, ait accès aux données qui me concernent dans le respect le plus strict de la
confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes
droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

J'accepte librement de participer à cette recherche
dans les conditions précisées dans le document
d'information.

☐ oui

☐ non

J'accepte que les échantillons biologiques
soient conservés après la fin de
cette recherche

☐ Oui

☐ non

Fait à, le __/__/__

Signature :

Signature du médecin

Fait à, le __/__/__

Signature :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR L'ANALYSE GENETIQUE

Etude des caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques d'une tumeur primitive du foie carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC/CC) chez des patients éradiqués du virus de l'hépatite C (VHC) et chez des patients contrôlés pour le virus de l'hépatite B (VHB)

Madame, Monsieur,

Vous avez donné votre consentement pour participer à la recherche intitulée «Etude des caractéristiques épidémiologique, radiologiques et histologiques d'une tumeur primitive du foie carcinome hépatocellulaire ou cholangiocarcinome (CHC /CC) chez des patients éradiqués du virus de l'hépatite C (VHC) et chez des patients contrôlés pour le virus de l'hépatite B (VHB)» -

Comme le médecin vous l'a précisé, il est prévu dans le cadre de cette étude de réaliser un prélèvement de sang à la visite d'inclusion, ce prélèvement sera conservé et congelé dans une collection biologique (« biothèque »)

Si vous êtes d'accord, l'échantillon d'ADN anonymisé (DNAtèque) sera congelé et conservé pour une utilisation ultérieure dans le cadre de recherches futures sur la tumeur primitive du foie (CHC/CC). L'échantillon sera conservé par la société CELL and Co, rue de Chambussière – 63430 Pont du Château. Vous pouvez à tout moment demander que votre échantillon d'ADN soit détruit.

Vous êtes entièrement libre de refuser l'analyse génétique prévue dans le cadre de cette étude.

Si vous êtes d'accord pour que cette analyse génétique soit réalisée, il vous est proposé de donner votre consentement écrit en signant ce formulaire.

- Conservation de l'échantillon biologique :

☐ J'accepte que l'échantillon d'ADN extrait soit conservé après la fin de cette recherche

☐ Je refuse que l'échantillon d'ADN extrait soit conservé après la fin de cette recherche

J'ai reçu une information suffisante sur les indications et implications de cette étude génétique.

☐ **J'accepte** le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques.

☐ **Je n'accepte pas** le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques.

☐ **J'accepte** que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

7.12. Bibliographie

- 1.- Rosa I, Denis J, Lesgourgues B, Renard P, Dobrin AS, Becker C, Groupe d'étude Changh. A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management. The CHANGH cohort : preliminary results (abstract). *Hepatology* 2010 ; 1144A.
- 2.-Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Rapport Francim-HCL-InVS-INCA, 2013.
- 3.-CépiDc-Inserm. <http://www.cepids.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>. Données sur les causes de décès, 2013.
- 4.- Aleman S, Rahbin N, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, Verbaan H, Stal P, Carlsson T, Norrgren H, Ekblom A, Granath F and Hultcrantz R. A Risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virological response with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* (2013) 57 (2): 230-236.
5. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Hsieh UH, Lu SN, Wang LY, Chen CJ, for the R.E.V.E.A.L- HBV Study group. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B Patients : risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013 ; 58 : 546-554.
- 6.-Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):348-56.
- 7.-Wong JS1, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, Wong J, Lee KF, Lai PB, Chan HL. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1104-12.
- 8.-Papatheodoridis GV1, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, Vasiliadis T, Mimidis K, Gogos C, Ketikoglou I, Manesis EK; HEPNET. Greece Cohort Study Group. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut.* 2011 Aug;60(8):1109-16.
- 9.-Tseng TC1, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012 May;142(5):1140-1149.
- 10.-Jinjuvadia R, Patel S, and Liangpunsakul S, The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma : systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014 ; 48(2).
- 11.-Aghemo A1, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperis E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012 Nov;56(5):1681-7. doi: 10.1002/hep.25867. Epub 2012 Oct 14.
- 12- Chen CL1, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):111-21
- 13- Qin LQ1, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60Suppl 7:330-40
- 14- Duarte-Salles T, Ferdiko V, Stepien M, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P et al. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma : the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition *Int J Cancer* : 2014 ; 135 : 1662-1672.
- 15-Fedirko V1, Duarte-Salles T, Bamia C, Trichopoulou A, Aleksandrova K, Trichopoulos D, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology.* 2014 Oct;60(4):1222-30.
- 16- <http://www.constances.fr/espace-scientifique/bilan-sante.php>
- 17- Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J, Allgood PC, Kearns O, Tappenden N, O'Sullivan E, Lawrence G. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol.* 2008 Jul 1;168(1):98-104

8 ANNEXE 4 : INFORMED CONSENTS IN FRANCE.



LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

ETUDE ANRS CO22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes atteint(e) par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou de l'hépatite C (VHC). À ce titre, votre médecin vous propose de participer à une cohorte nationale dont l'objectif est d'améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Pour cela, des données cliniques et biologiques seront régulièrement recueillies au cours de votre suivi durant les huit prochaines années; des prélèvements sanguins seront également effectués en vue d'examens virologiques et génétiques et conservés en vue d'évaluations ultérieures en fonction de l'évolution des connaissances.

Le médecin responsable de cette étude est :

Le Docteur : (nom de l'investigateur)

Téléphone :

Dénoté « votre médecin » dans le reste du texte.

Afin de vous permettre de prendre une décision concernant votre décision de participer ou non à cette recherche, il est important que vous preniez connaissance de sa nature et de ses objectifs.

Merci de prendre le temps de lire attentivement les informations suivantes et d'en discuter avec vos amis, proches, membres de votre famille, membres d'association ou votre médecin. N'hésitez pas à poser des questions si certains points ne sont pas clairs ou si vous souhaitez des informations supplémentaires.

Cette étude est soumise aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique ainsi qu'aux articles R. 1121-1 et suivants du dit Code.

Nature et objectifs de l'étude

Comme indiqué précédemment, l'objectif principal de cette cohorte est d'améliorer les modalités de prise en charge thérapeutiques des hépatites B et C et d'identifier les déterminants individuels, y compris génétiques, virologiques, environnementaux et sociaux.

Le but de cette cohorte est donc de créer une large base de données comprenant les caractéristiques cliniques, biologiques, génétiques et épidémiologiques permettant entre autres :

- D'analyser les effets des traitements à court, moyen et long terme tant sur le plan de leur efficacité, de leur tolérance, et de leur impact sur l'évolution de la maladie ;
- D'identifier de nouveaux facteurs prédictifs de la réponse au traitement et de nouvelles méthodes non invasives pour le diagnostic, la sévérité, le pronostic et la réponse thérapeutique ;
- De caractériser les mécanismes moléculaires de l'efficacité et de l'échec des traitements anti-viraux ;
- De caractériser les facteurs associés à la résistance virologique ;
- De valider de nouvelles combinaisons thérapeutiques ;
- D'identifier des corrélations psychosociales et comportementales à l'accès aux soins, à la progression de la maladie et à l'épidémiologie de la charge virale B et C ;
- D'évaluer le rapport coût-efficacité / coût-utilité des traitements anti-viraux B et C et la qualité de vie des patients traités ou non.

Votre participation à cette étude n'est pas obligatoire, elle est entièrement libre et volontaire, mais elle sera très utile pour améliorer la connaissance de l'infection par le VHB ou C et sa prise en charge.

Votre participation à cette étude n'aura aucune conséquence sur la prise en charge médicale que vous êtes en droit d'attendre. La fréquence des consultations et les examens pratiqués à l'occasion de ces consultations seront les mêmes que vous participiez ou non à l'étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, votre médecin réalisera, lors de chacune de vos consultations, un bilan clinique et les examens habituellement pratiqués dans le suivi habituel de votre maladie (échographie hépatique, analyses biologiques ainsi que tout autre examen qu'il jugera opportun).

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : l'un pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.



Ce document a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Ile de France III lors de la séance du 08/07/2014.

Le promoteur de cet essai, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice, auprès de la société HDI Gerling sous le numéro n° 90682 conformément aux dispositions de l'article L. 1121-10 du Code de la santé publique.

Modalités de l'étude

Les informations recueillies au cours de l'étude concerneront des caractéristiques cliniques et biologiques et des collections biologiques.

Si vous acceptez de participer à cette étude après avoir lu toutes ces informations et discuté de tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document. Vous resterez libre de retirer votre consentement et d'interrompre votre participation à n'importe quel moment sans que cela ait une quelconque conséquence sur vous-même ou votre éventuel suivi médical.

Au cours de la visite d'inclusion (J0), il sera fait un recueil de vos données démographiques telles que votre date de naissance, votre situation familiale, vos antécédents familiaux, l'histoire de votre maladie et le mode de contamination, vos antécédents médicaux et les traitements qui vous sont prescrits, de vos habitudes de vie, des données cliniques et biologiques.

Au cours de cette visite, un prélèvement **supplémentaire de 70 ml. de sang (soit 14 tubes de 5 ml. ou équivalent)** sera réalisé, ainsi qu'un recueil d'urine. Des échantillons de tissus provenant d'éventuels prélèvements motivés par votre situation clinique (biopsie hépatique voire pièces recueillies en cas d'intervention chirurgicale d'hépatectomie chez des patients ayant une cirrhose parfois associée à un hépatocarcinome) seront collectés rétrospectivement et prospectivement. Ces échantillons seront congelés et stockés pour la constitution de bibliothèque de l'étude (collection d'échantillons sanguins : plasma, sérum, ADN ; de tissus et d'urines) pendant toute la durée de l'étude. Ces échantillons pourront être utilisés pour réaliser, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques complémentaires, selon le progrès des techniques et des connaissances. Ces échantillons auront été totalement anonymisés (il sera impossible de connaître votre identité).

Au cours des visites suivantes qui auront lieu tous les ans et lors de la visite supplémentaire pour les patients VHC mis sous traitement anti-VHC, des prélèvements sanguins seront réalisés à une fréquence et avec un volume qui variera en fonction de votre maladie (type d'hépatite et stade d'évolution) et des sous-études qui vous seront proposées. Des auto-questionnaires vous seront remis afin que vous puissiez répondre de la façon la plus indépendante possible.

Pour les analyses génétiques, nous rechercherons l'ensemble des polymorphismes génétiques, c'est-à-dire des variations naturelles situés au niveau de vos gènes, qui peuvent avoir une influence sur la l'activité ou la fibrose de votre maladie hépatique comme sur la réponse au traitement anti-viral.

Afin de réaliser les analyses médico-économiques, des informations vous concernant seront également recueillies à partir du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et du registre national d'identité des personnes physiques (RNIPP), ainsi que des registres de santé existants ayant fait l'objet de déclaration à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

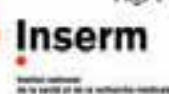
Bénéfices/risques attendus

Vous contribuez à un effort de recherche qui permettra d'améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C.

Les résultats de l'analyse génétique resteront à visée de recherche et leur exploitation n'aura aucun impact sur votre prise en charge. Conformément à l'article L. 1122-1 du Code de la santé publique, vous pourrez avoir accès aux résultats globaux de l'étude mais non aux résultats vous concernant à titre individuel. Vous ne recevrez aucun bénéfice particulier, financier ou autre en participant à cette recherche.

Vous n'encourez aucun risque supplémentaire en dehors de celui de la prise en charge standard du patient, de sa prise éventuelle de traitement et du risque lié aux prélèvements de sang supplémentaires.

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : 1^{er} pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur



Confidentialité

Les données seront analysées de manière totalement codées sans mention de votre nom ni de votre prénom. Certaines analyses statistiques pourront être effectuées à partir des données recueillies.

Vos échantillons sanguins seront analysés avec les informations collectées dans le cadre de l'observatoire, aucune information vous concernant ne sera donnée au(x) laboratoire(s) effectuant les analyses.

Une sécurité stricte sera donc mise en place pour s'assurer que vos données soient conservées de manière codée. Ils ne seront analysés qu'avec ceux d'autres patients et non de manière individuelle. De ce fait, il est important que vous compreniez que les résultats de votre prélèvement ne seront communiqués ni à vous ni à votre médecin.

Les résultats de l'analyse pourront être utilisés dans le rapport d'étude transmis aux diverses autorités de santé internationales, pour des présentations scientifiques ou pour des publications. Mais votre nom n'apparaîtra jamais.

Participation et responsabilités du patient.

Votre participation à cette étude doit être volontaire. Vous pouvez vous retirer à tout moment de cette recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement, ni sur la qualité des soins, et de votre relation avec votre médecin. Conformément aux dispositions de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, à l'exception de ses articles 23 à 26, 32 et 38, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification, ainsi qu'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de cette étude qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement, ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111_7 du Code de la Santé Publique.

Vous pouvez la refuser ou après, effectuer une demande écrite à l'ANRS pour demander la destruction de l'échantillon sanguin destiné à cette recherche. Une attestation de destruction sera alors fournie en retour.

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : 1^{er} pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur



CONSENTEMENT DU PATIENT

ETUDE ANRS CO22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

De M (Nom et Prénom du patient)

Le Docteur m'a proposé de participer à la cohorte citée en titre, qui a reçu un avis favorable du Comité de Protection des personnes (CPP Ile de France III) et une autorisation de l'Autorité Compétente. Le promoteur de cet essai, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice, auprès de la société HDI Gerling sous le numéro n°90682 conformément aux dispositions du Code de la santé publique.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ou que je peux accepter de participer à tout ou partie de l'étude. Cela ne changera pas nos relations pour mon éventuel suivi médical. J'ai reçu et bien compris les informations contenues dans ce document. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions nécessaires à mon information.

J'accepte librement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la « notice d'information au patient » de ce document : recueil des données me concernant par questionnaires, auprès des professionnels de santé qui me suivent, des caisses d'assurance maladie et vieillesse, des registres de santé et du registre national d'identité des personnes physiques (RNIPP).

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans préjudice ou perte de bénéfice. J'en informerai alors le médecin-investigateur.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche complémentaire comportant éventuellement des données génétiques, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.

J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et libertés (art.39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin.

J'ai bien noté que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix et que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la notice d'information.

Ces données qui me concernent resteront **STRICTEMENT CONFIDENTIELLES**.

Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin.

- J'accepte le recueil de données me concernant auprès du SNIIRAM, des registres de santé et du RNIPP. ☐ OUI ☐ NON
- J'accepte que soient réalisés sur mes échantillons sanguins des dosages biologiques : ☐ OUI ☐ NON
- J'accepte que les échantillons soient conservés pendant 20 années pour des études ultérieures sur les hépatites virales, en fonction de l'avancement des connaissances. ☐ OUI ☐ NON

Signature du patient Date de la signature : ____/____/____

Je, soussigné, ai entièrement expliqué à ce patient les informations utiles concernant cette étude et lui ai remis un exemplaire de ce formulaire de consentement daté et signé.

Signature de l'investigateur Date de la signature : ____/____/____

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : 1^{er} pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.

Etude ANRS CO22 HEPATHER
Recueil et traitement de données génétiques

Page 1 sur 1

Version n°1.0 du 27/06/2014



Cohorte ANRS CO 22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

CONSENTEMENT POUR LE RECUEIL ET LE TRAITEMENT DE DONNEES GENETIQUES

Je, soussigné(e) (nom et prénom du patient),
certifie que j'ai accepté de participer à la cohorte ANRS CO22 Hepather,
et que le Docteur (nom et prénom)

m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à tout ou en partie à la COHORTE ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française. Cela ne changera pas nos relations pour mon éventuel suivi médical. J'ai reçu et bien compris les informations contenues dans ce document. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions nécessaires à mon information. Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang ont été/seront effectués à la visite d'inclusion, sont congelés et conservés (de façon codée sans mention de mon nom ni de mon prénom) dans une collection biologique (« biothèque »)

J'accepte que, dans le cadre d'étude génétique, l'ADN extrait ne sera pas utilisé à d'autres fins que dans le cadre de cette cohorte et de futures recherches sur la maladie (Hépatite B et/ou C).

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans préjudice ou perte de bénéfice. J'en informerai alors le médecin-investigateur.

Ces données qui me concernent resteront **STRICTEMENT CONFIDENTIELLES**.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette cohorte et dans le cadre de futures recherches sur l'Hépatite B et/ou C, comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Signature du patient Date de la signature : ____/____/____

Je, soussigné, ai entièrement expliqué à ce patient les informations utiles concernant le recueil et le traitement de données génétiques et lui ai remis un exemplaire de ce formulaire de consentement daté et signé.

Signature de l'investigateur Date de la signature : ____/____/____

Consentement signé en trois exemplaires originaux : un exemplaire qui sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur.

ANRS CO22 HEPATHER

Addendum 1 à la note d'information



Addendum 1 à la Note d'Information destinée aux patients

ETUDE ANRS CO22 HEPATHER Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Madame, Monsieur,

Vous avez accepté de participer à la cohorte ANRS CO22 HEPATHER visant à améliorer la connaissance sur la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Dans le cadre de votre participation à cette recherche, des informations sur votre état de santé sont recueillies lors de vos consultations de suivi habituel de votre maladie.

Nous vous informons que dans le cas où vous ne viendrez plus aux consultations, les personnels du service hospitalier où vous êtes suivi(e) pourraient être amenés à vous contacter par téléphone, d'une part pour vous fixer un nouveau rendez-vous et d'autre part pour recueillir des informations sur votre état de santé si vous le voulez.

Vos droits restent inchangés. Pour toute question, vous pouvez vous adresser au médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez également à tout moment vous retirer de cette recherche sans justification en le disant simplement à votre médecin, sans conséquence sur la qualité de vos soins et de votre relation avec votre médecin.

Ce document a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Île de France III le 11/07/2017.

Page 1 / 1

9 ANNEXE 5 : INFORMED CONSENTS IN BELGIUM



Titre de l'étude : ANRS CO22 HEPATHER - Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Promoteur de l'étude (responsable légal et financier) : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites) (INSERM-ANRS), 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France. Téléphone : +33 1 53 94 60 00, Fax : +33 1 53 94 60 02.

Investigateur coordonnateur de l'étude (France) : Pr. Stanislas Pol – Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul, Paris, France

Comité d'Ethique Médicale : Comité d'Ethique ULB-Erasme (OM021)

Médecins investigateurs locaux : Prof. Christophe MORENO, Département Médico-Chirurgical de Gastro-Entérologie, d'Hépatopancréatologie et d'Oncologie Digestive, CUB Hôpital Erasme, Route de Lennik 808, 1070 BRUXELLES. Téléphone : +32 (0)2 555 5735, Fax : +32 (0)2 555 8236

I) Information essentielle à votre décision de participer

Madame, Monsieur,

Vous êtes atteint(e) par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou de l'hépatite C (VHC). À ce titre, votre médecin vous propose de participer à une cohorte nationale.

Cette étude a pour objectif d'améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Pour cela, des données cliniques et biologiques seront régulièrement recueillies au cours de votre suivi; des prélèvements sanguins seront également effectués en vue d'examens biologiques, virologiques et génétiques (étude des variations naturelles situées au niveau de vos gènes) et conservés en vue d'évaluations ultérieures en fonction de l'évolution des connaissances.

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ». Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente.

Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Si vous participez à cette étude, vous devez savoir que :

- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique, le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer en informant l'investigateur.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Des chercheurs du secteur public ou privé, partenaires ou non de la cohorte, pourront accéder, de façon encadrée, aux données et échantillons de la cohorte, sans qu'il leur soit possible de vous identifier.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette recherche.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.
- Si vous prenez un traitement proposé par le médecin investigateur, il est prescrit en conformité avec les recommandations actuelles et ne sera pas modifié du fait de votre participation à l'étude.

Un complément d'informations sur vos « Droits de participant à une étude clinique » sont fournis en annexe (pages 7-9).



Objectifs et déroulement de l'étude

Cette étude clinique est organisée pour améliorer les modalités de prise en charge thérapeutiques des hépatites B et C et d'identifier les déterminants individuels, y compris génétiques, virologiques, environnementaux et sociaux. Les informations recueillies au cours de l'étude concerneront des caractéristiques cliniques et biologiques et des collections biologiques.

Cette étude clinique devrait inclure 25.000 patients dont 15.000 infectés récents ou anciens par l'hépatite C et 10.000 infectés par l'hépatite B.

Votre participation à l'étude prendra fin en 2022 durant lesquels, à l'occasion de chacune des visites de consultation que vous proposera votre médecin, nous demanderons à votre médecin de nous transmettre des informations relatives à votre traitement, à l'évolution de votre situation clinique et de vos symptômes et les résultats des examens prescrits (échographie hépatique, analyses biologiques ainsi que tout autre examen qu'il jugera opportun).

Votre médecin vous demandera également de remplir un auto-questionnaire afin que vous puissiez répondre de la façon la plus indépendante possible (questionnaire qualité de vie). Remplir ce questionnaire vous prendra 10 minutes lors des consultations annuelles.

Le but de cette étude est donc de créer une large base de données comprenant les caractéristiques cliniques, biologiques, génétiques et épidémiologiques permettant entre autres :

- D'analyser les effets des traitements à court, moyen et long terme tant sur le plan de leur efficacité, de leur tolérance et de leur impact sur l'évolution de la maladie ;
- D'identifier de nouveaux facteurs prédictifs de la réponse au traitement et de nouvelles méthodes non invasives pour le diagnostic, la sévérité, le pronostic et la réponse thérapeutique ;
- De caractériser les mécanismes moléculaires de l'efficacité et de l'échec des traitements anti-viraux ;
- De caractériser les facteurs associés à la résistance virologique ;
- De valider de nouvelles combinaisons thérapeutiques ;
- D'identifier des corrélations psychosociales et comportementales à l'accès aux soins, à la progression de la maladie et à l'épidémiologie de la charge virale B et C ;
- D'évaluer le rapport coût-efficacité / coût-utilité des traitements anti-viraux B et C et la qualité de vie des patients traités ou non.

Au cours de la visite d'inclusion (J0), il sera fait un recueil de vos données démographiques telles que votre date de naissance, votre situation familiale, vos antécédents familiaux, l'histoire de votre maladie et le mode de contamination, vos antécédents médicaux et les traitements qui vous sont prescrits, de vos habitudes de vie, des données cliniques et biologiques.

Au cours de cette visite, un prélèvement supplémentaire de 70 ml de sang (soit 14 tubes de 5 ml ou équivalent) sera réalisé, ainsi qu'un recueil d'urine. Des échantillons de tissus provenant d'éventuels prélèvements motivés par votre situation clinique (biopsie hépatique voire pièces recueillies en cas d'intervention chirurgicale d'hépatectomie chez des patients ayant une cirrhose parfois associée à un hépatocarcinome) seront collectés rétrospectivement et prospectivement. Ces échantillons seront congelés et stockés pour la constitution de la bibliothèque de l'étude (collection d'échantillons sanguins : plasma, sérum, ADN ; de tissus et d'urines) pendant toute la durée de l'étude.

Ces échantillons pourront être utilisés pour réaliser, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques complémentaires (dosages biologiques, analyses virologiques et génétiques), selon le progrès des techniques et des connaissances. Ces échantillons auront été totalement anonymisés (il sera impossible de connaître votre identité).

Au cours des visites suivantes qui auront lieu tous les ans et lors de la visite supplémentaire pour les patients souffrant de l'hépatite C (VHC) mis sous traitement anti-VHC, des prélèvements sanguins seront réalisés à une fréquence et avec un volume qui variera en fonction de votre maladie (type d'hépatite et stade d'évolution) dans le cadre de vos soins habituels et des sous-études qui vous seront proposées.

Pour les analyses génétiques, nous rechercherons l'ensemble des polymorphismes génétiques, c'est-à-dire des variations naturelles situés au niveau de vos gènes, qui peuvent avoir une influence sur la l'activité ou la fibrose de votre maladie hépatique comme sur la réponse au traitement anti-viral.



Description des risques et bénéfices

Comme mentionné plus haut, ni le traitement qui vous a été proposé, ni les procédures de diagnostic et de surveillance de votre situation clinique ne sortent de la bonne pratique médicale. Aucun risque, en termes de santé, ne peut être lié à votre participation à cette étude.

De même, vous ne devez pas vous attendre à des bénéfices personnels du fait de votre participation à l'étude. Sachez seulement que votre participation nous permettra de mieux comprendre la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C. Les résultats de l'analyse génétique resteront à visée de recherche et leur exploitation n'aura aucun impact sur votre prise en charge.

Retrait du consentement

Votre participation est volontaire et vous avez le droit de retirer votre consentement à participer à l'étude pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier.

Si vous souhaitez retirer votre consentement, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées ; cependant vous ne ferez plus l'objet des prélèvements supplémentaires prévus pour la constitution de la biothèque.

Vous continuerez à faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de votre état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Si vous participez à cette recherche, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.
- De ne rien masquer comme information au sujet de votre état de santé, de médicaments que vous prenez ou de symptômes que vous ressentez.
- D'informer votre médecin si on vous propose de participer à une autre étude afin de discuter avec lui de l'opportunité de participer à cette étude et de voir si alors, votre participation à la présente étude doit se terminer.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter le médecin investigateur (Prof. MORENO Christophe) ou un membre de son équipe de recherche (Mr AMRANI Mohammed) au numéro de téléphone suivant : 02/555 8382.

Si vous avez des questions relatives à vos droits de participant à une étude clinique, vous pouvez contacter le médiateur des droits du patient de votre institution via le numéro de téléphone : 02/555 4491, par fax au 02/555 4376 ou par courriel à mediateur@erasme.ulb.ac.be. Si nécessaire, ce dernier peut vous mettre en contact avec le comité d'éthique. Cette personne n'est en aucune façon impliquée dans le projet de recherche et vous ne compromettez pas votre participation à l'étude en l'appelant.



Titre de l'étude : ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Promoteur de l'étude (responsable légal et financier) : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) (INSERM-ANRS), 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France. Téléphone : +33 1 53 94 60 00, Fax : +33 1 53 94 60 02.

Investigateur coordonnateur de l'étude (France) : Pr. Stanislas Pol – Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul, Paris, France

Comité d'Ethique Médicale : Comité d'Ethique ULB-Erasme (OM021)

Médecins investigateurs locaux : Prof. Christophe MORENO, Département Médico-Chirurgical de Gastro-Entérologie, d'Hépatopancréatologie et d'Oncologie Digestive, CUB Hôpital Erasme, Route de Lennik 808, 1070 BRUXELLES. Téléphone : +32 (0)2 555 5735, Fax : +32 (0)2 555 8238

II) Consentement éclairé

Participant

- Je déclare que j'ai été informé(e) sur la nature de l'étude, son but, sa durée, et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.
- J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix (médecin généraliste, parent).
- J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse favorable à mes questions.
- J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que le médecin investigateur et le promoteur de l'étude se portent garant de la confidentialité de ces données.
- J'ai bien noté que les données me concernant pourront m'être communiquées par l'intermédiaire du médecin investigateur et que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche.
- J'ai compris que mes données et/ou échantillons pourront être exploités par des chercheurs du secteur public ou privé.
- Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant de garanties de confidentialité (pages 7-8). Je donne également mon accord au transfert et au traitement de ces données dans d'autres pays que la Belgique.
- J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que les données de recherche récoltées pour les objectifs de la présente étude puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte de la présente étude (meilleure connaissance de la maladie et de son traitement).
- J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que soient réalisés sur mes échantillons sanguins des dosages biologiques.
- J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que les échantillons soient conservés pendant 20 années pour des études ultérieures sur les hépatites virales, en fonction de l'avancement des connaissances.
- J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que mon médecin généraliste ou d'autres médecins spécialistes en charge de ma santé soient contactés si nécessaire pour l'obtention d'informations complémentaires relatives à ma santé.
- J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

NOM, PRENOM DU PARTICIPANT : _____

DATE ET SIGNATURE DU PARTICIPANT : _____

**Témoin / Interprète**

J'ai été présent(e) durant l'entièreté du processus d'information au patient et je confirme que l'information sur les objectifs et procédures de l'étude a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris l'étude et que le consentement à participer à l'étude a été donné librement.

NOM, PRENOM ET QUALIFICATION DU TEMOIN/INTERPRETE :

DATE ET SIGNATURE DU TEMOIN/INTERPRETE :

Médecin Investigateur

Je soussigné, _____ médecin investigateur principal ou co-investigateur confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la « Déclaration d'Helsinki », dans les « Bonnes pratiques Cliniques » et dans la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

NOM, PRENOM DE L'INVESTIGATEUR : _____

DATE ET SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR : _____



III) Consentement éclairé - ETUDE GENETIQUE

Je certifie que le Prof/Dr
(nom, prénom) m'a proposé de participer à l'étude ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

- J'ai bien noté que des prélèvements de sang seront effectués pendant l'étude, congelés et conservés (sous forme codée de façon à protéger mon anonymat) dans une biothèque (cfr page 8).
- L'ADN extrait dans le cadre de l'étude génétique ne sera pas utilisé à d'autres fins que dans le cadre de cette étude et de la maladie (Hépatite B et/ou C), sans qu'un nouveau consentement ne soit demandé.
- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche et dans le cadre de l'infection Hépatite B et/ou C, comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte (cfr Vos droits en tant que participant à une étude clinique, pages 7-9).

NOM, PRENOM DU PARTICIPANT : _____

DATE ET SIGNATURE DU PARTICIPANT : _____



Titre de l'étude : ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Promoteur de l'étude (responsable légal et financier) : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) (INSERM-ANRS), 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France. Téléphone : +33 1 53 94 60 00, Fax : +33 1 53 94 60 02.

Investigateur coordonnateur de l'étude (France) : Pr. Stanislas Pol – Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul, Paris, France

Comité d'Ethique Médicale : Comité d'Ethique ULB-Erasme (OM021)

Médecins investigateurs locaux : Prof. Christophe MORENO, Département Médico-Chirurgical de Gastro-Entérologie, d'Hépatologie-Pancréatologie et d'Oncologie Digestive, CUB Hôpital Erasme, Route de Lennik 808, 1070 BRUXELLES. Téléphone : +32 (0)2 555

IV) Informations complémentaires : Protection et droits du participant à une étude clinique

Comité d'Ethique

Cette étude a été évaluée par un Comité d'Ethique indépendant, à savoir le Comité d'Ethique ULB-Erasme, qui a émis un avis favorable. Les Comités d'Ethique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à un essai clinique. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient et en tant que participant à une étude clinique sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, l'étude est scientifiquement pertinente et éthique.

En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Participation volontaire

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation à l'étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte: ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification même si vous aviez accepté préalablement d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec le médecin investigateur et la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. L'investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Coûts associés à votre participation

Le promoteur a prévu de dédommager l'hôpital pour le temps consacré à l'étude par le médecin investigateur et son équipe, ainsi que pour les coûts liés aux prélèvements et analyses biologiques liés à la cohorte. Vous ne recevrez aucune indemnisation pour votre participation à cette étude. Votre participation à cette étude n'entraînera pour vous pas de frais supplémentaires. Les prestations en routine clinique pour votre suivi médical seront à votre charge et celle de votre organisme assureur.

Garantie de confidentialité

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que le médecin investigateur recueille des données vous concernant et que le promoteur de l'étude les utilise dans un objectif de recherche et dans le cadre de publications scientifiques et médicales.

Vous avez le droit de demander au médecin investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Ces données concernent votre situation clinique actuelle mais aussi certains de vos antécédents et les résultats des examens réalisés dans le cadre d'une prise en charge de votre santé selon les standards actuels. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données et le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes¹.

¹ Ces droits vous sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.
ANRS CO22 HEPATHER (CUB Hôpital Erasme), Consentement éclairé FR, v2 du 15/12/2017



Le médecin investigateur a un devoir de confidentialité vis à vis des données collectées. Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base des données collectées (INSERM-ANRS, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France. Téléphone : +33 1 53 94 60 00, Fax : +33 1 53 94 60 02).

Le médecin investigateur et son équipe seront donc les seuls à pouvoir faire le lien entre les données transmises et votre dossier médical pendant toute la durée de l'étude².

Les données personnelles transmises ne contiendront pas d'association d'éléments qui puissent permettre de malgré tout vous identifier³.

Pour le gestionnaire des données de recherche désigné par le promoteur, les données transmises ne permettent pas de vous identifier. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies par tous les investigateurs participant à la recherche, de leur traitement et de leur protection en conformité avec les impératifs de la loi belge relative à la protection de la vie privée.

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des tiers (comité d'éthique, représentants du promoteur de l'étude, auditeurs externes). En tout état de cause, cela ne pourrait se faire que sous la responsabilité du médecin investigateur ou d'un de ses collaborateurs et par des personnes soumises à l'obligation du secret professionnel.

Ces données (codées) pourront être transmises aux autorités réglementaires belges ou autres, aux comités d'éthique concernés, à d'autres médecins et/ou à des organismes travaillant en collaboration avec le promoteur.

Elles pourront également être transmises à d'autres sites du promoteur en Belgique et dans d'autres pays où les normes en matière de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins contraignantes⁴.

Votre consentement à participer à cette étude implique donc aussi votre consentement à l'utilisation de vos données médicales codées aux fins décrites dans ce document d'information et à leur transmission aux personnes et/ou instances susmentionnées.

Le promoteur utilisera les données collectées dans le cadre de l'étude à laquelle vous participez mais souhaite également pouvoir les utiliser dans le cadre d'autres recherches concernant la même maladie que la vôtre et son traitement. Toute utilisation de vos données en dehors du contexte décrit dans le présent document ne pourrait être menée qu'après approbation du comité d'éthique.

Si vous retirez votre consentement à participer à l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

Devenir de votre échantillon

Comme précisé plus haut, votre échantillon sera identifié par votre code d'identification dans l'étude de manière à protéger votre anonymat.

Vous pouvez, à tout moment, demander la destruction de vos échantillons en contactant le médecin investigateur.

[En fin d'étude, août 2022) nous souhaitons conserver pendant 20 ans vos échantillons au sein de la biobanque ANRS pour des études futures.

Vous pouvez décider de limiter l'usage de vos échantillons aux objectifs de la présente étude ou permettre leur usage pour des recherches non envisagées dans ce document pour autant qu'un comité d'éthique ait approuvé le projet de recherche.

Assurance

Les prélèvements de sang à de multiples reprises constitue un risque (douleur locale, ecchymose (bleu) au niveau du point de prélèvement) qui, si minime soit-il, est couvert par une assurance sans faute.

Le promoteur assume, même en l'absence de faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou en cas de décès, à ses ayants-droit) et lié de manière directe ou indirecte à sa participation à la recherche. Le promoteur a souscrit un contrat d'assurance de cette responsabilité⁵.

² Pour les essais cliniques, la loi l'oblige à conserver ce lien avec votre dossier durant 20 ans.

³ La base de données contenant les résultats de l'étude ne contiendra donc pas d'association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (JJ/MM/AAAA).

⁴ Le promoteur s'engage alors à respecter les contraintes de la directive européenne et de la législation belge en matière de protection de la vie privée.

⁵ Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)

ANRS CO22 HEPATHER (CUB Hôpital Erasme), Consentement éclairé FR, v2 du 15/12/2017



Vous êtes donc invité(e) à faire part de tout problème de santé nouveau au médecin investigateur avant de consulter un autre médecin, de prendre quelq'autre médicament ou de subir quelq'autre traitement médical. Si, pour quelque raison que ce soit, vous consultez un autre médecin pendant la durée de cette étude clinique, vous devrez informer ce dernier que vous participez à une étude clinique. Ceci peut être important pour établir le diagnostic et traiter vos plaintes.

Si le médecin investigateur estime qu'un lien avec l'étude est possible (l'assurance ne couvrant pas l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement habituel), il se chargera d'informer le promoteur de l'étude qui se chargera d'initier la procédure de déclaration à l'assurance. Celle-ci nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

En cas de désaccord soit avec le médecin investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou - en cas de décès - vos ayants droit pouvez assigner l'assureur directement en Belgique (HDI Gerling Assurances SA, Avenue de Tervuren 273/1, 1150 BRUXELLES, numéro de police : 390/01321512-14041).

La loi prévoit que la citation de l'assureur puisse se faire soit devant le juge du lieu où s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de votre domicile, soit devant le juge du siège de l'assureur.

10 ANNEXE 6 : DECLARATION FORM OF SERIOUS ADVERSE EVENT

DECLARATION INITIALE EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)				
ANRS Cohorte N° CO22 N°ID RCB : 2011-A01438-33				
Ce formulaire doit être transmis au centre de gestion des survenues de l'événement indésirable grave par tout moyen à votre disposition. Fax : 01 78 76 54 94				
Nom du pays : (Pays de survenue de l'événement grave)	Identifiant patient : CO22 / / / N° Essai N° Centre N° Patient Code lettre			
Date de naissance : (JJ / MM / AA) / /	Date de l'inclusion (J0) : (JJ / MM / AA) / /	Sexe : M ☐ F ☐	Poids : (Kg) ,	Taille : (cm)
1. Critère de gravité de l'événement (cocher le ou les items applicables) : ☐ 1/Décès – Date du décès (JJ / MM / AA) / / Cause probable ☐ 2/Menace vitale immédiate. ☐ 3/Invalidité ou Incapacité. ☐ 4/Anomalie/malformation congénitale. ☐ 5/Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation. ☐ 6/Evénement potentiellement grave selon l'investigateur. ☐ 7/Evénement biologique grade 4, préciser : ☐ 8/ Autre, préciser :				
2. Date de survenue de l'événement : (JJ / MM / AA) / / Date de survenue de la gravité : (JJ / MM / AA) / / Prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur : (JJ / MM / AA) / /				
3. Description de l'événement grave : (Symptômes, intensité, chronologie) <i>Joindre les copies et comptes rendus d'hospitalisation des résultats relatifs à l'événement grave.</i>				
4. Diagnostic de l'événement grave : Identifié Oui ☐ Non ☐ Si OUI, préciser :				
5. Facteur(s) de risque de l'événement grave : Oui ☐ Non ☐ Si oui préciser : (préciser ci-dessous les antécédents médicaux, chirurgicaux, allergiques, familiaux ou les pathologies associées pouvant expliquer l'effet grave, avec dates)				
6. Evolution de l'événement grave hors décès: ☐ Inconnue* ☐ Amélioration* ☐ Aggravation* ☐ Stable ☐ Résolution sans séquelles ☐ Résolution avec séquelles, nature des séquelles : Date de résolution ou de retour à l'état antérieur (JJ / MM / AA) / / (*dans ces situations une fiche de déclaration complémentaire d'EIG devra être remplie)				

7. Traitement du patient :

(Noter tous les traitements de l'essai et les traitements associés reçus par le patient)

Traitements	A : Dose journalière		B : Durée du traitement		C : Indication	D : Disparition de l'événement grave lors de :		E : Causalité
	Dose par prise	Nb prise/j	Date de début (JJ / MM / AA)	Date de fin (JJ / MM / AA) (si en cours, mettre X)		L'arrêt du traitement 0 : non 1 : oui 2 : sans objet	Diminution de la posologie 0 : non 1 : oui 2 : sans objet	
1)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
2)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
3)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
4)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
5)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
6)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
7)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
8)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
9)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
10)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
11)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				
12)			--- / --- / ---	☐ --- / --- / ---				

8. En conclusion selon vous :

- Si vous avez coché 1 (possiblement lié) (cf. colonne E du tableau ci-dessus) pour le(s) médicament(s) expérimenté(s)

l'effet était-il :

☐ Attendu☐ Inattendu

- Si vous avez coché 0 ou 2 (cf. colonne E du tableau ci-dessus), l'événement est-il susceptible d'être lié à :

• La recherche :

☐ Oui☐ Non

• Un autre traitement :

☐ Oui☐ Non (cf. colonne E du tableau ci-dessus)

• Une maladie préexistante ou sous-jacente

☐ Oui☐ Non, Si oui, préciser :

• Une autre cause :

☐ Oui☐ Non, Si oui, préciser :

Nom du Médecin investigateur :

Date de déclaration (JJ / MM / AA) : / /

Signature :

Téléphone où l'investigateur peut être joint :

En cas d'urgence nom du déclarant (sur fax d'accompagnement)

DECLARATION COMPLEMENTAIRE N° | | | EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)

ANRS Cohorte N° CO22 N°ID RCB : 2011-A01438-33

Ce formulaire doit être transmis au Centre de Gestion de l'essai par tout moyen à votre disposition dès qu'une nouvelle information est susceptible de compléter ou de modifier la déclaration initiale.

Fax : 01-78-76-54-94

Nom du pays : (Pays de survenue de l'événement grave)	Identifiant patient : CO22 / N° Essai Code centre Numéro du patient Code lettre			
Date de naissance : (JJ / MM / AA) / /	Date de l'inclusion (J0) : (JJ / MM / AA) / /	Sexe : M ☐ F ☐	Poids : (Kg) ,	Taille : (cm)

1. Rappel de l'événement initialement déclaré :

Rappel de la date de survenue de l'événement indésirable grave (JJ/MM/AA) : / /

2. Nouveau diagnostic ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, diagnostic retenu :

Date du diagnostic retenu (JJ/MM/AA) : / /

3. Evolution de l'événement grave :

- | | |
|--|--|
| ☐ Inconnue*
☐ Amélioration*
☐ Aggravation*
☐ Stable
☐ Décès
§ Date du décès (JJ / MM / AA) : / /
Cause probable (si autopsie, joindre le compte-rendu)
(*dans ces situations une fiche de déclaration complémentaire d'EIG devra être remplie) | ☐ Résolution sans séquelles
☐ Résolution avec séquelles, nature des séquelles :
§ Date de résolution ou retour à l'état antérieur (JJ / MM / AA) / / |
|--|--|

4. Informations complémentaires :

.....

.....

.....

.....

.....

5. Traitements du patient :

Noter le(s) traitement(s) pour le(s)quel(s) votre jugement a été modifié depuis la déclaration initiale.

❶ L'événement a-t-il disparu après arrêt d'un ou de plusieurs traitement(s) ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Sans objet
 § Si oui, de quel(s) traitement(s) s'agit-il ?

❷ L'événement est-il réapparu après réintroduction d'un traitement ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Sans objet
 § Si oui, de quel(s) traitement(s) s'agit-il ?

❸ Les informations complémentaires ci-dessus modifient-elles votre jugement de causalité sur un ou des traitements déclarés initialement ? ☐ Oui ☐ Non
 § Si oui, complétez le tableau ci-dessous.

A Traitement(s)	B Nouveau jugement de causalité 0 = non lié au traitement / 1 = possiblement lié au traitement / 2 = (non impossible) à l'échec

8. En conclusion selon vous:

- Si vous avez coché 1 (possiblement lié) (cf. colonne E du tableau ci-dessus) pour le(s) médicament(s) expérimenté(s)

l'effet était-il :

☐ Attendu

☐ Inattendu

- Si vous avez coché 0 ou 2 (cf. colonne E du tableau ci-dessus), l'événement est-il susceptible d'être lié à :

• La recherche :

☐ Oui

☐ Non

• Un autre traitement :

☐ Oui

☐ Non (cf. colonne E du tableau ci-dessus)

• Une maladie préexistante ou sous-jacente

☐ Oui

☐ Non, Si oui, préciser :

• Une autre cause :

☐ Oui

☐ Non, Si oui, préciser :

Nom du Médecin investigateur :

Date de déclaration (JJ / MM / AA) / /

Signature :

Téléphone où l'investigateur peut être joint :

En cas d'urgence nom du déclarant (sur fax d'accompagnement)

11 ANNEXE 7 : DECLARATION FORM OF PREGNANCY

DECLARATION INITIALE DEBUT DE GROSSESSE		
ANRS Cohorte N° CO22 N°ID RCB : 2011-A01438-33		
Date de découverte de la grossesse : (JJ / MM / AAAA) / /		
IDENTIFICATION DE LA FEMME :		
N° d'identification dans l'étude CO22 HEPATHER : / /		
NOM : Prénom : (usuel ou nom de jeune fille : 3 premières lettres)		
Date de naissance : (JJ / MM / AAAA) / /		
Poids : (.....) Kg Taille : (.....) cm		
RENSEIGNEMENTS SUR LE PERE : Age (.....) ans		
Prise de PEG IFN : OUI ☐ NON ☐ Date d'arrêt : (JJ / MM / AA) / /		En cours ☐
Prise de Ribavirine : OUI ☐ NON ☐ Date d'arrêt : (JJ / MM / AA) / /		En cours ☐
Antécédents de chimiothérapie pour le père : OUI ☐ NON ☐		
ANTECEDENTS MEDICO-CHIRURGICAUX DONT GYNECOLOGIQUES :		
NON ☐ OUI ☐ Précisez :		
Sérologie Toxoplasmose : Positive ☐ Négative ☐ Ne sais pas ☐		
Sérologie Rubéole : Positive ☐ Négative ☐ Ne sais pas ☐		
STATUT VIROLOGIQUE DE LA MERE :		
VIH ☐ Année de la 1 ^{ère} sérologie positive : Stade A ☐ B ☐ C ☐ CD4 : CV :	VHC ☐ Année de contamination : PCR ARN : Positive ☐ Négative ☐	VHB ☐ Année de contamination :
ANTECEDENTS OBSTETRIQUES :		
Geste : Pare : FCS : IVG : ITG : ou Mort in utero (.....) Motifs :		
Anapath du fœtus : NON ☐ OUI ☐ Si Oui, recueillir le CR.		
Nombre d'enfants	Vivants	Décédés
Normaux		
Malformés		
Préciser le type de malformation :		
Antécédents familiaux	Père	Mère
Malformations	☐	☐
Enfants décédés en bas âge	☐	☐
Retard psychomoteur	☐	☐
Consanguinité	☐	☐
Maladies héréditaires	☐	☐
Autre	☐	☐

GROSSESSE ACTUELLE :

Date des DR : (JJ / MM / AAAA) / /

Date de début de grossesse : (JJ / MM / AAAA) / /

Accouchement prévu le : (JJ / MM / AAAA) / /

Lieu d'accouchement (préciser l'adresse et les coordonnées de l'obstétricien) :

Grossesse multiple : OUI ☐ NON ☐**Exposition à des toxiques :**Exposition professionnelle : NON ☐ OUI ☐ Si Oui, préciser :Toxicomanie active : NON ☐ OUI ☐ Si Oui, préciser :Substitution : NON ☐ OUI ☐ Si Oui, préciser :
En cours ☐ Arrêtée ☐

Alcool : nbre de verres / jour Tabac : nbre de cigarettes / jour

TRAITEMENTS EN COURS DEPUIS LE DEBUT PRESUME DE LA GROSSESSE

Nom commercial	Voie d'adm	Dose mg/j	Date de début JJ / MM / AA	Date de fin JJ / MM / AA	Indication
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	

COMMENTAIRES :.....
.....**NOM ET COORDONNEES DU MEDECIN AYANT RECUEILLI L'INFORMATION :**.....
.....Gynéco obstétricien ☐Médecin investigateur ☐Chef de projet ☐

Date: (JJ / MM / AAAA) / /

Signature :

Faxer ces feuillets au centre de méthodologie et gestion (INSERM U707) au 01 78 76 54 94 ou à défaut à l'unité de pharmacovigilance de l'ANRS, puis les envoyer par courrier.

ANRS Cohorte N° CO22 N°ID RCB : 2011-A01438-33

Poids : Kg Taille : cm

HTA ☐ Diabète ☐ Infection non VIH ☐ Préciser :[illegible]

SUIVI CLINIQUE DE LA GROSSESSE :

Ecographie(s) :

Date : (JJ / MM / AAAA) / /

Résultats :

ISSUE DE LA GROSSESSE :Nouveau né vivant **OUI** ☐ **NON** ☐ Si Non, remplir le tableau

	Date	Terme SA	Malformations externes	Anapath (préciser)
FCS				
IVG				
ITG				
GEU				
Mort fœtale				
Mort né				

ACCOUCHEMENT :

Date : (JJ / MM / AAAA) / /

Voie basse ☐ Spontané ☐ Instrumental ☐ Provoqué ☐ Césarienne ☐Liquide amniotique : Clair ☐ Teinté ☐Placenta normal : **OUI** ☐ **NON** ☐Médicaments pendant l'accouchement : **NON** ☐ **OUI** ☐ Si Oui, à indiquer en page 1/3.**ETAT DU NOUVEAU NE :**

Examen effectué le (JJ / MM / AAAA) / /

Sexe : F ☐ M ☐

Poids : Kg

Taille : cm

PC : cm

Apgar : 1mn

..... 5mn

Réanimation à la naissance : **NON** ☐ **OUI** ☐Pathologie néonatale : **NON** ☐ **OUI** ☐ Si Oui, préciser :Malformations externes : **NON** ☐ **OUI** ☐ Si Oui, préciser :Anomalie congénitale : **NON** ☐ **OUI** ☐ Si Oui, préciser :

Caryotype :

Transfert en réanimation : Pédiatrie ☐ Chirurgie ☐ Motif :

Correspondant et adresse du service d'accueil :

TRAITEMENTS DE L'ENFANT (Pendant l'accouchement, jusqu'à la sortie de la maternité ou du service de néonatalogie ; à défaut, jusqu'à remplissage du feuillet).

Nom commercial	Voie d'adm	Dose mg/j	Date de début	Date de fin	Indication
			JJ / MM / AA	JJ / MM / AA	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	
			... / ... / ...	... / ... / ...	

COMMENTAIRES :

.....

.....

.....

Nom de l'accoucheur :

Nom du pédiatre :

Nom du médecin ayant rempli le questionnaire :

Date: (JJ/MM/AAAA) / /

Signature :

Faxer ces feuillets au centre de méthodologie et gestion (INSERM U707) au **01 78 76 54 94** ou à défaut à l'unité de pharmacovigilance de l'ANRS, puis les envoyer par courrier.

12 ANNEXE 8 : CERTIFICATE OF INSURANCE IN FRANCE AND IN BELGIUM



Parc d'Innovation Bretagne sud
C.P. 142 - 56038 VANNES CEDEX
Tel. +33(0)2 97 69 19 19
Fax +33(0)2 97 69 11 11
biomail@biomedicinsure.com



ATTESTATION D'ASSURANCE
RESPONSABILITE CIVILE
PROMOTEUR DE RECHERCHE BIOMEDICALE

ADHESION n° 906822011009

Nous, soussignés HDI-GERLING - TOUR OPUS 12, 77, Esplanade de la Défense 92914 PARIS LA DEFENSE agissant en qualité d'assureur, attestons par la présente que :

INSERM-ANRS
101 rue de Tolbiac
75013 PARIS

90682

a souscrit un contrat de Responsabilité Civile sous le n°

Conforme aux dispositions légales et réglementaires Françaises sur les recherches biomédicales et notamment aux dispositions de la loi 88.1136 du 20/12/1988, modifiée par les textes subséquents: loi 90.86 du 23/01/1990, décret 91-440 du 14/05/1991, loi 94.630 du 25/07/1994, décret 97-888 du 01/10/1997, décret 2002-722 du 03/05/2002, loi 2004.806 du 09/08/2004, décret 2006-477 du 26/04/2006.

Description précise de la recherche assurée :

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française
Protocole n° ANRS CO22 HEPATHER

La garantie est conforme à l'obligation d'assurance instituée par les textes de la loi précitée, article L. 1121-10 du Code de la Santé Publique, à la charge du promoteur, tant pour sa responsabilité que pour celle des intervenants.

La garantie prévue au contrat restera acquise à l'Assuré en cas de modification affectant la prise d'effet du protocole.

La présente attestation est valable pour la durée de la recherche concernée et sa présentation vaut présomption de garantie à la charge de l'assureur.

Fait , le 10 février 2012

Le Courtier
BIOMEDIC INSURE INDUSTRIES
Parc d'Innovation Bretagne sud
C.P. 142 - 56038 VANNES CEDEX
Tel. +33(0)2 97 69 19 19
Fax +33(0)2 97 69 11 11
biomail@biomedicinsure.com

(Signature)
Jean-Pierre D'Amboise

L'Assureur
HDI-GERLING

HDI-Gerling Industrial Versicherung AG
Carl-Neuberg-Str. 10
77, Esplanade de la Défense 9
F 92914 PARIS LA DEFENSE CEDEX
Tel. : +33 1 44 02 48 90 Fax : +33 1 44 02 50 90

28/2012



Parc d'Innovation Bretagne sud
C.P. 142 - 56038 VANNES CEDEX
Tél: +33(0)2 97 69 19 19
Fax: +33(0)2 97 69 11 11
E-mail: biomedic@biomedic-insure.com

NOTE : THIS CERTIFICATE OF INSURANCE NEITHER AFFIRMATIVELY NOR NEGATIVELY AMENDS, EXTENDS NOR ALTERS THE COVERAGE AFFORDED BY THE POLICY NUMBERED IN THIS CERTIFICATE.

CERTIFICATE OF INSURANCE

We hereby certify that the 'Clinical Trial' Strict Liability Policy nr 390/01321512-14052 issued by HDI Global SE, Branch for Belgium :

INSERM-ANRS
101 rue de Tolbiac
F - 75013 PARIS

for the claims made against them.

Object of coverage: Clinical trial as specified in Protocol N° ANRS CO22 HEPATHER entitled: "Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française."

Number of tested persons: 17.

Territorial scope of coverage: Belgium.

Insured Limit:
€ 400.000 per tested person for Bodily Injury and Property Damage combined
without exceeding € 3.000.000 per protocol.

Duration of the trial: 15.06.2017 - 31.12.2022.

This certificate is issued in respect of the Belgian Law of May 7, 2004.

HDI Global SE, Branch for Belgium

HDI HDI Global SE
Succursale pour la Belgique
Avenue de Tervueren 273 / 1
B-1150 Bruxelles
Tél: +32 2 7730-411
Fax: +32 2 7730-464

HDI Global SE, Branch for Belgium
Branch
Avenue de Tervueren 273 / 1
B-1150 Brussels
Tél: +32 2 7730-411
Fax: +32 2 7730-464

Office
Britselei 15 / 4
B-2000 Antwerp
Tél: +32 3 1606-420
Fax: +32 3 1606-469

IBAN: BE34 5645 1391 6090 - BIC: GKCCBEBB
RLE Brussels - 0542.602.657
www.hdi.global

Insurance company authorised under NBB no 2877
Head Office: HDI-Platz 1, 30659 Hannover, Germany / HR Hannover B 60320 / BaFin no 5096

13 ANNEXE 9 : INITIAL NOTICE OF CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
CPP ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris-Tél : 01.46.33.68.67-Fax : 01.46.33.70.46-
E-mail : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : Pr. Boyan CHRISTOFOROV, Vice-Président : Françoise KLELTZ-DRAPEAU, Secrétaire : Olivier SIGMAN, Secrétaire Adjoint : Denis BERNARD, Trésorier : Catherine HOLZMANN, Trésorier Adjoint : Paulette MORIN.

A Paris, le 30 décembre 2011

BCLO/CC 2011-465

REF : A rappeler dans toute correspondance :

Dossier n° : 2011-A01438-33
Réf. CPP : 2943

Le Comité a été saisi le 15 novembre 2011

par le Promoteur : **ANRS**

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : «Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française »

Dont l'investigateur coordonnateur est le **Stanislas POL**

Le Comité a examiné le protocole «version 1 du 10/11/2011», la note d'information et de consentement du patient «version 1 du 10/11/2011» et tous les autres documents constituant le dossier.

Lors de sa séance du **29 NOVEMBRE 2011**

Conformément aux dispositions de l'article R 1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 : Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : Dr. Bernard ASSELAÏN titulaire (compétent en matière biostatistiques) – Dr. Alice BEREZNE suppléant - Pr. Boyan CHRISTOFOROV titulaire - Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques), suppléant Pharmacien hospitalier : Dr. Laurence ESCALUP titulaire (compétent en matière biostatistiques), Dr. Marie-Lucie BRUNET suppléant infirmier - Bernadette SMUTEK titulaire.

Collège n°2 : Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLELTZ-DRAPEAU titulaire, Psychologue : Catherine HOLZMANN titulaire, Nadine LAÏBE suppléant Représentant des travailleurs sociaux : Marie-Claude FONTAN suppléant Personnes compétentes en matière juridique : Olivier SIGMAN titulaire, David SIMON titulaire – Michelle GANCEL suppléant-Grégory KATZ suppléant Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé : Colette CLEMENT titulaire - Paulette MORIN titulaire -

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE** à la mise en œuvre de la recherche biomédicale aux motifs suivants : conditions satisfaisantes de validité / pertinence scientifique / intérêt de la recherche / conclusions de l'évaluation de la balance risque/bénéfice / intelligibilité de la note d'information et la conformité des modalités de recueil du consentement.

Commentaire : la réponse à la demande du comité, datée du 19/11/2011, incluant la note d'information et de consentement du patient modifiée - version 1.1 du 14/12/2011 - a été prise en compte pour cet avis favorable.

Signé : Le Président

Boyan CHRISTOFOROV



14 ANNEXE 10 : FAVOURABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°1**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE III**

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : Pr. Boyan CHRISTOPOROV, Vice-Président : Françoise KLEITZ-DRAPEAU, Secrétaire : Olivier SIGMAN, Secrétaire Adjoint : Denis BERNARD, Trésorier : Catherine HOLZMANN, Trésorier Adjoint : Pauline MORIN,

A Paris, le 15/05/2012

REF : A compléter dans notre correspondance :
N° EUDRACT : 2011-AD1438-33
Ref CPP Dossier N° : Am5440-1-2943

Le comité a été saisi le 15/04/2012

par le promoteur : Inserm-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO 22 : « ANRS CO 22 HEPATHER Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française » -

« ANRS CO22 HEPATHER, Thérapie option in HBV and HCV: a French national cohort »

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr. Stavros POL.

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 1 du 13/04/2012 au protocole -version 2.0 du 12/04/2012- (n° promoteur) - l'amendement n° 1 (n° CPP) - daté du 13/04/2012.

Lors de sa séance du 15 MAI 2012

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 : Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :
Dr. Bernard ASSELAÏN titulaire (compétent en matière biostatistiques) - Dr. Boris TURAK titulaire - Pr. Boyan CHRISTOPOROV titulaire - Dr. Denis BERNARD titulaire - Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques), suppléant
Pharmacien hospitalier : Dr. Laurent ESCALUP titulaire (compétent en matière biostatistiques), Dr. Marie-Lucie DRUNET suppléant
Infirmier : Bernadette SMUTEX titulaire
Collège n°2 : Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLEITZ-DRAPEAU titulaire, Marie BONNET suppléant
Psychologue : Nadine LABBE suppléant
Représentant des travailleurs sociaux : Huguette ALASSIMONE titulaire, Marie Claude FONTAN suppléant
Personnes compétentes en matière juridique : Olivier SIGMAN titulaire, David SIMHON titulaire -
Michelle GANCEL suppléant-Grigory KATZ suppléant
Représentant des associations agréées de malades et d'auteurs de système de santé : Colene CLEMENT titulaire - Pauline MORIN titulaire

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : **néant.**

Nature des modifications : changement de promoteur ; ajout de nouveaux centres investigateurs ; ajout de nouvelles données recueillies ; modification de la biologie à 39 sans augmentation du volume de sang prélevé ; modifications mineures.

Signé : Le Président

Boyan CHRISTOPOROV

15 ANNEXE 11 : FAVOURABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°2

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE IIIHôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : David SEMDON, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Nadine LABBE, Trésorier : Pascale MORIN,

A Paris, le 09/04/2013

REF : A renvoyer dans votre correspondance !
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am5824-2-2943

Le comité a été saisi le 29/03/2013

par le promoteur : INSERM-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française » -

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

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr. Stanislas POL

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 2 du 20/03/2013 au protocole -version 3.0 du 20/03/2011-, la note d'information et de consentement du patient -version 3.0 du 20/03/2011-(n° promoteur) - l'amendement n° 2 (n° CPP) - daté du 20/03/2013.

Lors de sa séance du 09 AVRIL 2013

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège «CL»

Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : Dr. Robert DROTE suppléant

Médecin généraliste : Dr. Pierre LAGLERGUE suppléant

Pharmacien hospitalier : Dr. Laurent ESCALUP (études cliniques et matière biomédicales)

Infirmier : Aude CORSON suppléant.

Collège «CL»

Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLEITZ-CHAPPEAU titulaire +

Psychologue : Nadine LABBE titulaire +

Personnes compétentes en matière juridique : David SEMDON titulaire

Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé : Pascale MORIN titulaire + Yves DORVILLE suppléant

Motivations du comité : l'amendement ne modifiant pas la balance bénéfices risques est bien explicité.

Le Comité rend un AVIS FAVORABLE

Commentaire : néant.

Nature des modifications : ajout de critères d'inclusion et de non inclusion ; modification de la proportion des sujets à l'inclusion ; mise à jour de la liste investigateurs ; ajout d'un paragraphe dans la partie "population" (participation simultanée à un essai thérapeutique) et précision sur le monitoring.

Signé : Le Vice-Président

Denis BERNARD



16 ANNEXE 12 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°3

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE III**

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : David SIMHON, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Nadine LABBE, Trésorier : Paulette MORIN.

A Paris, le 08/07/2014

REF : A rappeler dans toute correspondance :
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am6325-3-2943

Le comité a été saisi le 27/06/2014

par le promoteur : Inserm-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française » - « Therapeutic Option for Hepatitis B and C: a French Cohort »

dont l'investigateur coordonnateur est le *Pr. Stanislas POL*

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 3 du 27/06/2014 au protocole -version 4.0 du 27/06/2014 -, la note d'information et de consentement du patient -version 4.0 du 27/06/2014-, le consentement génétique -version 1.0 du 27/06/2014-, la note d'information et consentement (étude ancillaire) -version 1.0 du 27/06/2014 - la liste Investigateurs : en annexe du protocole - (n° promoteur) - l'amendement n° 3 (n° CPP) - daté du 27/06/2014.

Lors de sa séance du 08 JUILLET 2014

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 :	Titulaires :	Suppléants :
Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :	Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière bioéthiques)	Pr. Robin DODET
Médecine générale :	Dr. Denis BERNARD	
Pharmacies hospitalières :	Dr. Laurence ESCALLUP (compétent en matière bioéthiques)	Dr. Bernard WEIL
Collège n°2 :		
Personnes qualifiées sur les questions éthiques :	Françoise KLES TZ-GRAPPEAU	
Psychologue :	Nadine LABBE	
Personnes compétentes en matière juridique :	David SIMHON	Michelle GANCEL
Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé :	Paulette MORIN	

Motivations du comité : l'amendement est bien explicité. Les modifications et précisions au protocole ne changent en rien la balance bénéfices risques de l'étude.

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : néant.

Nature des modifications : prolongation de la période d'inclusion ; précisions des critères d'inclusion et de non inclusion ; modification de la proportion du profil des sujets inclus ; modification de la liste des investigateurs ; précisions du suivi des patients VHC initiant un traitement ; modification du recueil des données (Recueil d'une nouvelle donnée (polymorphisme de l'IL28B) ; précision sur le mode de recueil de données de la qualité de vie ; modification de la Gestion de la biobanque ; ajout d'une étude ancillaire : observatoire national de la résistance ; modification de la note d'information/consentement d'information/consentement, ajout d' un accès aux données SNIRAM des patients ; ajout d' un consentement spécifique pour les analyses génétiques.

Signé : Le Président

David SIMHON



17 ANNEXE 13 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°4

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE IIIHôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : David SIMHON, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Nadine LABBE, Trésorier : Paulette MORIN.

A Paris, le 07/04/2015

REF : A rappeler dans toute correspondance :
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am6571-4-2943

Le comité a été saisi le 06/03/2015

par le promoteur : Inserm-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française » - « Therapeutic option for Hepatitis B and C : a French Cohort ».

dont l'investigateur coordonnateur est le *Pr. Stanislas POL*

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 4 du 05/03/2015 au protocole -version 5.0 du 05/03/2015-, la note d'information et de consentement du patient (étude ancillaire « observatoire national de la résistance » - version 2.0 du 05/03/2015-, la liste Investigateurs -version 5.0 du 05/03/2015- (n° promoteur) - l'amendement n° 4 (n° CPP) - daté du 05/03/2015.

Lors de sa séance du 07 AVRIL 2015

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 :	Titulaires :	Suppléants :
Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :	Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques)	Pr. Robin DHOOTI
Médecin généraliste :	Dr. Boris TURAK	
Pharmacien hospitalier :	Dr. Pierre LOULERGUE	
Infirmier :	Dr. Laurence ESCALUP (compétent en matière biostatistiques)	
Collège n°2 :	Bernadette SMUTER	
Personnes qualifiées sur les questions éthiques :	Françoise KLEITZ-DRAPEAU	
Psychologue :	Nadine LABBE	
Personnes compétentes en matière juridique :	David SIMHON	
Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé :	Paulette MORIN	

Motivations du comité : les modifications sont bien explicitées et ne changent en rien la balance bénéfices risques de l'étude.

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : néant.

Nature des modifications : prolongation de la période d'inclusion dans le protocole ; modification de l'étude ancillaire « Observatoire national de la Résistance » ; modification du conseil scientifique et leader de l'axe Physiopathologie dans le protocole ; modification de la liste des investigateurs ; mise à jour du nom du promoteur dans le protocole, et le formulaire « Collection d'échantillons biologiques ».

Signé : Le Président


David SIMHON

18 ANNEXE 14 : FAVORABLE OPINION OF CPP : AMENDMENT N°5

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE III**

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : David SIMON, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Nadine LABBE, Trésorier : Pauline MORIN.

A Paris, le 05/04/2016

REF : à copier dans leur correspondance :
N° IUTIRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am7000-S-2043

Le comité a été saisi le 24/03/2016

par le promoteur : ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N° ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française » - « Therapeutic options for hepatitis B and C: a French nationwide cohort study »

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr Stanislas POL.

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n°5 du 21/03/2016 au protocole version 6 du 21/03/2016; (n° promoteur) - l'amendement n° 5 (n° CPP) - daté du 21/03/2016.

Lors de sa séance du 05 AVRIL 2016

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège(s) :	Président :	Suppléant(s) :
Personnes qualifiées en matière de médecine (biomédicale) :	Dr David SIMON	Pr Dominique VIDALIS, président
Collège(s) :	Dr Thierry BOUTIER (personnes qualifiées en matière de biomédecine)	Pr John ZIEGLER
Personnes qualifiées en matière de sciences humaines :	Pr Nicolas KLEIN, J. KLEIN	
Secrétaire :	Nadine LABBE	
Exploitant des données après de recueil et d'analyse de données :	David SIMON	

Motivations du comité : l'amendement est bien explicité. Les modifications du protocole et l'inclusion possible de patients d'autres cohortes ne changent en rien la balance bénéfices risques de l'étude.

Le Comité rend un AVIS FAVORABLE

Commentaire : rien.

Nature des modifications : modification du calendrier prévisionnel ; modification du recueil de la qualité de vie ; changement de Chef de service ; changement du chargé de pharmacovigilance / gestion des biobanques.

Signé : Le Président



David SIMON

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ILE DE FRANCE III

Composition du Jury : Président : David MATHIEU, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Nadine LARUE, Trésorier : Pauline MOURIN.

A Paris, le 26/01/2017

Ref. CPP Dossier N° : Am7164-6-2943

Le comité a été saisi le 09/09/2016

par le promoteur : ANRS

N° ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française » - « Therapeutic Option for Hepatitis B and C: a French Cohort ».

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr. Stavrides PCIL

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 6 du 09/09/2016 au protocole ~~-version 7 du 09/09/2016-~~ la liste Investigateurs (annexe 1 du protocole) ~~-version 7 du 09/09/2016-~~ (n° promoteur) - l'amendement n° 6 (n° CPP) - daté du 09/09/2016.

Lors de sa séance du 04 OCTOBRE 2016

Conformément aux dispositions de l'article R3123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

<i>Indicați în acest spațiu de lucru:</i> <i>1. Numele și adresa unității de producție în care a fost realizat produsul</i> <i>2. Numele și funcția responsabilului</i>		<i>3. Data</i> <i>4. Locul</i>
<i>Compania producătoare de materiale de construcție identificate:</i> 1. Nume 2. Adresa 3. Telefon 4. E-mail	<i>Responsabilul:</i> 1. Nume 2. Adresa 3. Telefon 4. E-mail	<i>1. Data</i> <i>2. Locul</i>
<i>Indicați în acest spațiu de lucru:</i> 1. Numele și adresa unității de producție în care a fost realizat produsul 2. Numele și funcția responsabilului	<i>Responsabilul:</i> 1. Nume 2. Adresa 3. Telefon 4. E-mail	<i>1. Data</i> <i>2. Locul</i>

Motivations de comité : L'association est bien explicitée. L'apport de l'étude auxiliaire ne modifie pas la balance bénéfices-risques de l'étude.

Le Comité rend un AVIS FAVORABLE.

Commentaire : les réponses aux demandes de comité reçues le 15/11/2016, le 17/01/2017 et le 25/01/2017, incluant la note d'information patient pour l'étude auxiliaire (version 1.0 du 29/05/2016), ont été prises en compte pour l'avis favorable.

[illegible]

Signé / Le Président

Simhon
David SIMHON

INITIAL OPINION in Belgium

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be



Pr Christophe MORENO
Gastro-entérologie médicale
Hôpital Erasme
Route de Lennik 808
1070 Anderlecht (Bruxelles)

Brussels, April 16, 2018

Comité d'Ethique
hospitalo-facultaire
Erasme - ULB
(021 / 406)

Secrétaire
T 02 555 37 07
02 555 37 11
F 02 555 46 20
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Dear Pr MORENO,

Please find further on the answer of the Ethics Committee concerning the below mentioned study.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

We, undersigned, "Board Members" of Ethics Committee Erasme Hospital
808, route de Lennik
B-1070 Brussels, Belgium

confirm that the documents submitted for approval were initially examined on the meeting held on 17/10/2017 (dd/mm/yyyy).

After examination of the answers to the comments and of the new version of the information sheet and consent form received the 10/04/2018, the Ethics Committee gave its agreement on 16/04/2018 to the following documents:

- Protocol (References: P2017/458 / CCB B406201733592) entitled: "*Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C - une cohorte nationale française*." (Your Ref.: Version 7.0, dated September 9, 2016)
- French PIL/ICF: Version 2, dated December 15, 2017

The following document(s), included in the submission file, has/have also been reviewed:

- Ethics Committee Application form signed the 01/09/2017
- Investigator's Curriculum Vitae
- Certificate of Insurance: HDI Global SE, Branch for Belgium - Policy Nr 390/01321512-14052
- Clinical Trial Agreement: Draft or not yet signed by all the concerned parties
- French Questionnaire "QrV patients VHC suivi de traitement", Version 1, dated July 08, 2016
- French Questionnaire "QrVHC_bisannuel combiné J0 traitement", Version 3, dated June 04, 2015

We also confirm the suitability of the local investigator and his team and the quality of local facilities.

This agreement is valid from 16/04/2018 till 31/12/2022 provided that the Ethics Committee received the local clinical trial agreement as required by the Belgian law of May the 7th, 2004, when applicable.

The Committee reminds the Investigator of his personal responsibility for this project. We consider your responsibility, in accordance with the recommendations of ICH GCP, that annual trial status and end trial results will be transmitted to the Committee.

If Dutch speaking participants have to be recruited for this study, it is your responsibility to submit to the Ethics Committee a Dutch version of the information sheet and consent form.

The list of the names and qualifications of the members of the Ethics Committee present at the meeting is added in appendix.

We hereby confirm that this Ethics Committee is organized and operates according to ICH GCP and the applicable law and regulations.

Pr J. M. BOEYNAEMS
Chairman



21 ANNEXE 16: FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°7

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES I.L.E DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : David SIMMON, Vice-Président : David BERNARD, Secrétaire : Catherine CAMUS, Trésorier : Pauline MORIN.

A Paris, le 11/07/2017

REF : A solliciter dans votre correspondance :
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Ref. CPP Dossier N° : Am7420-7-2943

Le comité a été saisi le 15/05/2017

par le promoteur : ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N° ANRS CO22 HEPATHER : « ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française » - « ANRS CO22 HEPATHER, Therapeutic option for Hepatitis Band C : a French Cohort ».

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr. Stanislas POL.

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 07 du 09/05/2017 au protocole version II du 09/05/2017, (n° promoteur) - l'amendement n° 7 (n° CPP) - daté du 09/05/2017.

Lors de sa séance du 16 MAI 2017

Conformément aux dispositions de l'article R3123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collaborateurs	Présents	Suppléants
Présenteur scientifique ou maître de recherche scientifique :	Dr Simon (ANRS CO22 HEPATHER)	
Membre promoteur :	Dr Simon (ANRS CO22 HEPATHER)	Dr Bernard VIREL
Membre investigateur :	Dr Stanislas POL (ANRS CO22 HEPATHER)	
Collaborateur :		
Présenteur scientifique ou maître de recherche scientifique :	Présenteur Stanislas POL (ANRS CO22 HEPATHER)	
Représentants des associations de patients :		
Représentants des associations agréées de médecins et d'experts de qualité de soins :	Equipe ANRS	Adhérents ANRS

Motivations du comité : l'amendement ne modifiant pas la balance bénéfices risques est bien explicité.

Le Comité rend un AVIS FAVORABLE

Commentaire : la réponse à la demande du comité datée du 09/06/2017, incluant l'addendum n°1 à la note d'information, a été prise en compte pour l'avis du comité.

Nature des modifications : prolongation de la période d'inclusion sans modifier la durée de la cohorte ; ajout d'un recueil de données spécifiques pour les patients ayant eu un sérum en négatif Cœliomyc (hépatite C) (CHC) ; recueil d'information via un appel téléphonique auprès des patients au vu de leur état de santé ; modification de la liste des membres du Comité Scientifique ; prolongation de la durée de l'étude ancillaire I « Observation national de la résilience du stress de l'hépatite C aux nouveaux traitements antiviraux ».

Signé : Le Président



David SIMMON

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be



Pr. MORENO Christophe
Service de Gastro-entérologie médicale

Brussels, May 8, 2018

Comité d'Ethique
hospitalo-facultaire
Erasmus - ULB
(021 / 406)

Secrétariat
T 02 555 37 07
02 555 37 11
F 02 555 46 20
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Dear Pr. MORENO,

Please find further on the answer of the Ethics Committee concerning the amendment A2018/063.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

We, undersigned, "Board Members" of

Ethics Committee Erasme Hospital
808, route de Lennik
B-1070 Brussels, Belgium

confirm that during the meeting held on 08/05/2018 (dd/mm/yyyy), the Ethics Committee renewed its approval of the ongoing study after reviewing the following documents related with the clinical trial: "Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C - une cohorte nationale française.x" (CCB: B406201733592; Our Ref. P2017/458).

➤ Amendment 7 & 8 (New versions of the protocol)

The following document(s), included in the submission file, has/have also been reviewed:

- Protocol version 8.0 dated May 9, 2017 & Version 9.0 dated November 7, 2017
- Synoptic table amendment 7 & amendment 8

The list of the names and qualifications of the members of the Ethics Committee as well as the list of the members absent and present at the meeting are added in appendix.

We hereby confirm that this Ethics Committee is organized and operates according to ICH GCP and the applicable local laws and regulations.

Pr J.-M. BOEYNAEMS
Chairman

CC: Mme Mélanie SIMONY, INSERM-ANRS - Rue de Tolbiac, 101 - F-75013 PARIS



22 ANNEXE 17: FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°8

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : David SIMHON, Vice-Président : Denis BERNARD, Secrétaire : Catherine CAMUS, Trésorier : Paulette MORIN.

A Paris, le 13/12/2017

REF : A rappeler dans toute correspondance :
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am7597-8-2943

Le comité a été saisi le 10/11/2017

par le promoteur : Inserm-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française » - « Therapeutic option for Hepatitis B and C : a French Cohort ».

dont l'investigateur coordonnateur est le *Pr. Stanislas POL*

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n°8 du 07/11/2017 au protocole -version 9.0 du 07/11/2017-, la liste Investigateurs -version 9.0 du 07/11/2017- (n° promoteur) - l'amendement n°8 (n° CPP) - daté du 07/11/2017.

Lors de sa séance du 21 NOVEMBRE 2017

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 :	Titulaires :	Suppléants :
Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :	Dr. Ilana TURAK Pr. Boyan CHERSTOFOROV Dr. Denis BERNARD Dr. Thierry BOUTON (conjointement en matière biostatistique)	Pr. Robin DROTE
Médecin généraliste :	Dr. Pierre LAULHOUT	Dr. Bernard WEILL
Pharmacien hospitalier :	Dr. Laurence ESCOFFIER (conjointement en matière biostatistique)	
Collège n°2 :		
Personnes qualifiées sur les questions éthiques :	Françoise ELISSET-ORAPPEAU	
Représentant des travailleurs sociaux :	Catherine CAMUS	Adjointe OLMOE
Personnes compétentes en matière juridique :	David SIMHON	
Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé :	Paulette MORIN Mylène ZARBA-PROST-DUMONT	Dominique LAMARCHI

Motivations du comité : l'amendement ne modifiant pas la balance bénéfices risques est bien explicite.

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : **néant**.

Nature des modifications : prolongation de la période d'inclusion sans modifier la durée de la cohorte ; changement d'investigateur principal : le Pr. François Durand remplace le Pr. Patrick Marcellin (Clichy), le Pr. Vincent Leroy remplace le Pr. Jean-Pierre Zarski (Grenoble).

Signé : Le Président



David SIMHON

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 33 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be



Pr. MORENO Christophe
Service de Gastro-entérologie médicale

Brussels, May 8, 2018

Comité d'Ethique
hospitalo-facultaire
Erasmus - ULB
(021 / 406)

Secrétariat
T 02 555 37 07
02 555 37 11
F 02 555 46 20
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Dear Pr. MORENO,

Please find further on the answer of the Ethics Committee concerning the amendment A2018/063.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

We, undersigned, "Board Members" of

Ethics Committee Erasme Hospital
808, route de Lennik
B-1070 Brussels, Belgium

confirm that during the meeting held on 08/05/2018 (dd/mm/yyyy), the Ethics Committee renewed its approval of the ongoing study after reviewing the following documents related with the clinical trial: "Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C - une cohorte nationale française" (CCB: B406201733592; Our Ref. P2017/458).

➤ Amendment 7 & 8 (New versions of the protocol)

The following document(s), included in the submission file, has/have also been reviewed:

- Protocol version 8.0 dated May 9, 2017 & Version 9.0 dated November 7, 2017
- Synoptic table amendment 7 & amendment 8

The list of the names and qualifications of the members of the Ethics Committee as well as the list of the members absent and present at the meeting are added in appendix.

We hereby confirm that this Ethics Committee is organized and operates according to ICH GCP and the applicable local laws and regulations.

Pr J.-M. BOEYNAEMS
Chairman

CC: Mme Mélanie SIMONY, INSERM-ANRS - Rue de Tolbiac, 101 - F-75013 PARIS



23 ANNEXE 18 : FAVORABLE OPINION OF CPP IN FRANCE AND CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°9

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : Pierre LOULERGUE, Vice Président : David NERON, Secrétaire : Catherine CAMUS, Trésorier : Pauline MORDU.

A Paris, le 13/06/2018

REF : A rechercher dans toute correspondance -
N° EUDRACT : 2011-A01438-33
Réf. CPP Dossier N° : Am7822-9-2943

Le comité a été saisi le 31/05/2018

par le promoteur : Inserm-ANRS

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: ANRS CO22 HEPATHER : « Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française » - « ANRS CO22 HEPATHER, Therapeutic option for Hepatitis B and C : a French Cohort ».

dont l'investigateur coordonnateur est le Pr. Stanislas POI.

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n°9 du 29/05/2018 au protocole -version 10.0 du 29/05/2018-, et la liste Investigateurs (annexe1 du protocole) -version 10.0 du 29/05/2018- (n° promoteur) - l'amendement n° 9 (n° CPP) - daté du 29/05/2018.

Lors de sa séance du 12 JUIN 2018

Conformément aux dispositions du Article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 :	Collège n°2 :	Collège n°3 :
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Roger CHATEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Collège n°1 :	Collège n°2 :	Collège n°3 :
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)
Président qualifié ou titulaire de fonctions équivalentes	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)	Dr. Raphaël KEMEL (CHU de Paris)

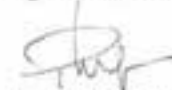
Motivations du comité : l'amendement ne modifiant pas la balance bénéfices/risques est bien explicité.

Le Comité rend un AVIS FAVORABLE

Commentaire : néant.

Nature des modifications : changement d'investigateur principal : le Pr. Tarik Aselah remplace le Pr. François Durand (centre n°300-Beaujon).

Signé : Le Président



Pierre LOULERGUE

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be



Pr. MORENO Christophe
Gastro-entérologie médicale

Brussels, June 5, 2018

Comité d'Ethique
hospitalo-facultaire
Erasme - ULB
(021 / 406)

Secrétariat
T +32 555 31 07
F +32 555 31 11
F +32 555 46 29
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Dear Pr. MORENO,

Please find further on the answer of the Ethics Committee concerning the amendment A2018/078.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

We, undersigned, "Board Members" of Ethics Committee Erasme Hospital
808, route de Lennik
B-1070 Brussels, Belgium

confirm that during the meeting held on 05/06/2018 (dd/mm/yyyy), the Ethics Committee renewed its approval of the ongoing study after reviewing the following documents related with the clinical trial: "Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C - une cohorte nationale française." (CCB: B406201733592; Our Ref. P2017/458).

> Amendment 9, dated 29/05/2018 (Extension of the period of inclusion (until December 31, 2018) without changing the duration of the cohort, only in Belgium)

The following document(s), included in the submission file, has/have also been reviewed:

- > Cover letter, dated May 30, 2018
- > Protocol, version 10, dated May 29, 2018

The list of the names and qualifications of the members of the Ethics Committee as well as the list of the members absent and present at the meeting are added in appendix.

We hereby confirm that this Ethics Committee is organized and operates according to ICH GCP and the applicable local laws and regulations.

 Pr. J.-M. BOEYNAEMS
Chairman



CC: Mme Mélanie SIMONY, INSERM-ANRS, Rue de Tolbiac, 101, F-75013 Paris France



24 ANNEXE 19 : FAVORABLE OPINION OF CE IN BELGIUM : AMENDMENT N°10 (CPP IN FRANCE FOR INFORMATION)

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be

Hôpital
Erasme



Pr. MORENO Christophe
Service de Gastro-entérologie médicale

Brussels, December 19, 2018

Comité d'Éthique
hospitalo-facultaire
Erasme - ULB
(021 / 406)

Secrétariat
T +32 555 37 07
F +32 555 37 04
F +32 555 45 00
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Dear Pr. MORENO,

Please find further on the answer of the Ethics Committee concerning the amendment A2018/176.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

We, undersigned, "Board Members" of

Ethics Committee Erasme Hospital
808, route de Lennik
B-1070 Brussels, Belgium

confirm that during the meeting held on 18/12/2018 (dd/mm/yyyy), the Ethics Committee renewed its approval of the ongoing study after reviewing the following documents related with the clinical trial: "Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C - une cohorte nationale française." (OCB: B406201733592; Our Ref. P2017H458).

> Amendment 10, dated 04/12/2018 (Prolongation of the inclusion till April 30, 2019)

The following document(s), included in the submission file, has/have also been reviewed:

- > Cover letter, dated December 04, 2018
- > Protocol, Version 11, dated December 04, 2018
- > Protocol (Version 11.0, dd December 04, 2018), page signature
- > Synoptic Table

The list of the names and qualifications of the members of the Ethics Committee as well as the list of the members absent and present at the meeting are added in appendix.

We hereby confirm that this Ethics Committee is organized and operates according to ICH GCP and the applicable local laws and regulations.


Pr J.-M. BOEYNAEMS
Chairman



Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lensik 868
B-1070 Bruxelles
T +32 (0)2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be



List of Members present at the meeting of 05/06/2018 (dd/mm/yyyy)

Comité d'Ethique
hospitalo-facultaire
Erasme - ULB
(021 / 406)

Secrétaire
T +32 555 37 07
M +32 555 37 13
F +32 555 46 00
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Président

Pr J.-M. BOEYNAEMS

Vice-Présidents

Pr S. GOLDMAN

Pr H. LOUIS

Pr M. MANTO

Pr M. REMMELINK

Conseillers

Pr B. BYL

Pr A. DEMOLS

Pr F. VERMEULEN

Mr G. NISÉ

■ = present

□ = absent

E = excused

- E Pr J.-M. BOEYNAEMS, Biologist, MD, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- Pr S. GOLDMAN, Neurologist, MD, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- Pr H. LOUIS, Gastroenterologist, MD, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- E Pr M. REMMELINK, Pathologist, MD, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- E Mr S. BAUDRY, Physiologist, BSc, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- Mrs L. BENAMMAR, Hospital Pharmacist, Female, Scientist, Affiliated
- E Dr J. BERRE, Intensivist, MD, Male, Scientist, Affiliated
- Dr J.-C. BIER, Neurologist, MD, Male, Scientist, Affiliated
- Mr A. COUNET, Economist, Male, Non Scientist, Member of a Patients Association
- E Dr E. DEMANET, General Practitioner, MD, Male, Scientist, Non Affiliated
- Pr P. DEMETTER, Pathologist, MD, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- Mrs L. DIDENS, Nurse, Female, Non-Scientist, Affiliated
- E Dr F. FELGUEROLO-BUENO, General Practitioner, MD, Male, Scientist, Affiliated
- Pr V. FONTAINE, Microbiologist, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- Ms B. FONTEYN, Lawyer, Male, Non Scientist, Non Affiliated
- E Dr A. JOOSTEN, Anesthetist, MD, Male, Scientist, Affiliated
- E Pr I. LANGER, Pharmacologist, PharmaD, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- Dr V. LESAGE, Geriatrician, MD, Female, Scientist, Affiliated
- Pr G. LOAS, Psychiatrist, MD, PhD, Male, Scientist, Affiliated
- E Ms Th. LOCOGE, Lawyer, Female, Non Scientist, Non Affiliated
- Dr P. LOI, Surgeon, MD, Female, Scientist, Affiliated
- Mr M. MAYER, Moral Counsel, BSc, PhD, Male, Non Scientist, Affiliated
- E Mme A. PETTAU, Psychologist, Female, Scientist, Affiliated
- Pr Ph. PEIGNEUX, Psychologist, BSc, PhD, Male, Scientist, Non Affiliated
- E Dr J. ROUBY, General Practitioner, MD, Male, Scientist, Non Affiliated
- E Pr F. ROUFOSSE, Internist, MD, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- Mme C. SAUVAGE, Physiotherapist, BSc, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- Mrs S. SCHOLTES, Hospital Pharmacist, Female, Scientist, Affiliated
- E Mrs C. SENTERRE, Biostatistician, PhD, Female, Scientist, Affiliated
- E Pr J.-L. VACHÉRY, Cardiologist, MD, Male, Scientist, Affiliated
- E Pr C. VERHOEVEN, Biostatistician, PhD, Female, Scientist, Affiliated

Next meeting: June 19, 2018

Chairman: Prof. S. Goldman

Notification of conflict of interest for some clinical research projects evaluated during the present meeting: P2018/362

Prof. S. Goldman, P2018/378 Prof. J.L. Vachéry

EC SOP: Delays in reception of files and delays of answer.

Quorum: OK

Edited June 5, 2018



25 ANNEXE 20: AUTHORIZATIONS OF ANSM

fax emis par : +33155873642 AFSSAPS/UEC 18-01-12 13:32 Pg: 1/1

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT
PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)**

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 18 JAN. 2012

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Options thérapeutiques au cours de hépatites B et C : une cohorte nationale française		
Promoteur	ANRS		
Réf. Promoteur	ANRS CO22 HEPATHER	N° ID RCB	2011-A01438-33
		Réf. CPP	Non disponible
		Réf. Afssaps	B111649-10

Expéditeur	Destinataire (demandeur : nom / société / M/L)
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé Dossier suivi par : Valérie NADJARIAN Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Jean-François DELFRAISSY / Ventzislava PETROV-SANCHEZ ANRS 01 53 94 60 07 Fax 01 53 94 60 02

CPP destinataire en copie	Ile-de-France III (Paris-Cochin)	Fax	01.46.33.70.46	Code 27
---------------------------	----------------------------------	-----	----------------	---------

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr C. BELCHOUY-BIGAUT
Chef du Dpt de l'évaluation des Essais Cliniques
et des Médicaments à Statut Particulier

18 JAN. 2012

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact-essaiscliniques@afssaps.sante.fr**.

Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/B111649-10**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudratink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MS/B111649-10**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers modèles (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/B111649-10**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(s) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées (à caractère confidentiel). Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous êtes priés de ne pas en divulguer le contenu et de détruire ce document. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par e-mail.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any not, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anselme Franco - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

Page 1 sur 1

Fax émis par : +33155873482

ANSM/INFHEP

25-04-13 10:38 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE
SANTÉ (ESSAI(S)-HPS)**

Nombre de pages : 1

(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 25 AVR. 2013

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur INSERM-ANRS			
Réf. Essai(s)	Réf. Modification(s)		
N° ID RCB	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Ref. Promoteur (selon D.1 du formulaire de demande d'AMM)
2011-A01439-33	B111649-10	S111649-1002	Protocole version 3 datée du 20 mars 2013
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses		Jean-François DELFRAISSY / Ventislava PETROV-SANCHEZ	
Dossier suivi par : Stéphanie Valflet		INSERM-ANRS	
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 57 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02		01 53 94 60 07	
		Fax 01 53 94 60 02	

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

La chef produits maladies infectieuses
Direction des médicaments anti-infectieux et Nipato-gastro-
entérologie, et de maladies infectieuses métaboliques

Nathalie MORGENSZTEJN

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : hps-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mides (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier ;

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit
INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire visé ou une personne autorisée pour lui transmettre cette transmission, vous êtes priés de dissuader par tous les moyens possibles, révélation, copie ou communication de son contenu et de le détruire. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

 D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI(S) HPS)			
Envoi par Télécopie			Nombre de pages : 1 (incluant la page de garde)
Date : 09 SEP. 2014			
Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur : INSERM-ANRS			
Ref. Essai(s) N° ID RC6 2011-A01438-33		Ref. Modification(s) Ref. ANSM S111649-1003	
Ref. Promoteur (Rem 0.1 du formulaire de demande d'AMS) Protocole version 4 datée du 27 juin 2014			
Expéditeur ANSM / Direction Produit INFHEP/ Equipe maladies infectieuses Dossier suivi par : Julie Troile Tél : 33 (0) 1 55 87 37 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02 Mail : julie.troile@ansm.sante.fr		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) Jean-François OELFRAISSY / Ventrislava PEYREOV-SANCHEZ INSERM-ANRS 01 53 94 60 07 Fax : 01 53 94 60 02	
Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ; Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ; L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.			
 La Direction maladies infectieuses Direction des maladies infectieuses, ex hépatites-gastro-entérologie, ex néphrologie et maladies métaboliques rares Nathalie MORGENSZTEJN			
Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée EudraLink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes : - pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ; - pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers révisés (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier.			
Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04			
Confidentialité Cette transmission est à l'exclusive exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu ou une personne habilitée pour lui recevoir cette transmission, vous êtes priés de documenter par écrit et sous enveloppe, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous supprimer le message original par courrier. Merci.		Confidentiality This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain professional and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received this document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you. code : Q16000C0204 v01	
1437147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr		Page 1 sur 1	

Fax émis par : 0155873276

ANSM DMFR

19-10-16 17:11 Pg: 1/1

ansmAgence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

Saint-Denis, le

19 OCT. 2016

Melanie SYMONY

INSERM-ANRS

Fax : 01 53 94 60 02

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Direction de la Maîtrise des flux / INOTIF

Pôle instruction et Notification des dossiers

Dossier suivi par : Alexandre MATHURIN

Tél. +33(0)1 55 87 33 18

Fax : +33 (0)1 55 87 37 99

E-mail : ansm@ansm.sante.fr

Réf. Sortant : 2016101900115

Objet : AUTORISATION D'UNE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTÉ

Madame,

Par courrier électronique daté du 22/09/2016 et reçu le 22/09/2016, vous avez adressé, conformément aux dispositions des articles L.1123-8 et R.1123-30 du code de la santé publique (CSP), une demande d'autorisation de modification substantielle d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2011-A01438-33	
Titre	Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française		
Promoteur	NSERM-ANRS	Réf. Promoteur	ANRS CO22 HEPATHER
CPP	CPP ILE DE FRANCE 3	Réf. CPP	2945

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Le Directeur adjoint de la maîtrise des flux et des médicaments

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

David MORELLE

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier électronique.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

1/1

Fax émis par : 0155873276

ANSM IMFR

31-07-17 17:16

Pg : 1/1



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

Saint-Denis, le 31 JUIL. 2017

Direction de la Maîtrise des flux et des

Référétiels

Pôle Instruction et Notification des dossiers

Dossier suivi par : Odile TURPAULT

Tél. +33(0)1 55 87 31 28

Fax : +33 (0)1 55 87 37 99

E-mail : ansm@ansm.sante.fr

Réf. Sortant : 2017073100043

Marianne SIMONY

INSERM - ANRS

Fax : 01 53 94 60 02

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Objet : AUTORISATION D'UNE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTÉ

Madame,

Par courrier électronique daté du 19/07/2017, reçu le 19/07/2017 et complété le 27/07/2017, vous avez adressé, une demande d'autorisation de modification substantielle d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2011-A01438-33	
Titre	Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française		
Promoteur	INSERM - ANRS	Réf. Promoteur	ANRS CO22 HEPATHER
CPP	ILE DE France 3	Réf. CPP	2943

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et les dispositions réglementaires prises pour son application.

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle instruction
et notification des dossiers
Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
Mouna HOUDON

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour la recevoir, vous êtes informés que vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

2/2

Fax émis par : 0155873276

ANSM DMFR

07-12-17 14:02

Pg: 1/1

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Télécopie / Fax

07 DEC. 2017

Saint-Denis, le

Mélanie SIMONY

INSERM - ANRS

Fax : 01 53 94 60 02

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Direction de la Maîtrise des flux et des

Référentiels

Pôle instruction et Notification des dossiers

Dossier suivi par : Odile TURPAULT

Tél. : +33(0)1 55 87 31 28

Fax : +33 (0)1 55 87 32 76

E-mail : ams@ansm.sante.fr

Réf. Sortant : 2017120700134

Objet : AUTORISATION D'UNE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTÉ

Madame,

Par courrier électronique daté du 23/11/2017 et reçu le 23/11/2017, vous avez adressé, une demande d'autorisation de modification substantielle d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

Identification de l'essai clinique		IDRCB : 2011-A01438-33	
Titre	Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française		
Promoteur	INSERM - ANRS	Réf. Promoteur	ANRS CO22 HEPATHER
CPP	ILE DE France III	Réf. CPP	2943

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et les dispositions réglementaires prises pour son application.

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle instruction
et notification des dossiers
Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
Mouna HOUDON

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(s) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour le remettre, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication du son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

1/1

26 ANNEXE 21: FAVOURABLE OPINION OF CCTIRS



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE
ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 12.470

Intitulé de la demande : ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française.

Responsable scientifique : Fabrice CARRAT
INSERM U707
Faculté de Médecine Saint-Antoine
27, rue de Chaligny
75571 PARIS Cedex 12

Demandeur : Jean-François DELFRAISSY
INSERM
101, rue de Tolbiac
75013 PARIS

Dossier reçu le : 19.05.12

Dossier examiné le : 6 septembre 2012

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, les termes « anonymat », « anonymes » ou « anonymisé » tendent à être délaissés car inexacts, les données restant indirectement identifiantes, le Comité, ainsi que la CNIL recommandent qu'il soit dit que les données sont « rendues confidentielles par un codage sans mention des noms et prénoms » ou « codées sans mention des noms et prénoms » ou simplement « codées ».

Pour toutes ces raisons, l'avis du comité devrait être réservé ; toutefois, afin de ne pas ralentir la procédure, le comité a décidé de donner un avis favorable en demandant que ses remarques soient prises en compte pour le dossier adressé à la CNIL, qui en sera elle-même informée.

Par ailleurs, le comité souhaite avoir retour de cette prise en compte par l'envoi des documents corrigés (corrections surlignées) en un seul exemplaire pour contrôle et archivage.

Fait à Paris, le 17 septembre 2012

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

27 ANNEXE 22 : AUTHORIZATION OF CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Jean-François DELFRAISSY
DIRECTEUR
INSERM-ANRS
101 RUE DE TOLBIAC
75013 - PARIS CEDEX 13

Paris, le

10 JAN. 2014

N/Réf. : EGY/TDG/AR141047

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2013-611 autorisant l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Agence Nationale de la recherche sur le sida et les hépatites (INSERM-ANRS) à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C (Demande d'autorisation n° 912636)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel nécessaire à la mise en œuvre d'une cohorte nationale de personnes atteintes ou ayant souffert d'une hépatite B ou C afin de mesurer les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C et d'identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux intervenant dans la réponse au traitement thérapeutique.

Cette étude permettra d'améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients et de définir et de promouvoir les stratégies de soins les plus adaptées aux caractéristiques de ceux-ci.

Les informations nécessaires à l'étude seront recueillies auprès de 25 000 patients volontaires suivis pendant huit ans qui seront soumis à des auto-questionnaires. En outre, des informations démographiques et médicales seront collectées dans leur dossier médical. Enfin, en plus des prélèvements de tissus effectués dans le cadre des soins, un prélèvement de sang et d'urine sera réalisé pour les besoins exclusifs de l'étude. Une collection biologique sera constituée dans le cadre du projet.

Vous souhaitez conserver le matériel génétique des patients pour une durée de 20 ans après la fin de l'étude afin d'être en mesure d'effectuer des recherches ultérieures portant sur les hépatites « selon le progrès des techniques et des connaissances ».

Ce traitement relève de la procédure des articles 34 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

A ce titre, j'ai bien pris acte que les patients concernés seront clairement et préalablement informés par la remise d'une note d'information individuelle du caractère facultatif de l'étude et de l'absence de conséquence d'un refus d'y participer sur leur prise en charge. Ils y seront également informés de la possibilité de mettre fin à leur participation à tout moment. Ils seront informés, enfin, des modalités pratiques d'exercice des droits ouverts au titre de la loi du 6 janvier 1978 modifiée et, notamment, de leurs droits d'accès et de rectification aux données nominatives qui les concernent prévus aux articles 39 et 40 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Je relève également que le consentement des personnes sera recueilli à l'aide d'un formulaire qui leur permettra de comprendre clairement la portée de l'accord qu'elles donnent et de distinguer, grâce à un système de cases à cocher, le prélèvement, l'utilisation et la conservation du matériel génétique, d'une part, et le traitement des données, d'autre part. En particulier, la conservation des échantillons biologiques pendant 20 ans en vue d'une utilisation lors d'études ultérieures sur les hépatites virales fera l'objet d'une case à cocher distincte.

Je prends acte de la conservation de ces échantillons à cette fin exclusive. Je rappelle toutefois que toute nouvelle étude devra être soumise aux formalités préalables en vigueur en vertu de la législation applicable à cette date.

Par ailleurs, je prends acte que dans les formulaires d'information et de recueil du consentement, la notion de « confidentialité » a été substituée à celle d'« anonymat », conformément aux recommandations du CCTIRS.

Le dossier de demande d'autorisation envisage le recueil des causes médicales de décès auprès du CépiDc et des données relatives à la santé et à l'accès aux soins auprès de l'assurance maladie en interrogeant le système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) géré par la CNAMTS. Je relève que, conformément aux indications données aux services de la Commission, le recueil de ces informations donnera lieu à des demandes d'autorisation ultérieures auprès de la CNIL. Dans le cadre de la présente demande d'autorisation, seul l'accès au statut vital du patient par consultation du Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) est nécessaire. Un tel accès devra respecter les dispositions du décret n° 98-37 du 16 janvier 1998.

Je relève que l'intérêt scientifique de l'étude et sa méthodologie n'ont pas suscité d'observation de la part du CCTIRS qui a rendu un avis favorable à cette étude. Il en va de même du Comité de protection des personnes (CPP) d'Ile-de-France III qui s'est prononcé sur les conditions de validité de la recherche, conformément aux dispositions de l'article L. 1123-7 du Code de la santé publique.

Concernant l'appartenance ethnique des personnes qui sera renseignée par type ethnique et par pays de naissance du patient, de son père et de sa mère, je prends acte que cette information est importante pour répondre aux questions épidémiologiques et virologiques (prévalence des génotypes en fonction de l'origine et des séjours, différence des modes et des âges de contamination) et que la littérature scientifique fait apparaître que la réponse virologique est dépendante de certains critères génétiques, en particulier dans l'hépatite C.

Concernant les mesures de sécurité propres à garantir la confidentialité des données, je prends acte que l'accès à la base de données se fera via un navigateur web selon le protocole https

et grâce à un mot de passe. L'authentification des utilisateurs sera garantie par l'utilisation d'un mot de passe à huit caractères minimum utilisant au moins trois types de caractères différents (majuscules, minuscules, chiffres, caractères spéciaux) et qui sera changé régulièrement (au moins annuellement). En matière de politique d'authentification pour les administrateurs de la base, le mot de passe sera d'une taille minimale de dix caractères, composé d'au moins trois caractères différents (majuscules, minuscules, chiffres, caractères spéciaux) et changé tous les six mois.

Au sujet de la table de correspondance entre l'identité des patients et leur numéro d'identification dans l'étude, je prends acte que seuls l'investigateur et les attachés de recherche clinique de chaque centre y auront accès, à l'exclusion de l'équipe de recherche du promoteur.

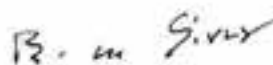
S'agissant des contrôles menés pour s'assurer de la qualité de la recherche médicale et de l'accès des attachés de recherche clinique (ARC) aux dossiers médicaux des patients, ils doivent répondre aux règles suivantes en matière de confidentialité :

- ils doivent être réalisés sous la direction et la surveillance d'un médecin ;
- les personnes doivent être mandatées par le promoteur et être soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal ;
- la personne chargée du contrôle qualité ne peut avoir accès qu'aux données individuelles nécessaires à ce contrôle, préalablement identifiées par l'investigateur ;
- les données collectées servent à vérifier l'authenticité et la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à les corriger, compléter, pour autant que les règles de confidentialité soient respectées.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 19 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-764 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes salutations distinguées.



Emmanuel de GIVRY



Le Vice-Président délégué

Monsieur Jean-François DELFRAISSY
DIRECTEUR
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE - AGENCE
NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA
ET LES HÉPATITES VIRALES
INSERM-ANRS
101 RUE DE TOLBIAC
75013 - PARIS

Paris, le **24 DEC. 2015**

N/Réf : MMS/VCS/AR1514398

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2015-672 autorisant L'INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE - AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE SUR LE SIDA ET LES HÉPATITES VIRALES à mettre en œuvre une modification d'un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C. (Demande d'autorisation n° 912636v1)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande de modification de l'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉTUDE PORTANT SUR LES BÉNÉFICES ET RISQUES ASSOCIÉS AUX DIFFÉRENTES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES HÉPATITES B ET C

Les modifications envisagées du traitement sont les suivantes :

- transmission de données codées, traitées dans le cadre de la cohorte CO22 HEPATHER, à des organismes de recherche publics ou privés sans but lucratif ou tout autre organisme ayant la recherche parmi leurs missions et des partenaires industriels, en vue de la réalisation de projets de recherche scientifique;
- changement du lieu de conservation de la bibliothèque de l'étude ;
- mise à jour du formulaire de recueil du consentement en vue de la consultation des données du SNIIRAM ;
- réalisation d'une étude ancillaire.

Cet amendement a reçu un avis favorable du CCTIRS et du CPP Ile de France III.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

S'agissant de l'élargissement de la liste des destinataires ayant accès aux données recueillies dans le cadre de la cohorte CO22 HEPATHER, il est envisageable dans les conditions suivantes :

- les destinataires doivent être clairement identifiés et habilités à traiter ces données ;
- les patients inclus dans la cohorte CO22 HEPATHER doivent en être individuellement informés conformément aux dispositions de l'article 57 de la loi précitée ;
- tout nouveau projet de recherche réalisé à partir des données est soumis au chapitre IX de la loi Informatique et Libertés.

S'agissant du recours à un prestataire en vue de la conservation de la biothèque et de la base de données associée, je prends acte que cette prestation sera encadrée par une convention qui définira les opérations que le sous-traitant est autorisé à réaliser à partir des données, ainsi que les engagements qu'il prend pour garantir leur sécurité et leur confidentialité, en particulier l'interdiction d'utiliser les données à d'autres fins et l'engagement de les détruire à l'issue de la prestation ou de les restituer.

Je prends également acte de ce que la note d'information et le formulaire de recueil du consentement ont été modifiés afin d'y inclure une mention relative à l'accès aux données du SNIIRAM.

S'agissant de la consultation du SNIIRAM et de l'appariement avec les données de la cohorte CO22 HEPATHER, il ressort des échanges avec les services de la Commission que le protocole n'est pas encore finalisé sur ces points. Dès lors, cette modification doit, préalablement à sa mise en œuvre, être précédée par une transmission à la Commission des modalités d'appariement précitées.

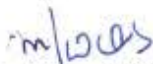
S'agissant de l'étude ancillaire, elle a pour objectifs principaux de mesurer l'incidence de la résistance du VHC aux antiviraux directs et de caractériser les profils de résistance des patients en échec de traitement inclus dans la cohorte CO 22HEPATHIER. Chaque personne concernée sera individuellement informée de cette étude ancillaire et des droits d'accès, de rectification et d'opposition discrétionnaire qui lui sont reconnus par la loi précitée.

S'agissant d'une étude nécessitant le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement exprès et écrit des personnes concernées sera préalablement recueilli, en application de l'article 56 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée et de l'article 39 du décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005 modifié.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes salutations distinguées.


Marie-France MAZARS