

*Journées Scientifiques en Infectiologie - Jeudi 29 novembre 2012, Paris*

**Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC**  
en vue de la rédaction d'une position d'experts

# Les nouvelles molécules avec AMM dans la co-infection VIH/VHC

*M.A. Valantin*  
*Service de maladies Infectieuses et tropicales*  
*Pitié-Salpêtrière*



# Conflits d'intérêt

- Invitations à des congrès et participations à des présentations
  - Tibotec (Johnson & Johnson),
  - Gilead,
  - Bristol-Myers Squibb,
  - Merck/Schering-Plough



# Autorisation de mise sur le marché

## Télaprévir (Incivo®) AMM européenne centralisée le 19 septembre 2011

- Indication
  - Incivo, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est **indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) :**
    - soit naïfs de traitement ;
    - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls
- Précaution d'emploi
  - **Les données cliniques provenant d'une étude en cours évaluant l'utilisation d'Incivo en association avec le peginterféron et la ribavirine chez des patients naïfs de traitement du VHC qui, soit ne sont pas sous traitement antirétroviral du VIH, soit sont traités par l'efavirenz ou l'atazanavir/ritonavir en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine ou la lamivudine, sont limitées.**

## Bocéprévir (Victrelis®) AMM européenne centralisée le 18 juillet 2011

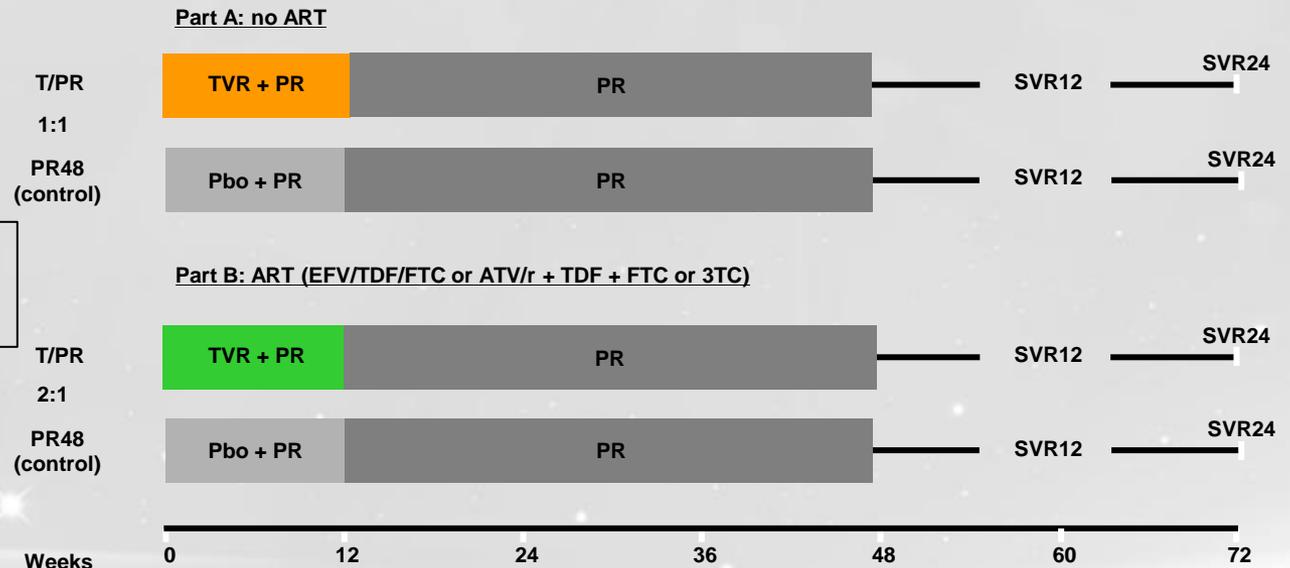
- Indication
  - Victrelis est indiqué dans **le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement.**
- Précautions d'emploi
  - **La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHC.** Des études cliniques en cours chez les patients recevant un traitement par association d'antirétroviraux (incluant des inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir) fourniront des données d'efficacité et de sécurité chez ces patients et permettront également de déterminer la pertinence clinique des interactions pharmacocinétiques entre le bocéprévir et les agents antirétroviraux.



# Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR24 Final Study Results. (110 study)

Mark S. Sulkowski et col. AASLD 2012

- Etude de phase II, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle telaprevir contre placebo, ouvert pour pegIFN2a+ribavirine
- Critères principaux de jugement
  - Tolérance du TVR an association avec pegIFN/RBV (T/PR)
  - Proportion de patients avec un ARN-VHC inférieur au seuil de détection après 12 semaines de T/PR
- Suivi
  - ARN-VHC à J1, 2, et J4, aux semaines 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, et 48; et pendant le suivi post traitement
    - Roche COBAS® TaqMan® HCV test v2.0, Limite de quantification 25 IU/mL



- Pts naïfs
- Cirrhose non décompensée
- PBH < 1ans

EFV = efavirenz; TDF = tenofovir; FTC = emtricitabine; ATV/r = ritonavir-boosted atazanavir; 3TC = lamivudine; T/TVR = telaprevir 750 mg q8h or 1125 mg q8h (with EFV); Pbo=Placebo; P/Peg-IFN = pegylated interferon alfa-2a (40 kD) 180 µg/wk; SVR = sustained virologic response



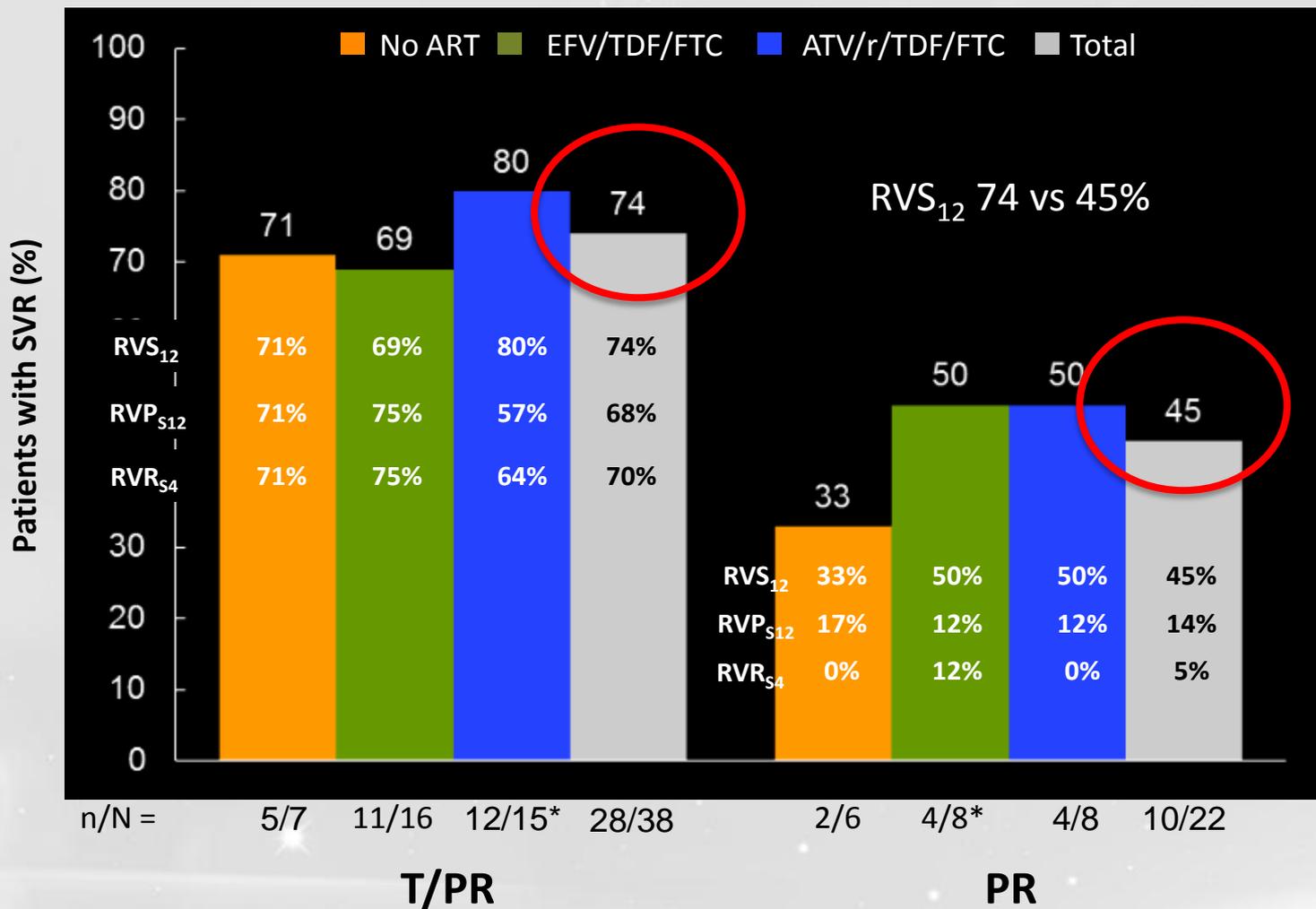
# Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Part A		Part B			
	No ART		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC or 3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=15	PR N=8
Gender, n (%)	6 (86)	4 (67)	16 (100)	7 (88)	13 (87)	7 (88)
Race, n (%)						
Caucasian <sup>†</sup>	2 (29)	3 (50)	12 (75)	5 (62)	13 (87)	7 (88)
Black/African American	4 (57)	3 (50)	3 (19)	3 (38)	2 (13)	1 (12)
Ethnicity <sup>†</sup> : Hispanic, n (%)	3 (43)	2 (33)	5 (31)	1 (12)	3 (21)	3 (38)
Age, median years (range)	39 (34-50)	48 (42-65)	48 (31-57)	47 (31-53)	52 (36-59)	39 (26-53)
HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL, ** n (%)	7 (100)	5 (83)	13 (81)	7 (88)	12 (80)	7 (88)
HCV genotype 1a,* n (%)	3 (43)	3 (50)	12 (75)	6 (75)	12 (80)	5 (62)
Bridging fibrosis/cirrhosis, n (%)	1 (14)	0 (0)	4 (25)	1 (12)	0 (0)	1 (12)
HIV RNA median copies/mL (range)	1495 (193-53,450)	267 (25-21,950)	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)
CD4+ median cells/mm <sup>3</sup> (range)	604 (496-759)	672 (518-1189)	533 (299-984)	514 (323-1034)	514 (254-874)	535 (302-772)

<sup>†</sup>Race and ethnicity were self-reported. \*5' NC InnoLipa line probe assay. \*\*Roche COBAS<sup>®</sup>TaqMan<sup>®</sup> HCV test v2.0, LLOQ of 25 IU/mL.



# Réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement



\*Prior to Week 24 visit, 1 patient in this cohort was lost to follow up. SVR24 was imputed based on SVR12 for this patient.

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

# Evènements virologiques

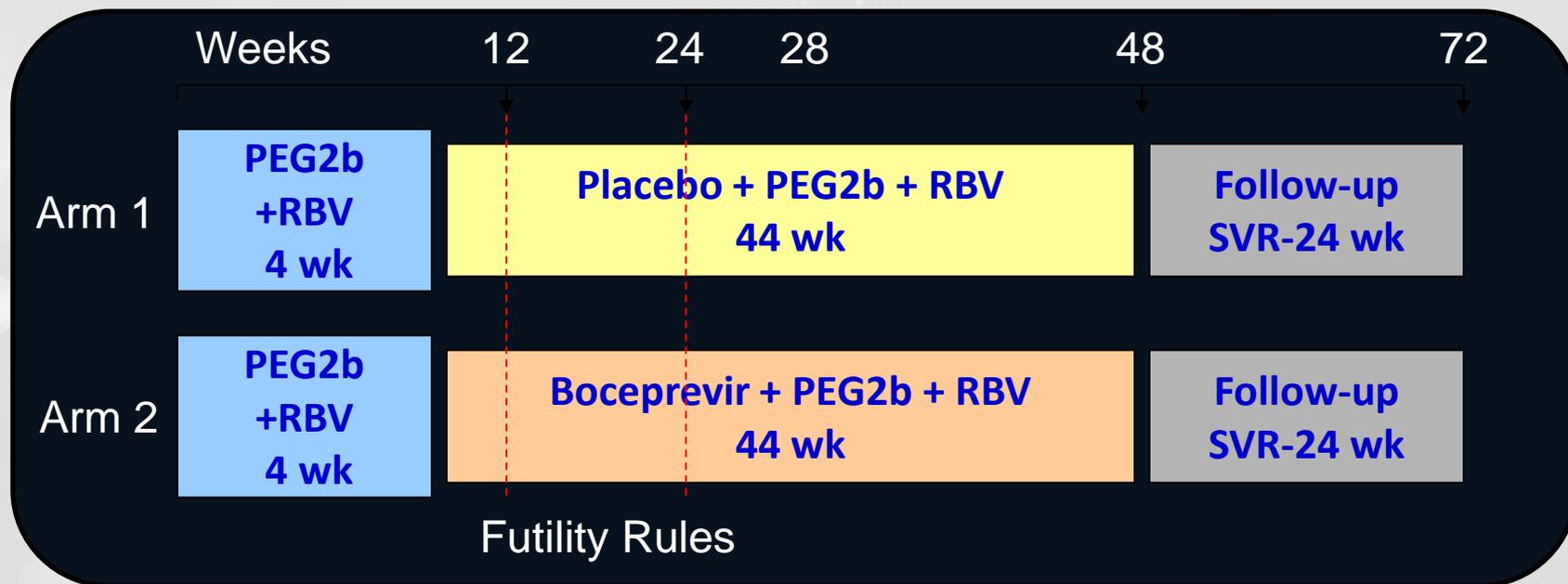
Evènements virologiques n/N (%)	Total	
	T/PR	PR
Réponse virologique soutenue (RVS)	28/38 (74)	10/22 (45)
Pas de RVS	10/38 (26)	12/22 (55)
Echappement virologique <sup>1</sup>	2/38 (5)	0/22 (0)
Règles d'arrêt (échappement virologique ou réponse incomplète) <sup>2</sup>	2/38 (5)	7/22 (32)
Réplication viral en fin de traitement	5/37* (14)	9/22 (41)
Rechuteur <sup>3</sup>	1/32 <sup>†</sup> (3)	2/13 (15)

- ARN-VHC >100 IU/mL après un ARN-VHC indétectable ou une augmentation de 1log après le nadir de charge virale aux semaines 4, 8 et 12 : arrêt de telaprevir et pegIFN/ribavirine
- Règles d'arrêt
  - ARN-VHC > 1000 UI/mL à la semaine 4 ou à la semaine 8, arrêt du telaprevir et poursuite de pegIFN/riba
  - ARN-VHC > 1000 UI/mL à la semaine 12 ainsi qu'aux semaines 4 et 8, arrêt de telaprevir et pegIFN/riba
  - Décroissance de l'ARN-VHC < 2 log, arrêt de telaprevir et pegIFN/riba
  - ARN-VHC ≥ 25 UI/mL aux semaines 24 ou 36, arrêt de pegIFN/riba
- ARN-VHC < 25 UI/mL à l'arrêt de pegIFN/riba suivi par une augmentation de l'ARN-VHC
  - \*N=37, 1 patient sans évaluation virologique. <sup>†</sup>T/PR patient Part A.



# Boceprevir Plus Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV Co-Infected Patients

*M. Sulkowski et col. CROI 2012, J. Mallolas et col. EASL 2012*



- Etude de phase II, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle boceprevir contre placebo, en ouvert pour PegIFN2b+ribavirine (Boceprevir 800 mg x 3fois/jour)
- Critères d'inclusion : Patients naïfs, cirrhose non décompensée, PBH < 1 an, Lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, Charge virale VIH < 50 copies/ml
- Critère de jugement : % de réponse virologique soutenue (ARN-VHC < 9,3UI/mL à 24 semaines post traitement)
- Règles d'arrêt :
  - ARN-VHC est détectable à S12 et décroissance < 2log (Roche COBAS® TaqMan® v 2.0, LOD = 9.3 IU/mL)
  - ARN-VHC est détectable à S24 (Roche COBAS® TaqMan® v 2.0, LLOQ = 25 IU/mL)



# Caractéristiques à l'inclusion

	PR (N=34)	B/PR (N=64)
Age (years), mean (SD)	45 (9.8)	43 (8.3)
Male, n (%)	22 (65)	46 (72)
Race, n (%)		
White	28 (82)	52 (81)
Non-white	6 (18)	12 (19)
Body mass index, mean (SD)	26 (4)	25 (4)
Cirrhosis, n (%)	1 (3)	4 (6)
HCV genotype subtype, n (%)*		
1a	22 (65)	42 (66)
1b	10 (29)	15 (23)
HCV RNA level >800,000 IU/mL, n (%)	30 (88)	56 (88)
HIV RNA <50 copies/mL, n (%)	33 (97)	62 (97)
CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> ), median (range)	586 (187-1258)	577 (230-1539)

\*Subtyping not reported for 9 patients with Genotype 1.



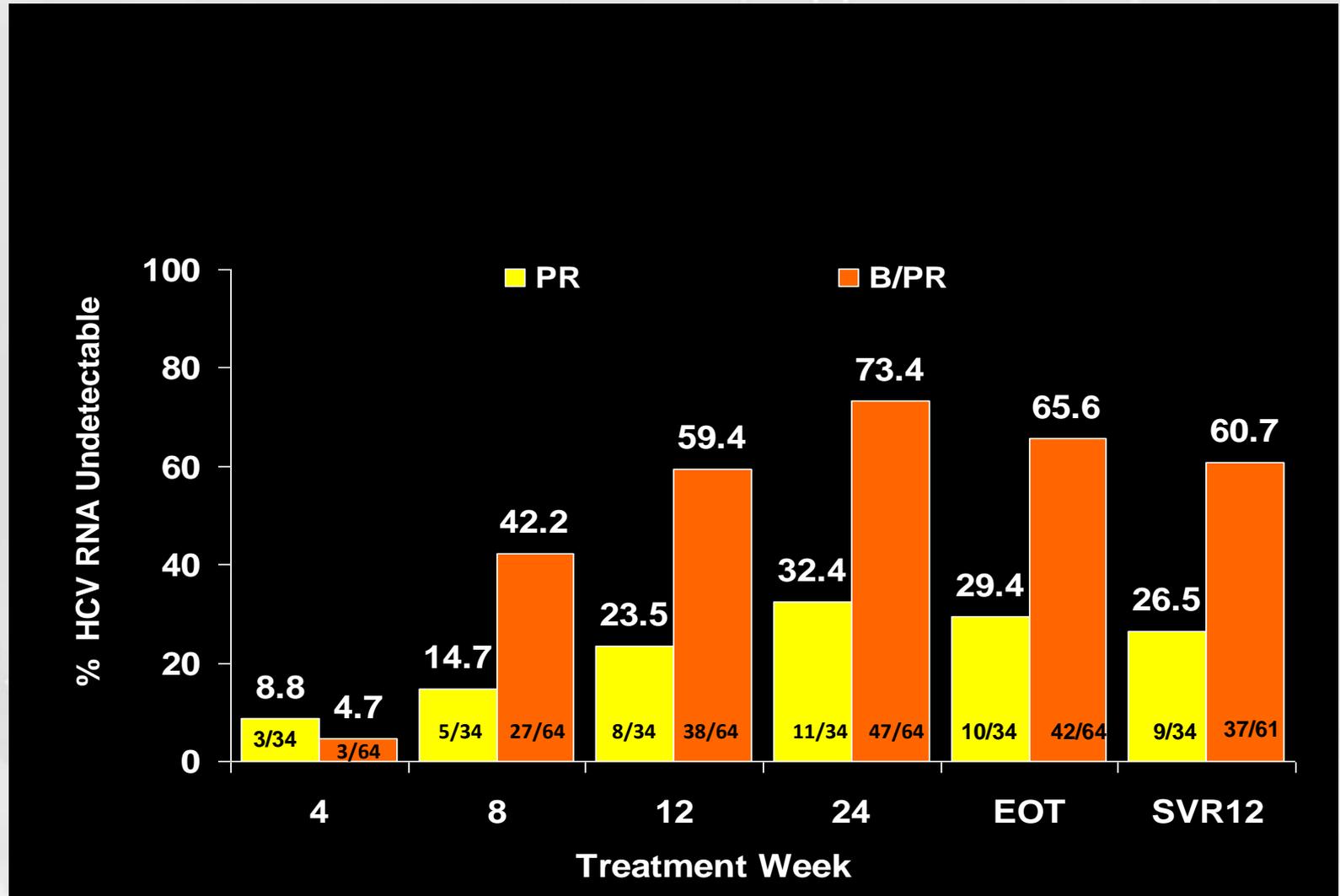
# Situation des patients

	<b>PR (N=34)</b>	<b>B/PR (N=64)</b>
Patients traités	34 (100)	64 (100)
Arrêt du traitement	18 (53)	24 (38)
Evènement indésirable	3 (9)	13 (20)
Echec de traitement	14 (41)	6 (9)
Perdu de vue	0	1 (2)
Abandon du patient	1 (3)	3 (5)
Non adhésion au protocole	0	1 (2)
Traitement complet	12 (35)	40 (63)
Traitement en cours	0	0
Boceprevir après S24	4 (12)	-

All data shown as number (%) of patients.



# Virologic Response Over Time<sup>†</sup>



<sup>†</sup> Three patients undetectable at FW4 have not yet reached FW12 and were not included in SVR12 analysis.

# Telaprevir & boceprevir dans la co-infection VIH/VHC

## Effets secondaires les plus fréquents (différence $\geq 10\%$ entre les groupes)

	PR (n=22)	TVR/PR (n=38)	PR (n=34)	BOC/PR (n=64)
Prurit	5%	34%		
Eruption cutanée*	23%	34%		
Syndrôme pseudo-grippal			38%	25%
Fièvre	9%	18%	21%	36%
Asthénie	41%	39%	24%	34%
Diminution de l'appétit	14%	11%	18%	34%
Diarrhée	14%	21%	18%	28%
Dysgueusie			15%	28%
Nausées	18%	32%		
Vomissements	9%	16%	15%	28%
Vertiges	9%	21%	38%	25%

\*Minime : éruption limitée avec ou sans prurit. Absence de lésion cible, absence d'atteinte générale, absence d'atteinte des muqueuses et absence de détachement dermique. Modéré : éruption cutanée diffuse atteignant environ 50 % de la surface du corps, avec ou sans desquamation, avec ou sans prurit avec ou sans lésion muqueuse (dans ce cas, sans ulcération). Il n'y a pas de lésion cible ou de détachement du derme. Il peut exister des manifestations générales minimales ou limitées.



# Telaprevir & boceprevir dans la co-infection VIH/VHC

## Tolérance hématologique

	PR (n=22)	TVR/PR (n=38)	PR (n=34)	BOC/PR (n=64)
<b>Anémie</b>	18% <sup>1</sup>	18% <sup>1</sup>	53% <sup>3</sup>	63% <sup>3</sup>
<b>Anémie sévère</b>	23% <sup>2</sup>	29% <sup>2</sup>	3% <sup>4</sup>	5% <sup>4</sup>
<b>Utilisation d'érythropoïétine</b>	5%	8%	21%	38%
<b>Transfusion</b>	5%	11%	6%	6%
<b>Neutropénie, grade 1-4 (<math>\leq 1,5 \times 10^9/L</math>)</b>			74%	86%
<b>Neutropénie, grade 3-4 (<math>&lt; 0,75 \times 10^9/L</math>)</b>			12%	27%

1. Hb < 10 g/dl
2. Hb 7,8-9 g/dl ou baisse de 4,5 g/dl par rapport à la valeur de départ
3. Hb < 11 g/dl
4. Hb < 8g/dl



# Etudes « Telaprevir » en cours dans la co-infection

- Pilot Study of PegInterferon-Ribavirin-Telaprevir Efficacy and Tolerability in HIV-HCV Coinfected Patients **Who Had Previously Failed a PegInterferon-Ribavirin Regimen**. (ANRS HC26 TelapreVIH) (NCT01332955)
  - 70 patients
  - Critère de jugement principal : SVR24
  - Inclusions terminées, France
- [VX11-950-115](#) : Open-Label, Phase IIIb Study to Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Virus **Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects** With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HCV-1/HIV-1) Coinfection (NCT01467479)
  - 160 patients
  - Critère de jugement principal : SVR12
  - Durée du traitement (24 vs 48 semaines) guidée par la réponse virologique, par le traitement antérieur
  - Début des inclusions : janvier 2012, recrutement terminé, USA, Canada, Allemagne, Espagne
- [INSIGHT](#) : Open-Label, Phase IIIb Study to Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Virus **Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects** With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HCV-1/HIV-1) Coinfection (NCT01513941)
  - 150 patients
  - Critère de jugement principal : SVR12,
  - Durée du traitement (24 vs 48 semaines) guidée par la réponse virologique, par le traitement antérieur et le niveau de fibrose.
  - Début des inclusions : mars 2012, recrutement en cours, Australie, Brésil, France, Pologne, Fédération de Russie, Espagne, Suède, Royaume-Uni
- Multicenter, Open-Label, Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Human Immunodeficiency Virus/Genotype 1 Chronic Hepatitis C Coinfected Subjects With **Severe Fibrosis or Compensated Cirrhosis** (NCT01500616)
  - 500 patients
  - Critère de jugement principal : tolérance
  - Début des inclusions mars 2012, recrutement en cours, Autriche, Belgique, Allemagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Fédération de Russie, Suisse, Royaume-Uni



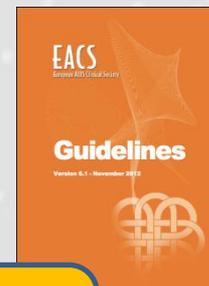
# Etudes « Boceprevir » en cours dans la co-infection

- Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir, in Combination With Peg-Interferon Alfa and Ribavirin, in Patients With HCV/HIV Co-infection Who **Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin**. ANRS HC 27 BocepreVIH (NCT01335529)
  - 69 patients
  - Critère de jugement : SVR24
  - Recrutement terminé, France
- A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection **Who Failed Previously to Peginterferon /Ribavirin** (NCT01718301)
  - 128 patients
  - Début des inclusions : mars 2013, recrutement non débuté, Espagne
- A Prospective, Phase III, Open-Label Study of Boceprevir, Pegylated-Interferon Alfa 2b and Ribavirin in HCV/HIV Coinfected Subjects (NCT01482767)
  - 310 patients (naïfs & prétraités)
  - Critère du jugement SVR24
  - Début des inclusions : avril 2012, Etats-Unis
- An Open Label, On-Treatment Trial to Assess the Effect of HIV-1 Coinfection on Therapeutic Responses Using Boceprevir, Peg-Interferon-alfa-2b and Ribavirin in HCV Genotype 1, **IFN Treatment-Naive Subjects With or Without HIV-1** (NCT01443923)
  - 200 patients
  - Critère de jugement SVR24
  - Inclusion en cours, Etats-Unis



# Recommandations européennes

## Prise en charge de la co-infection VIH/VHC



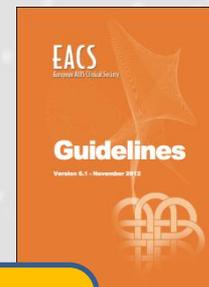
	Naïf	rechuteur	non-repondeur
FOF1	Décision individuelle	Décision individuelle/trithérapie	Traitement différé
F2F3	Trithérapie	Trithérapie	Traitement différé*
F4	Trithérapie	Trithérapie	Trithérapie <sup>1</sup>

\*Evaluation annuelle de la fibrose hépatique avec deux méthodes. Traitement chez les patients ayant une progression rapide.

1 EACS Guidelines, Novembre 2012, Version 6.1. ,

# Recommandations européennes

## Prise en charge de la co-infection VIH/VHC



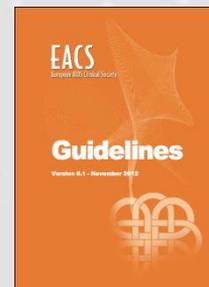
	Naïf	rechuteur	non-repondeur
FOF1	Décision individuelle	Décision individuelle/trithérapie	Traitement différé
F2F3	Trithérapie	Trithérapie	Traitement différé*
F4	Trithérapie	Trithérapie	Trithérapie <sup>1</sup> Discussion au cas par cas <sup>2</sup>

\*Evaluation annuelle de la fibrose hépatique avec deux méthodes. Traitement chez les patients ayant une progression rapide.

1 EACS Guidelines, Novembre 2012, Version 6.1. , 2 Ingiliz P, Rockstroh. Liver International sept 2012



# Traitement antirétroviral chez les patients recevant un traitement antiVHC contenant boceprevir ou telaprevir : EACS Guidelines (Novembre 2012, Version 6.1)



Patient non traité	Utilisation de boceprevir ou telaprevir
Patients recevant raltegravir + 2 INRTs	Utilisation de boceprevir ou telaprevir
Patients recevant atazanavir/r + 2 INRTs	Utilisation de boceprevir ou telaprevir
Patients recevant etravirine + 2 INRTs	Utilisation de boceprevir ou telaprevir
Patients recevant rilpivirine + 2 INRTs	Utilisation de telaprevir Boceprevir contre indiqué.
Patients recevant efavirenz + 2 INRTs	Utilisation de telaprevir aux posologies 1125 mg toutes les 8 heures. Boceprevir contre indiqué.



# En conclusion

## Impact des traitements associant Télaprévir/bocéprévir + PR

<b>Avantages</b>	VHC	VIH/VHC
Augmentation de la réponse virologique soutenue	Oui	Oui
Traitement plus court	Oui	Non
<b>Limites</b>		
Tolérance	Oui	Oui
Observance	?	?
Interactions	Oui	Majeures
Augmentation du nombre de comprimés	Oui	Oui
Coût	Oui	Oui

**Amélioration avec la nouvelle vague d'antiviraux du VHC**



# En conclusion

- Données limitées chez des patients naïfs
  - Effectifs limités
- Pas de donnée chez les patients prétraités
- Pas de donnée chez les patients ayant une fibrose avancée
- Pas de donnée sur les facteurs prédictifs de la réponse virologique