



*La co-infection VIH/VHC dans tous ses états*

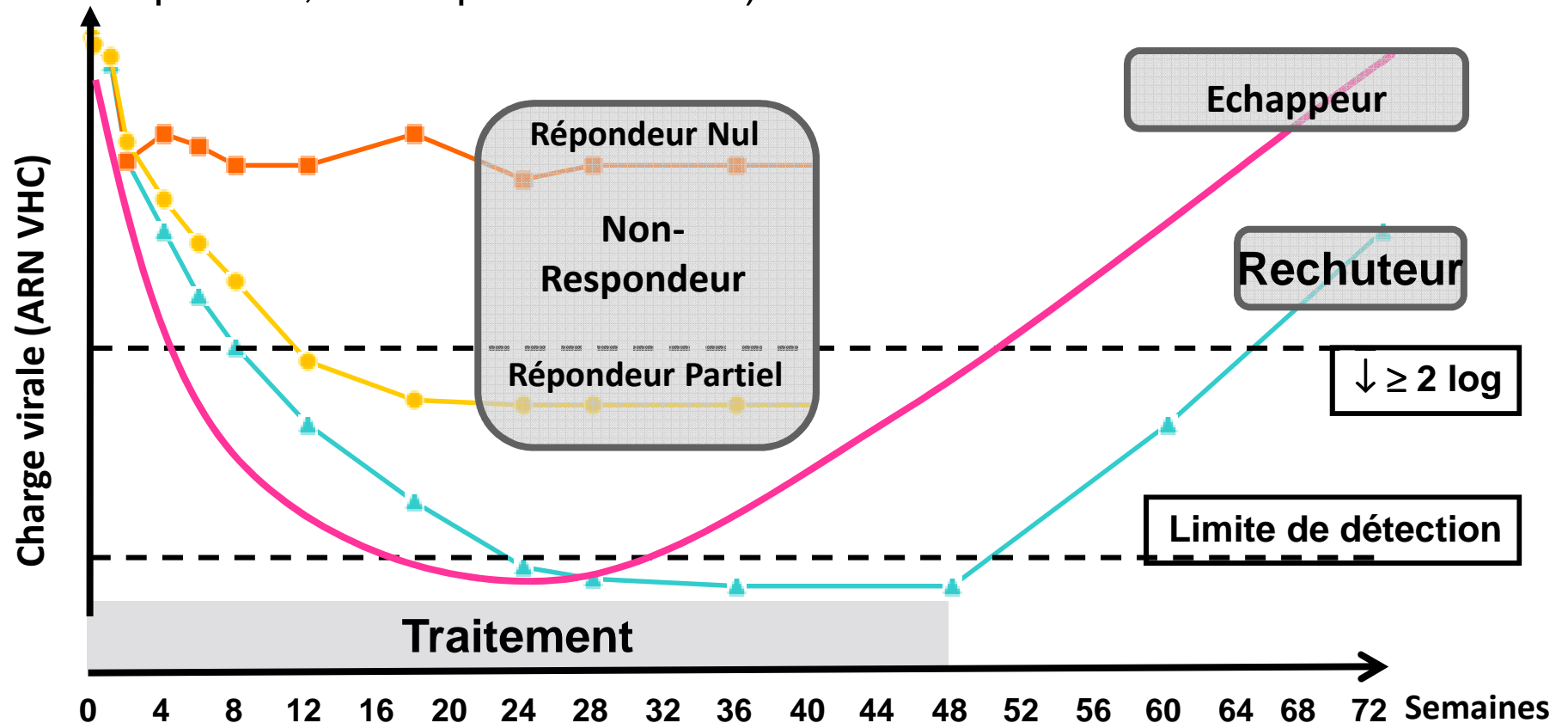
**Recommandations de traitement  
et gestion  
des effets secondaires**

Lionel PIROTH  
CHU Dijon, Université de Bourgogne  
SFLS Marseille 2012

# Problématique

- **Situations:**

- Patients jamais traités (naïfs)
- Patients déjà traités (échappeurs, rechuteurs, non répondeurs partiels, non répondeurs nuls)



# Les moyens actuels

**Pour faire simple en octobre 2012** (données mono-infection VHC)

**Génotypes VHC 2,3,4: pas de changement - bithérapie**

**Génotype VHC 1: trithérapie avec anti-protéase (boceprevir, telaprevir)**

## Patients naïfs de traitement anti-VHC

RVS = **70-80%** / + **30 %** / traitement par « bithérapie standard »

## Patients en échec d'une bithérapie antérieure par PEGIFN et ribavirine

Rechuteurs:

RVS = **75** (-85) %

Non répondeurs partiels

RVS = (50-) **55** %

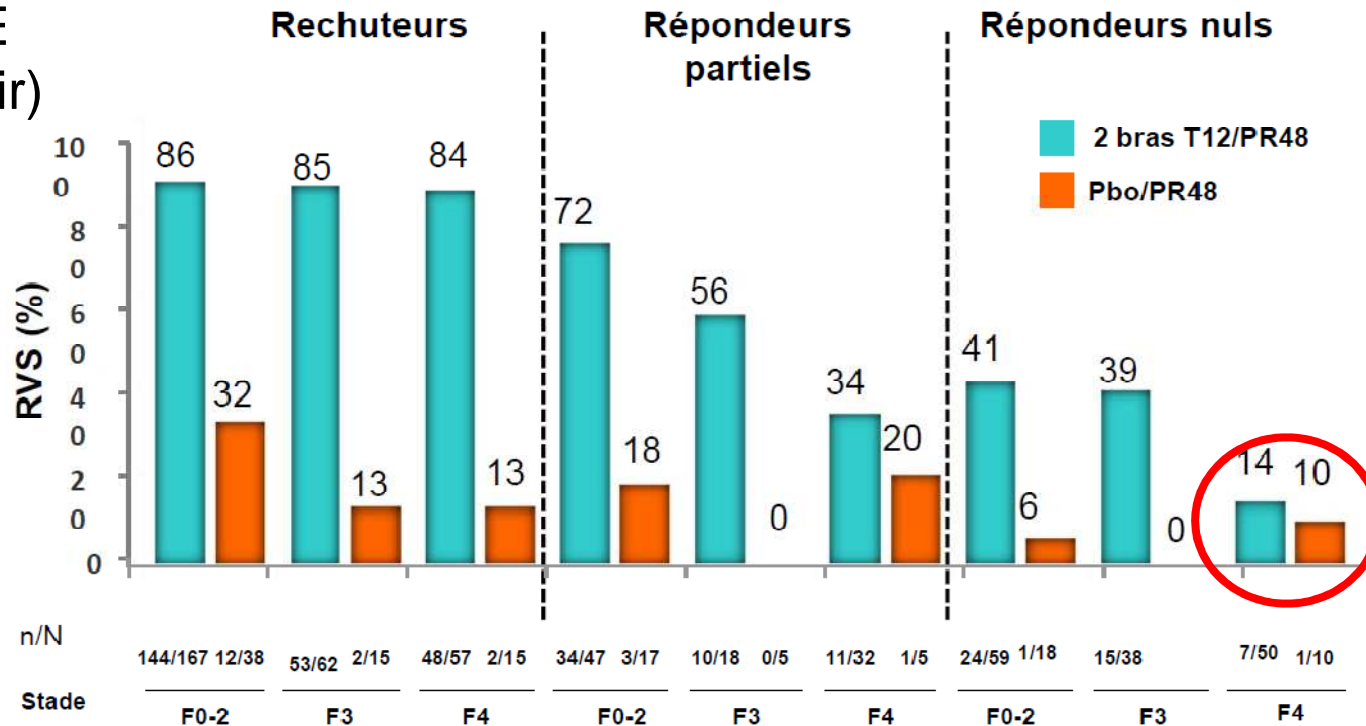
Non répondeurs nuls

RVS = (30-) **35%**

# Les moyens actuels

Pour faire un peu moins simple (données mono-infection VHC)

REALIZE  
(telaprevir)

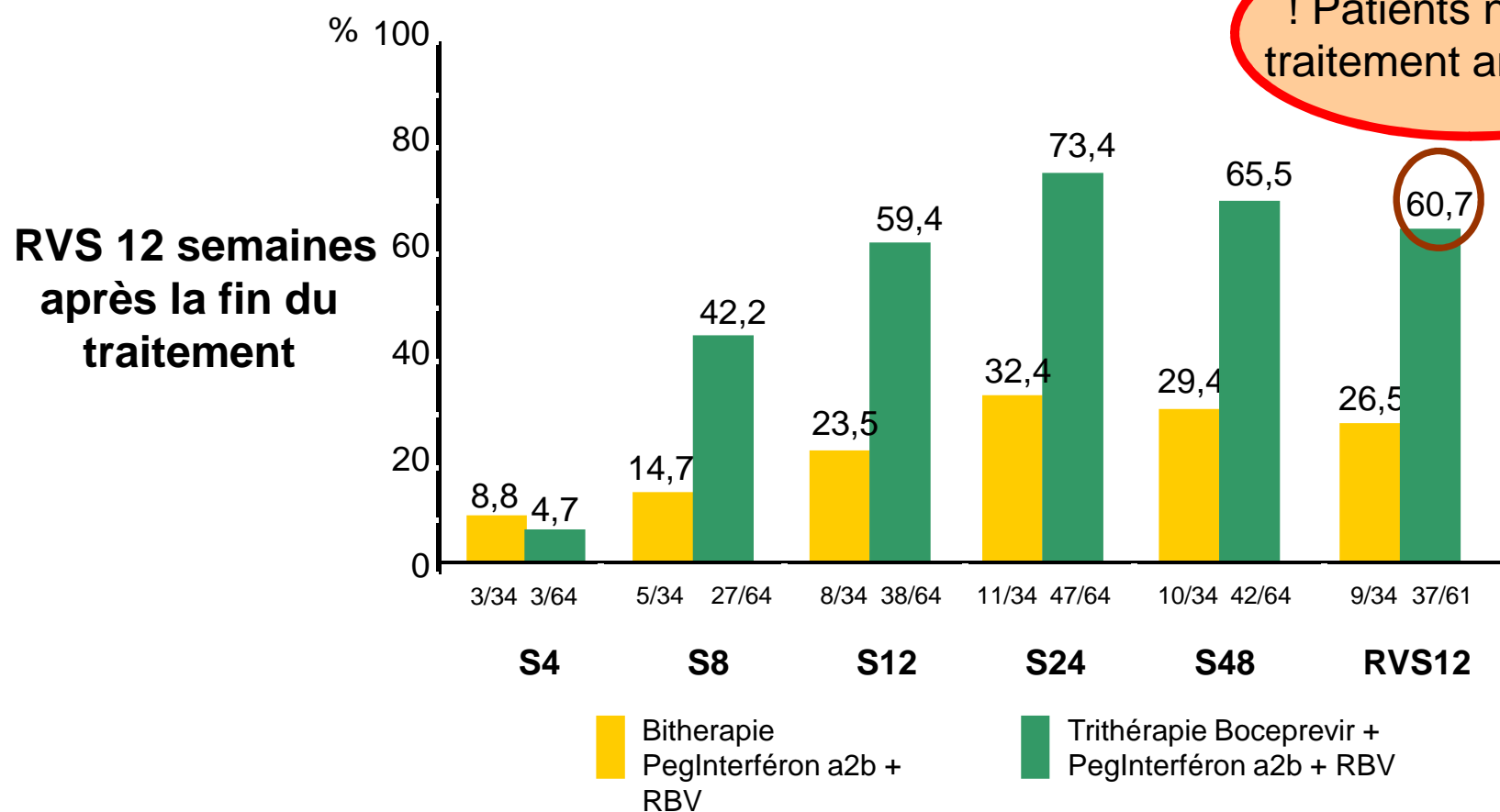


# Efficacité différente des AVDs chez les patients coinfectés VIH-VHC?

- **Quelles particularités / problèmes potentiels « techniques » ?**
  - Charge virale VHC plus élevée
  - Distribution différentes des polymorphismes du VHC conférant une résistance aux AVDs
    - » Distribution sous types 1a et 1b pouvant être différente selon coinfection VIH ou non *Ramos J Infect 2007*
    - » Mais pas de différence de la prévalence des mutations « naturelles » de résistance aux IP anti-VHC  
*Trevino Antivir Ther 2011 Trimoulet HIV Med 2011*
  - Distribution différente des polymorphismes génétiques IL28B
    - » Pas de différence évidente *Rallon AIDS 2011*
  - Plus de comorbidités (insulino résistance, hypovitaminose D, ...), toxicomanies en cours ou substitutions
    - » Impact potentiellement moindre qu'avec les bithérapies anti-VHC
  - Plus de fibroses avancées
  - Plus d'interactions médicamenteuses potentielles
  - ....

# Les moyens actuels... chez les co-infectés VIH-VHC

## BOCEPREVIR et coinfection VIH-VHC génotype 1



# Les moyens actuels...

## chez les co-infectés VIH-VHC

### BOCEPREVIR et coinfection VIH-VHC génotype 1

! Patients naïfs de traitement anti-VHC !

– Avec phase de lead-in

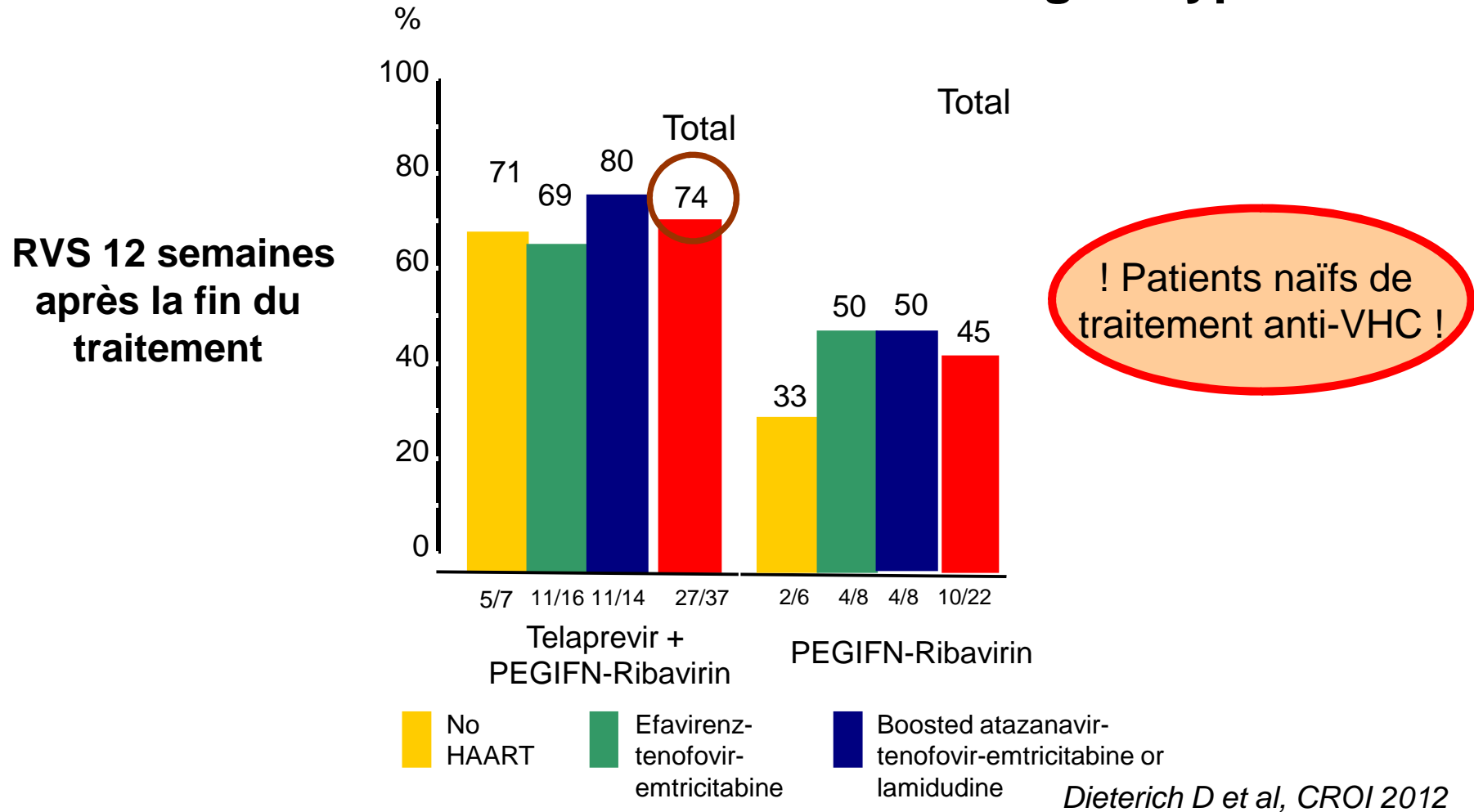
Patients naïfs de traitement anti-VHC	Population	n	F3-F4 (%)	CV VHC J0 > 800.000 UI/ml (%)	RV S8 (%)	RV S12 (%)	RV S24 (%)	RVS (%)
Étude Sulkowski	VIH-VHC	96	6 (F4)	88	42,2	59,4	73,4	60,7?
SPRINT-1 *	VHC	103	6 (F4)	90 (seuil 600.000)	64	69	80	77
SPRINT-2	VHC	366	12	86	61	-	69	66

\* Uniquement le bras PR4 PRB44

*Sulkowski IDSA 2011; Kwo Lancet 2010; Poordad NEJM 2011*

# Les moyens actuels... chez les co-infectés VIH-VHC

## TELAPREVIR et coinfection VIH-VHC génotype 1





# Les moyens actuels...

## chez les co-infectés VIH-VHC

### TELAPREVIR et coinfection VIH-VHC génotype 1

! Patients naïfs de traitement anti-VHC !

Patients naïfs de traitement anti-VHC	Populatio n	n	F3-F4 (%)	CV VHC J0 > 800.000 UI/ml (%)	RVR (%)	RVPc (%)	RVS (%)
<b>Etude 110</b>	VIH-VHC	37	10 (pas de F4)	83	70	68	74?
<b>PROVE 1</b>	VHC	158*	18 * (pas de F4)	86 **	81*	74*	67
<b>ADVANCE **</b>	VHC	363	20 (dont 6% F4)	77	68	58 (à S4 et S12)	73

\* en regroupant les bras T12PR24 et T12PR48

\*\* uniquement le bras T12PR48

*Sulkowski CROI 2011; Mc Hutchinson NEJM 2009; Jacobson NEJM 2011*

# Les moyens actuels...

chez les **co-infectés** VIH-VHC **prétraités**

Pour l'instant = ??

Telaprevir

Boceprevir

Clinical studies

- INSIGHT (Janssen)
- Study 115 (Vertex)
- HPC3005 (Janssen)
- ANRSHC26 (IIS: ANRS)

- Co-infection versus mono-infection (IIS: NIAID)
- NIAID Phase 3 (IIS: NIAID)
- ANRS pilot (IIS: ANRS)

DDI studies

- Telaprevir and boceprevir DDI with dolutegravir (ViiV)
- Telaprevir and boceprevir DDI with maraviroc (ViiV)

→ Résultats 2014-2016

# Les moyens actuels...

## chez les co-infectés VIH-VHC

**Pour refaire simple** (données co-infection VIH-VHC)

**ON  
TRAITE:**

# Génotypes 1

En juin 2012	Naïf	Pré-traité rechuteur	Pré-traité non répondeur partiel	Pré-traité non répondeur nul
<b>Possible et évalué</b>	BOC/TEL + PR <b>60-74%</b>	Bithérapie PR 25%	Bithérapie PR 15%	Bithérapie PR 5%
<b>Possible et en cours d'évaluation</b>		BOC/TEL + PR <b>75% ?</b>	BOC/TEL + PR <b>50% ?</b>	BOC/TEL + PR <b>30%? Si F4 &lt; 15%?</b>

# Les moyens actuels...

## Traiter avec ou attendre ?

Toujours pour faire simple:

# Génotypes 1

En juin 2012	Naïf	Pré-traité rechuteur	Pré-traité non répondeur partiel	Pré-traité non répondeur nul
Possible et évalué	BOC/TEL + PR 60-74%	Bithérapie PR 25%	Bithérapie PR 15%	Bithérapie PR 5%
Possible et en cours d'évaluation		BOC/TEL + PR 75% ?	BOC/TEL + PR 50% ?	BOC/TEL + PR 30%? Si F4 < 15%?

ON  
ATTEND:

Plus simple/ plus court  
mieux toléré

Plus efficace



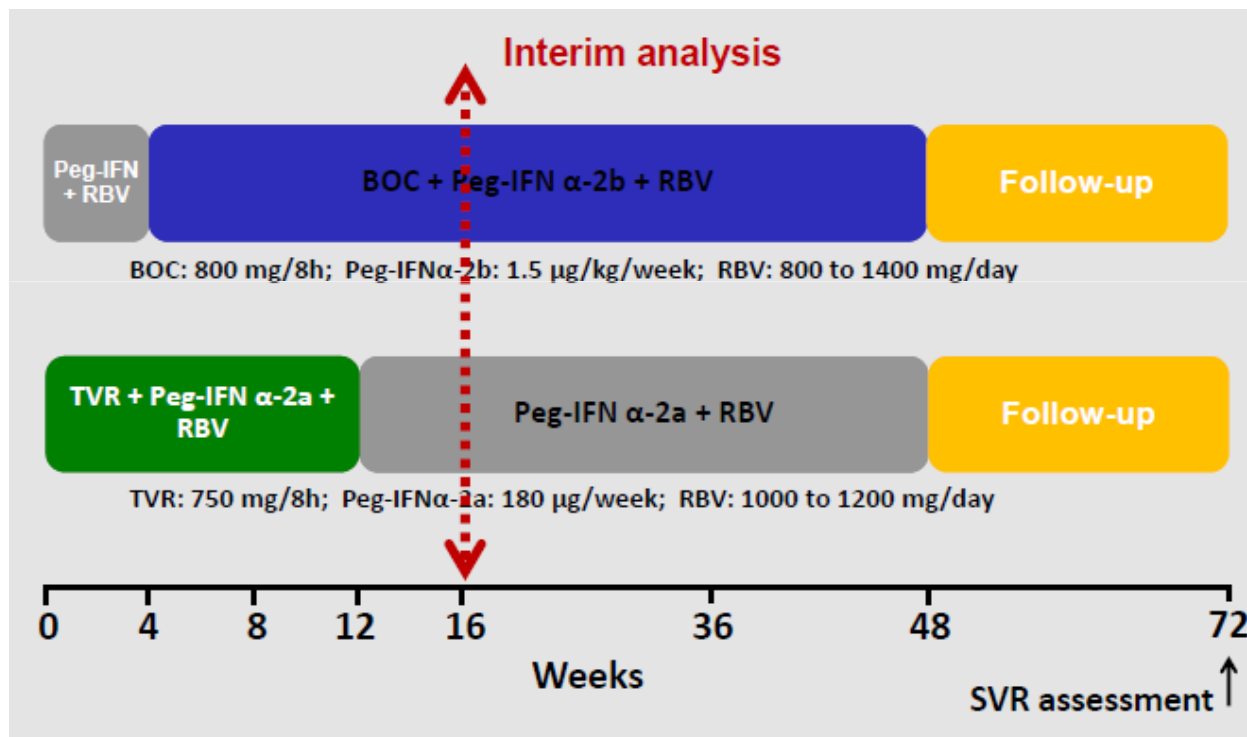
# Tolérance boceprevir - telaprevir

- Dans les essais co-infection VIH-VHC:
  - comparable entre bras trithérapie et bras bithérapie standard dans les essais chez les co-infectés VIH-VHC
- Dans les essais mono-infection VHC:
  - effets indésirables les plus souvent rapportés (> PEG-IFN+RBV)

Telaprevir		Boceprevir	
Prurit (52%)	Diarrhées (26%)	Dysgueusie (37-45%)	
Rash (55%)	Hémorroïdes (12%)	Sècheresse cutanée (21-22%)	
Nausées (39%)	Pb anaux (14%)	Rash (14-17%)	
Anémie (32%)		Anémie (43-49%)	
		Neutropénie (25-33%)	
Arrêt ttt pour EIG = 14%		Arrêt ttt pour EIG = 8-16%	

- → bonne – chez tout le monde .....?

# SAFETY OF TELAPREVIR OR BOCEPREVIR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON ALFA/RIBAVIRIN, **IN CIRRHOTIC NON RESPONDERS** FIRST RESULTS OF THE FRENCH EARLY ACCESS PROGRAM (ANRS CO20-CUPIC)



**!! Données intermédiaires à 4 mois !!**  
**!! Patients non co-infectés par le VIH !!**

# SAFETY OF TELAPREVIR OR BOCEPREVIR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON ALFA/RIBAVIRIN, IN CIRRHOTIC NON RESPONDERS FIRST RESULTS OF THE FRENCH EARLY ACCESS PROGRAM (ANRS CO20-CUPIC)

Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir n=296
Serious adverse events (SAEs)*	144 (48.6%)
Premature discontinuation Due to SAEs	77 (26.0%) 43 (14.5%)
Death <i>Septicemia, Septic shock, Pneumopathy, Oesophageal varices Bleeding, Encephalopathy, Lung carcinoma</i>	6 (2.0%)
Infection (Grade 3/4)	26 (8.8%)
Asthenia (Grade 3/4)	14 (4.7%)
Rash Grade 3 Grade 4 (SCAR)	20 (6.8%) 2 (0.7%)
Pruritus (Grade 3/4)	11 (3.7%)
Hepatic decompensation (Grade 3/4)	13 (4.4%)

Patients, n (% patients with at least one event)	Boceprevir (n=159)
Serious adverse events (SAEs)*	61 (38.4%)
Premature discontinuation Due to SAE	38 (23.9%) 12 (7.4%)
Death <i>Bronchopulmonary infection, Sepsis</i>	2 (1.3%)
Infection (Grade 3/4)	4 (2.5%)
Asthenia (Grade 3/4)	9 (5.7%)
Rash Grade 3 Grade 4 (SCAR)	0 0
Pruritus (Grade 3/4)	1 (0.6%)
Hepatic decompensation (Grade 3/4)	7 (4.4%)

# SAFETY OF TELAPREVIR OR BOCEPREVIR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON ALFA/RIBAVIRIN, IN CIRRHOTIC NON RESPONDERS FIRST RESULTS OF THE FRENCH EARLY ACCESS PROGRAM (ANRS CO20-CUPIC)

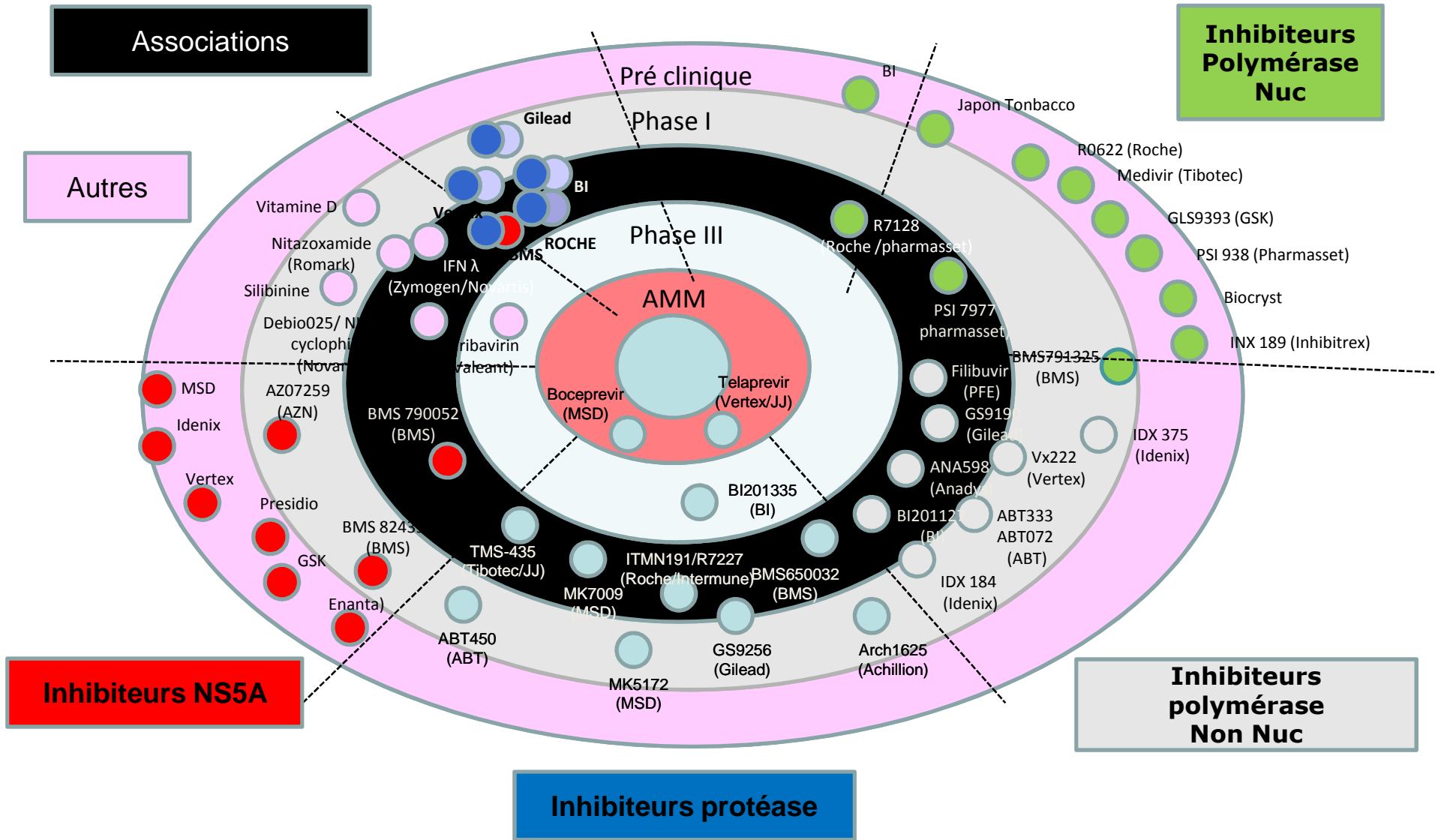
Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir (n=296)
<b>Anemia</b>	
Grade 2 (8.0 – <10.0 g/dL)	58 (19.6%)
Grade 3/4 (<8,0 g/dL)	30 (10.1%)
EPO use	168 (56.8%)
Blood transfusion	45 (15.2%)
<b>Neutropenia</b>	
Grade 3 (500 – <1000/mm <sup>3</sup> )	12 (4.0%)
Grade 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	2 (0.7%)
G-CSF use	7 (2.4%)
<b>Thrombopenia</b>	
Grade 3 (25 000 – <50 000)	35 (11.8%)
Grade 4 (<25 000)	4 (1.3%)
Thrombopoietin Use	5 (1.7%)

EPO: érythropoïétine, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

Patients, n (% patients with at least one event)	Boceprevir (n=159)
<b>Anemia</b>	
Grade 2 (8.0 – <10.0 g/dL)	36 (22.6%)
Grade 3/4 (<8,0 g/dL)	16 (10.1%)
EPO use	105 (66.0%)
Blood transfusion	17 (10.7%)
<b>Neutropenia</b>	
Grade 3 (500 – <1000/mm <sup>3</sup> )	7 (4.4%)
Grade 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	1 (0.6%)
G-CSF use	6 (3.8%)
<b>Thrombopenia</b>	
Grade 3 (25 000 – <50 000)	10 (6.3%)
Grade 4 (<25 000)	1 (0.6%)
Thrombopoietin Use	3 (1.9%)



# Les AntiViraux Directs



# Génotypes 1

En juin 2012	Naïf	Pré-traité rechuteur	Pré-traité non répondeur partiel	Pré-traité non répondeur nul
<b>Possible et évalué</b>	BOC/TEL + PR <b>60-74%</b>	Bithérapie PR 25%	Bithérapie PR 15%	Bithérapie PR 5%
<b>Possible</b>		BOC/TEL + PR <b>75% ?</b>	BOC/TEL + PR <b>50% ?</b>	BOC/TEL + PR <b>30%? Si F4 &lt; 15%?</b>
<b>Perspectives</b>				
• Meilleur taux de RVS		TMC435 (IP) + PR = 85%	TMC435 (IP)+ PR = 75%	TMC435 (IP)+ PR = 51% Dacla+Asuna+PR 6mois = 90-100%
• Plus court	mericitabine (IPol) +PR 6 +/- 6 mois = 57% danoprevir + méricitabine + RBV 3 +/- 3 mois = 46% BI-1335 (IP) + BI-7127 (IPol) + RBV 7 mois 68%		ABT-450/r (IP) + ABT-333 (IPol) + RBV 3 mois = 47%	GS-7977 (IPol) + RBV 3 mois = 0% (88% naïfs)
• Sans IFN RBV	ABT-450 (IP) + ABT-072 IL28B non cirrhotiques 3 mois = 91%			Dacla+Asuna 6mois = 36%

# Les stratégies à l'étude

- Au total =
  - Beaucoup de phase 2 → attendre encore quelques années pour mono-infecté en pratique courante
  - Données prometteuses
    - Tous génotypes (et plus seulement non 1)
    - Patients naïfs
    - Traitements + courts (dépendant de l'hôte et du génotype VHC)
    - Perspectives réelles traitements sans PEG-IFN et RBV mais avec quel « coût » en terme d'efficacité?
  - Mais pour les patients co-infectés
    - Pas de données dans la plupart des cas
    - Particularités (ancienneté de l'infection VHC, antériorité thérapeutique avec différents profils de non réponse, fibrose plus souvent avancée, ...) pouvant modifier la donne...

# L'autre problème: antirétroviraux et traitements anti-VHC

Antiretroviral drugs	Telaprevir based triple therapy	Boceprevir based triple therapy
<b>Nucleos(t)idic inhibitors of the HIV reverse transcriptase (NTI)</b>		
Zidovudine	a	a
Stavudine	b	b
Didanosine	b	b
Lamivudine		
Emtricitabine		
Abacavir	c	c
Tenofovir		
<b>Non nucleosidic inhibitors of the HIV reverse transcriptase (NNTI)</b>		
Nevirapine	?	?
Efavirenz	d	? e
Etravirine		
<b>Boosted HIV Protease Inhibitors (PI/r)</b>		
Lopinavir		
Fosamprenavir		
Atazanavir		
Darunavir		
<b>Integrase Inhibitors (II)</b>		
Raltegravir		
<b>Entry Inhibitors</b>		
Maraviroc	?	?



Possible association

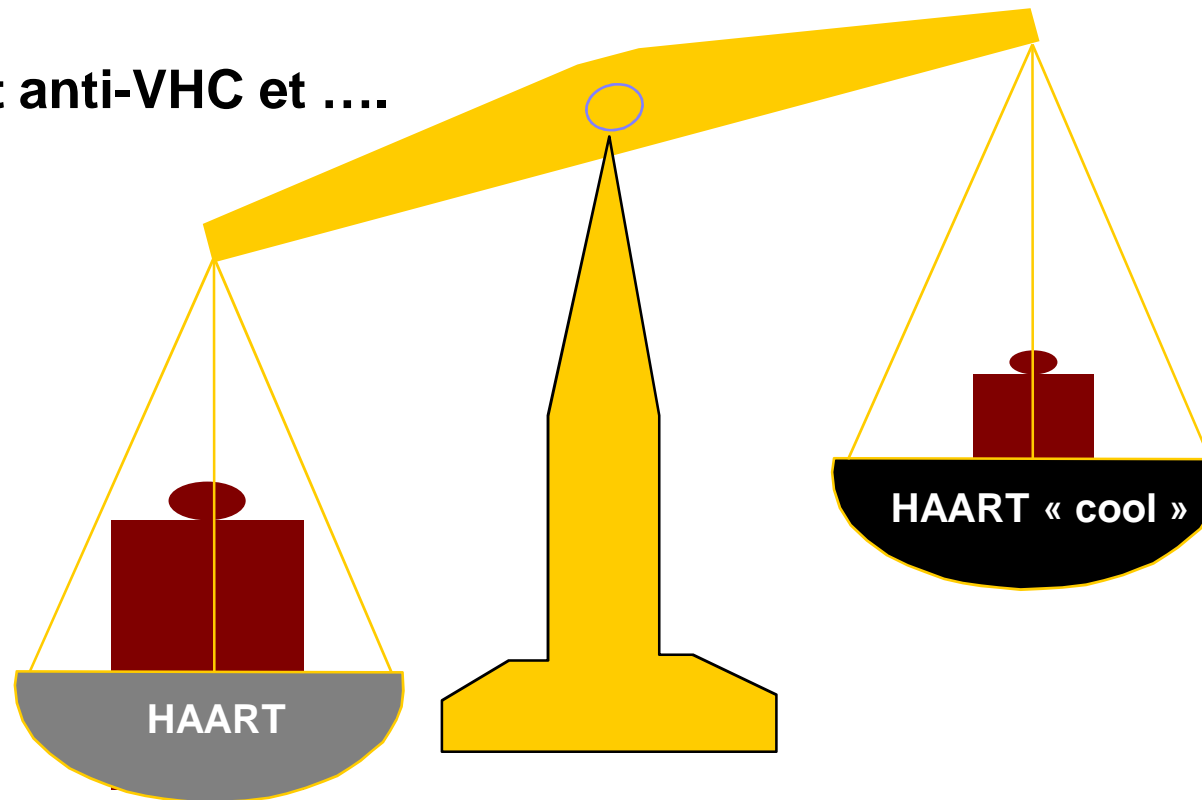
Possible association under reserves

Discouraged or contra-indicated association

- a increased risk of anemia
- b risk of lactic acidosis enhanced by ribavirin association
- c suspected interaction with ribavirin, even though still debated – does not preclude its use if needed
- d need to increase telaprevir dosage to 1125 mg tid
- e slight reduction of boceprevir AUC and C<sub>max</sub>, but 44% decrease of its C<sub>min</sub>, with unclear clinical implications - avoid

# Le paradigme

Traitement anti-VHC et ....

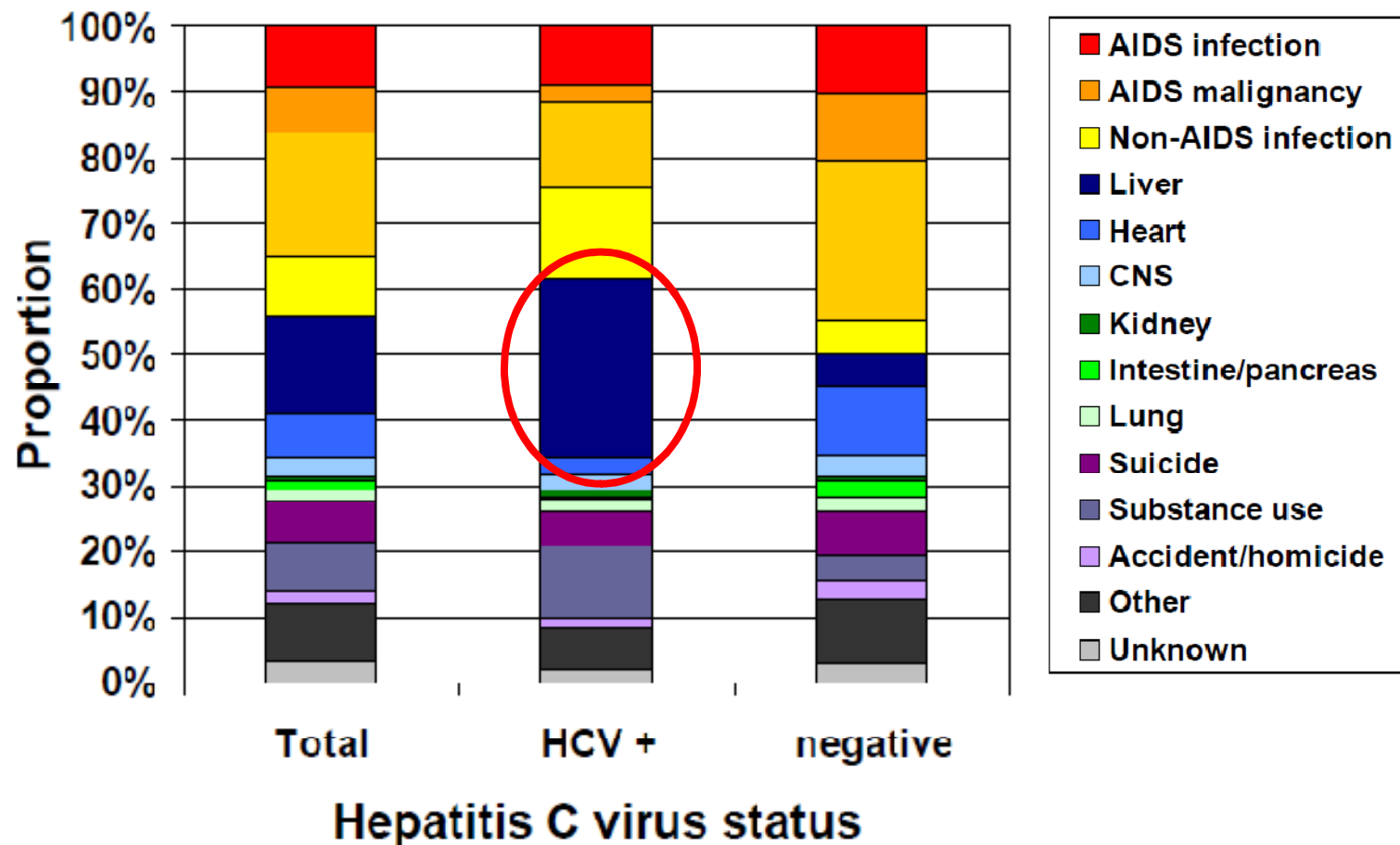


- Impact favorable du contrôle de la réplication VIH sur la maladie VHC
- Traitement anti-VHC long – risque viroclinique
- Efficacité incertaine (<40% génotypes 1-4)
- Interactions médicamenteuses limitées avec PR

- Historique VIH souvent compliqué
- Plusieurs lignes ttt ARV antérieures

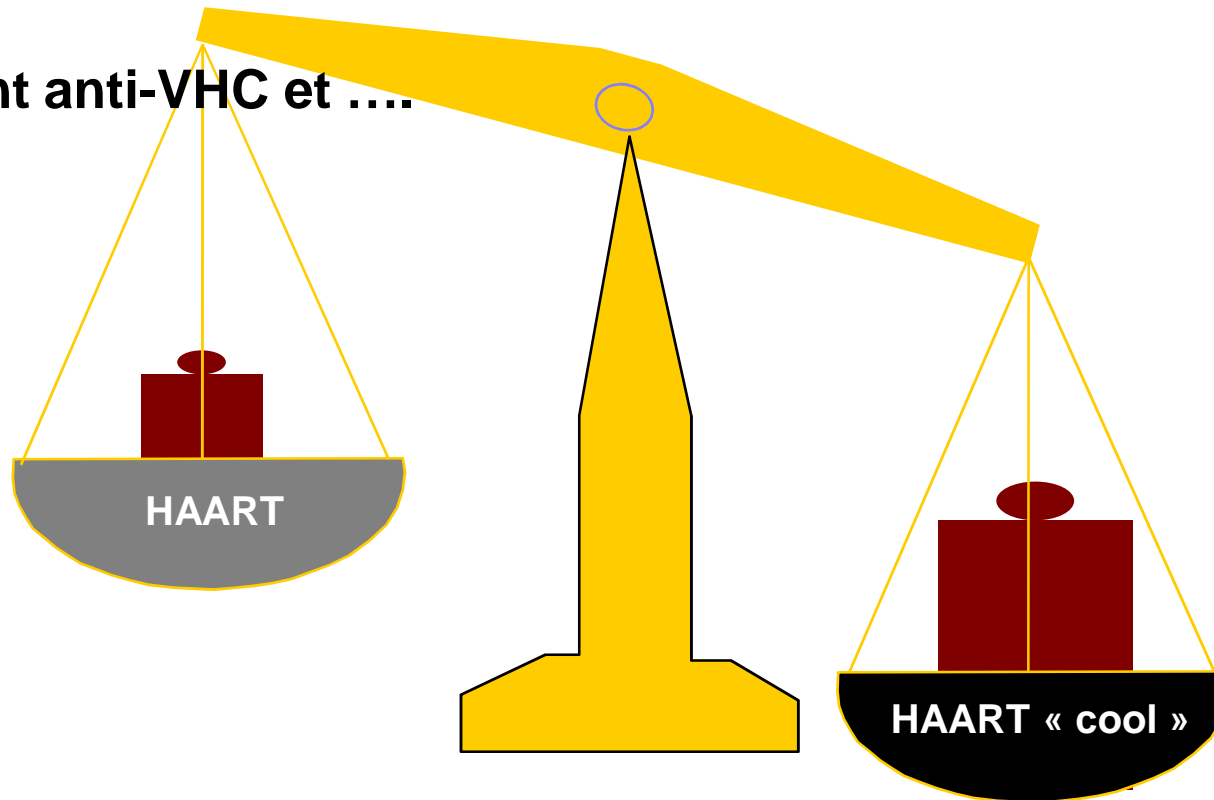
# La réalité épidémiologique

- Cohorte Suisse: causes de mortalité 2005-2009



# Faire évoluer le paradigme?

Traitement anti-VHC et ....



- nouveaux patients à venir « naïfs » avec plus de solutions thérapeutiques ARV

- risque VHC > VIH (?) chez patients régulièrement suivis
- traitement anti-VHC « court »
- plus grande efficacité des nvx traitements
- Interactions médicamenteuses nombreuses

En pratique...



# Les (bonnes) questions

- **POUR SE DECIDER =**
  - Quel risque pour mon patient à ne rien faire et à attendre (= histoire naturelle)?
  - Quels espoirs en terme d'efficacité avec les traitements actuels?
  - Quels problèmes de tolérance avec les traitements actuels?
  - Quels espoirs de gain avec les molécules en développement (efficacité/simplicité/tolérance)?

# Patient coinfecté VIH-VHC naïf de traitement anti-VHC

- Les bonnes raisons d'attendre
  - Patient non prêt
    - Sauf: peur des effets indésirables de l'interféron pégylé et/ou de la ribavirine
  - Fibrose hépatique absente ou minime (génotypes VHC 4 et polymorphisme IL28B défavorable ++, voire génotype VHC 1)
  - Pas de possibilité de traitement antirétroviral optimal (?)
    - Sauf: fibrose hépatique avancée
- Les bonnes raisons de traiter
  - Toutes les autres situations+++
    - En particuliers fibrose F3 et F4

# Patient coinfecté VIH-VHC naïf de traitement anti-VHC

- Comment traiter en octobre 2012 ?
  - ADAPTER le traitement antirétroviral !
  - Génotype 1:
    - Par **trithérapie** actuellement disponible (Boceprevir ou Telaprevir) et/ou dans le cadre d'un protocole thérapeutique
      - Peut se discuter: bithérapie PEG IFN-RBV si polymorphisme IL28 « favorable » (avantages potentiels: traitement moins lourd, gain économique, probabilité de succès proche de la trithérapie)
    - 12 mois au total
  - Génotype 2, 3: bithérapie PEG IFN- RBV 12 mois
  - Génotype 4: bithérapie PEG IFN- RBV 12 mois

# Patient coinfecté VIH-VHC en échec de traitement antérieur anti-VHC

- Les bonnes raisons d'attendre
  - Intolérance majeure
    - Mais à analyser en fonction des possibilités de retraitement et de mesures de support
  - Très faible probabilité de réponse à un retraitement
    - Répondeurs nuls et cirrhotiques et/ou pas d'option autre que la bithérapie PEG IFN-RBV
  - Pas de possibilité de traitement antirétroviral optimal (?)
    - Sauf: fibrose hépatique avancée
- Les bonnes raisons de traiter
  - Toutes les autres situations+++
    - En particuliers répondeurs-rechuteurs

# Patient coinfecté VIH-VHC en échec de traitement antérieur anti-VHC

- Comment traiter en octobre 2012 ?

- ADAPTER le traitement antirétroviral !

- Répondeurs rechuteurs ou répondeurs partiels:

- Génotype 1:

- Par **trithérapie** actuellement disponible (Telaprevir ou Boceprevir) et/ou dans le cadre d'un protocole thérapeutique

- 12 mois au total

- Génotype 2,3, 4:

- **bithérapie** PEG-IFN si possibilité d'amélioration (posologies + allongement durée) souvent > 12 mois

# Patient coinfecté VIH-VHC en échec de traitement antérieur anti-VHC

- Comment traiter en octobre 2012 ?

- ADAPTER le traitement antirétroviral !

- Répondeurs nuls:

- Génotype 2 et 3: ...

- Génotype 1:

- Par **trithérapie** actuellement disponible (12 mois  
espérance de gain entre 15 et 40%)

- EN PROTOCOLE +++

- Génotype 4: EN PROTOCOLE +++

# ANRS HC30 QUADRIH



*Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une*

***QU***adrithérapie par  
***Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirine et Interféron pégylé***

*chez des patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 ou 4, ayant présenté une réponse nulle à un traitement antérieur par Interféron pégylé et Ribavirine*

**Merci de votre attention**



# Questions

- Les trithérapies VHC actuellement disponibles (boceprevir et telaprevir):
  1. peuvent être utilisées quasi exclusivement (chez les patients VIH) par ceux coinfectés VHC de génotype 1
  2. ont une efficacité qui n'est pas impactée par le stade de fibrose hépatique
  3. ont une efficacité similaire chez les patients monoinfectés VHC naïfs et chez ceux prétraités rechuteurs
  4. ont une efficacité similaire chez les patients monoinfectés VHC prétraités rechuteurs et chez ceux prétraités répondeurs partiels
  5. interagissent avec les INNTI mais pas avec les IP

# Questions

- Les trithérapies VHC actuellement disponibles (boceprevir et telaprevir):
  1. **peuvent être utilisées quasi exclusivement (chez les patients VIH) par ceux coinfectés VHC de génotype 1**
  2. ont une efficacité qui n'est pas impactée par le stade de fibrose hépatique
  3. **ont une efficacité similaire chez les patients monoinfectés VHC naïfs et chez ceux prétraités rechuteurs**
  4. ont une efficacité similaire chez les patients monoinfectés VHC prétraités rechuteurs et chez ceux prétraités répondeurs partiels
  5. interagissent avec les INNTI mais pas avec les IP

# Questions

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les trithérapies VHC actuellement disponibles (boceprevir et telaprevir):

1. Permettent de raccourcir la durée de traitement anti-VHC par rapport à la bithérapie standard PEG-IFN+ribavirine
2. Ont une efficacité globale nettement moins bonne que chez les patients mono-infectés VHC
3. Ne doivent pas être envisagées chez des patients ayant présenté une intolérance antérieure à la bithérapie standard PEG-IFN+ribavirine
4. Peuvent être envisagées chez des patients avec fibrose minime ou modérées
5. Sont à éviter chez les patients ayant une cirrhose non décompensée du fait d'une probabilité de réponse trop faible

# Questions

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les trithérapies VHC actuellement disponibles (boceprevir et telaprevir):

1. Permettent de raccourcir la durée de traitement anti-VHC par rapport à la bithérapie standard PEG-IFN+ribavirine
2. Ont une efficacité globale nettement moins bonne que chez les patients mono-infectés VHC
3. Ne doivent pas être envisagées chez des patients ayant présenté une intolérance antérieure à la bithérapie standard PEG-IFN+ribavirine
4. **Peuvent être envisagées chez des patients avec fibrose minime ou modérées**
5. Sont à éviter chez les patients ayant une cirrhose non décompensée du fait d'une probabilité de réponse trop faible