

# Actualités thérapeutiques chez les patients VIH-VHC

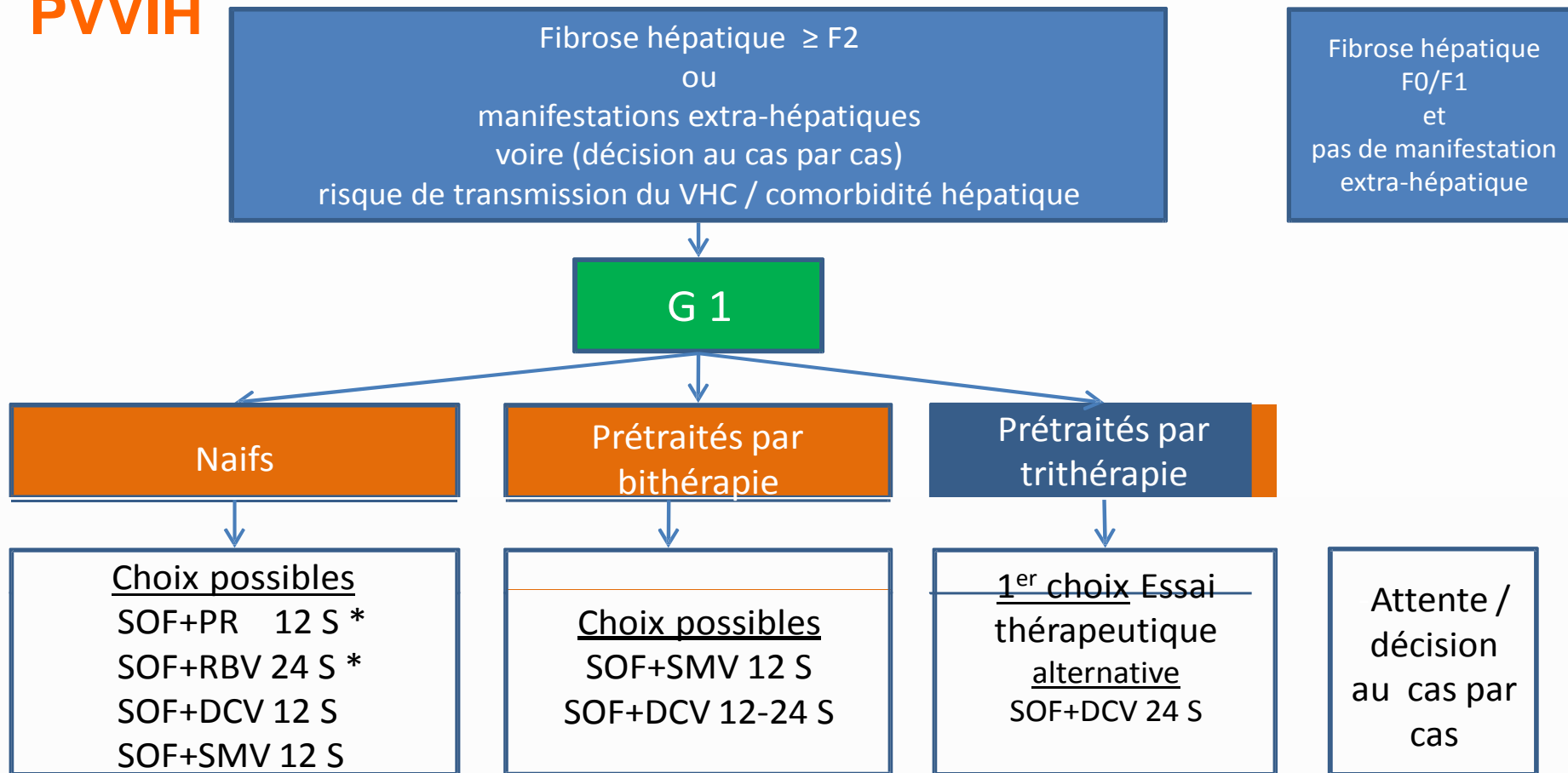
Dr C.Lascoux-Combe, Maladies infectieuses, St Louis

# Etat des lieux

---

- Eudes chez le coinfectés avec les protéases, montrent résultats similaires aux monoïnfectés
  - Étude Telaprevih, Bocéprevih, 70% de SVR chez prétraités cirrhotiques ou pas.
- Peu d'études spécifiques chez les coinfectés avec les molécules en développement mais des résultats comparables à ceux obtenus chez les monoïnfectés
- Recommandations faites à partir des résultats obtenues chez le monoïnfectés

# Indications et modalités de traitement anti-VHC chez les PVVIH



DCV = daclatasvir; PR = Interféron pégylé+ribavirine; RBV = ribavirine; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir

\* association validée par un essai incluant des personnes co-infectées VIH-VHC

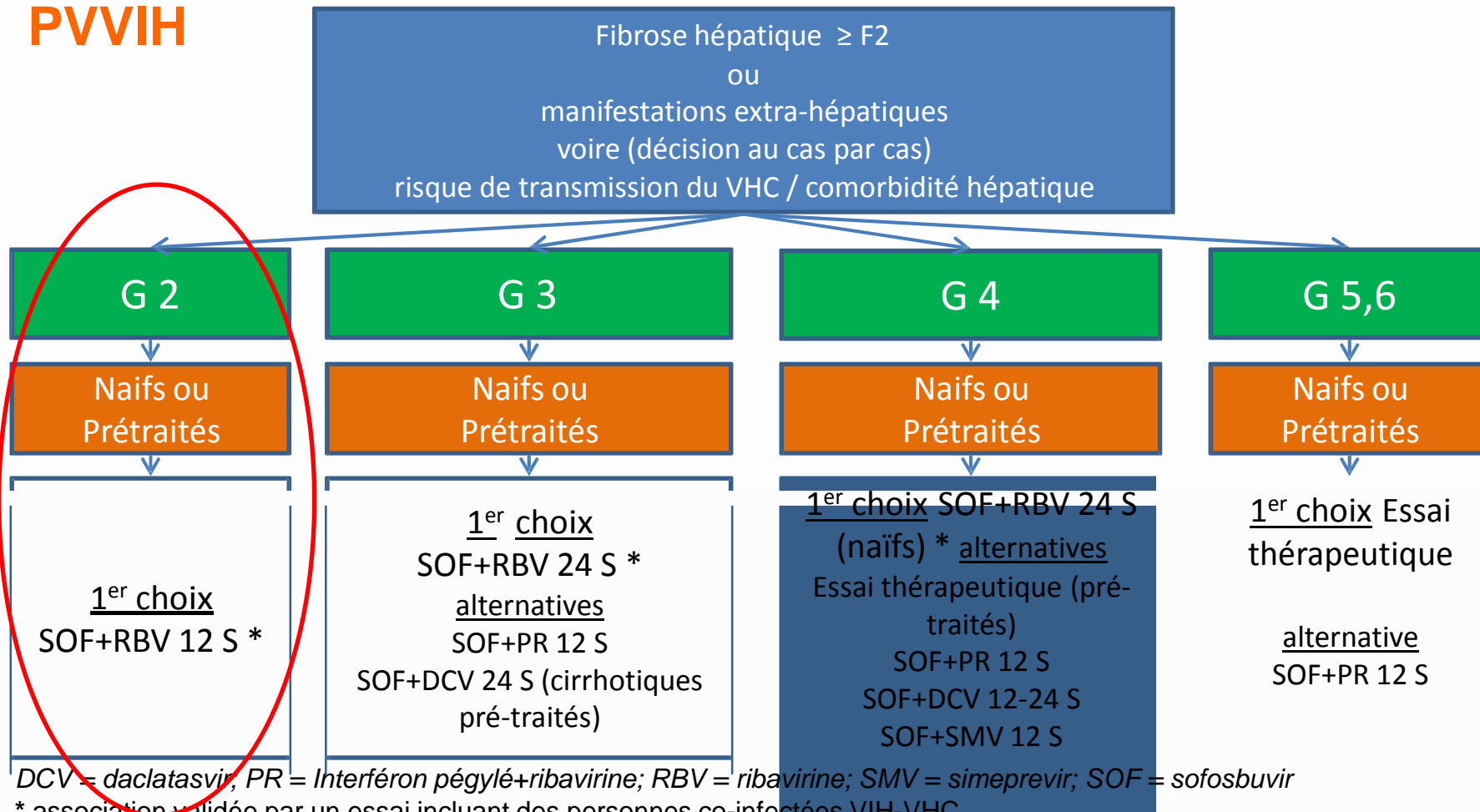
Actualisations 2014 des recommandations PVVIH 2013 :

Co-infection par les virus des hépatites

Congrès de la SFLS, jeudi 23 octobre 2014

Philippe Morlat pour le groupe d'experts

# Indications et modalité de traitement anti-VHC chez les PVVIH



Actualisations 2014 des recommandations PVVIH 2013 :  
Co-infection par les virus des hépatites  
Congrès de la SFLS, jeudi 23 octobre 2014

# Avis d'experts 4 – décembre 2014

---

- Co-infection VHC VIH

« Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés chez les malades mono-infectés par le VHC peuvent être utilisés. Une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses »

- Recommandations de l'AFEF dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C sont prévues le 29 mai 2015



# Médicaments disponibles

---

- Inhibiteurs de protéase : Simeprevir (OLYSIO®)
- Inhibiteurs de NS5A : Daclatasvir (DAKLINZA®)
- Inhibiteurs de NS5B : Sofosbuvir (SOVALDI®)
- Combinaison inhibiteurs: Sofosbuvir et Ledipasvir (HARVONI®)
- ATU : Paritaprevir-Ritonavir-Ombitasvir (Vikiera) plus Dasabuvir (Exviera)

# Restrictions d'utilisation en déc. 2014

---

- L'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication
  - d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le Sofosbuvir (en respectant les conditions de son remboursement fixé au JO)
  - d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour les autres (même s'ils ont l'AMM) car leur prix n'est pas encore fixé.
- Traitements doivent être validés par une RCP, issue d'un pôle de référence
  - 7 en régions parisiennes, Beaujon, Cochin, Salpêtrière, St Antoine, Mondor, Bondy Paul Brousse

1-**SOVALDI**®, seul traitement publié au JO, pris en charge à 100%, dans le cadre de la rétrocession hospitalière, selon les conditions suivantes :

- Patients adultes mono-infectés VHC avec maladie F3/F4
- Patients mono-infectés adultes VHC avec maladie F2 sévère
- ***Tous les patients co-infectés adultes VIH/VHC quel que soit le stade de fibrose***
- Les patients adultes VHC avec manifestation extra-hépatique : la cryoglobulinémie mixte (II et III) (systémique et symptomatique)
- Les patients présentant un lymphome B associé au VHB (quel que soit le stade de Fibrose)

2-**DAKLINZA**®, **OLYSIO**®, **HARVONI**®, **VIKIERA**, **EXVIERA** selon les indications des ATU de cohorte

- Présentant une maladie à un **stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC)**
- ou  
sur liste d'attente pour une transplantation hépatique
- ou  
Ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C
- ou
- Ont subi une transplantation rénale



# Limitations d'indications en raison du prix

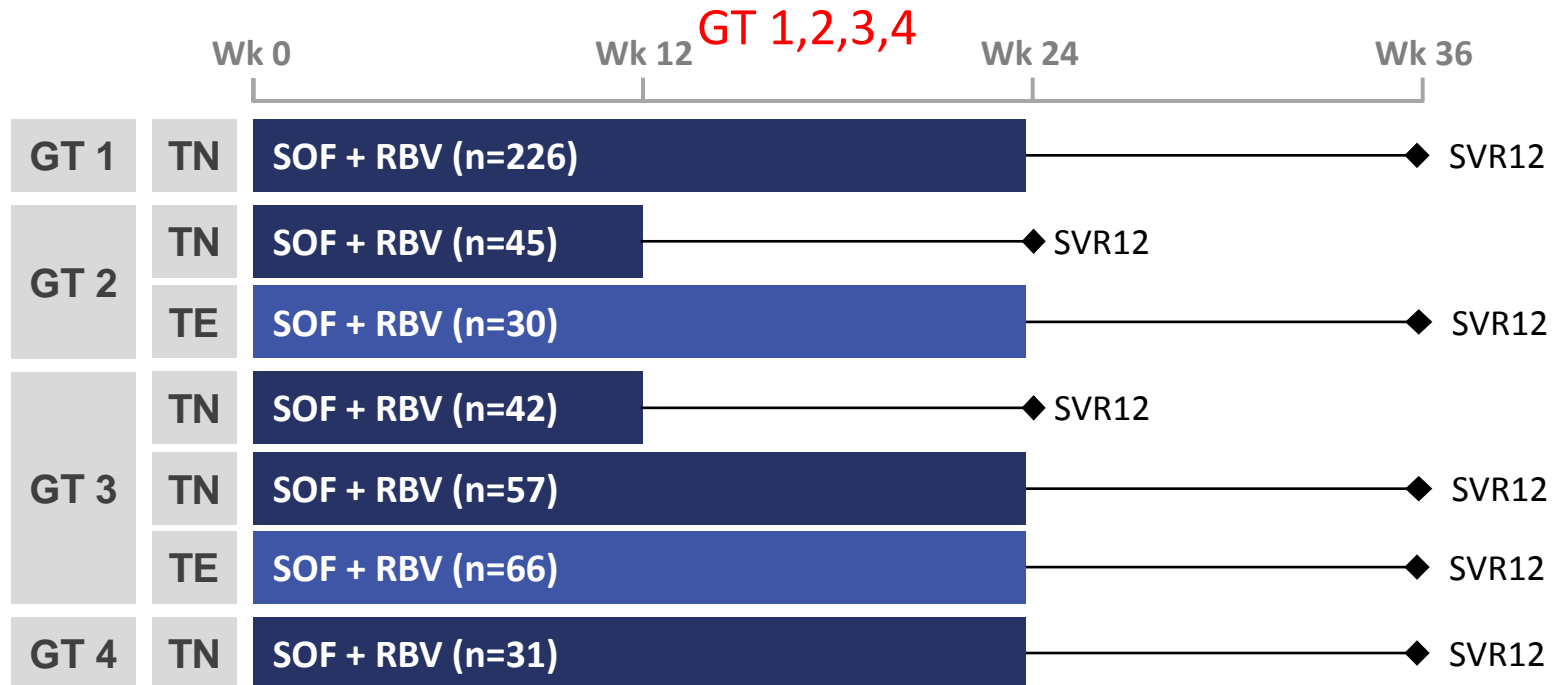
---

- **Sovaldi<sup>®</sup>**: 41 000 € 12 sem.
- **DAKLINZA<sup>®</sup>** 34 948 € 12sem
- **OLYSIO<sup>®</sup>**: 35 691€ 12 sem, 69 382 €
- **HARVONI<sup>®</sup>**, : L'indemnité de l'ATU HARVONI est fixée à 48 000 euros les 12 sem

# **Résultats des études chez le coinfecté**

# PHOTON-1 and -2

## Sofosbuvir et Ribavirine chez les Coinfectés



- cirrhose compensée autorisée, sans restriction sur les plaquettes
- HIV RNA indétectable > 8 semaines
- CD4 , Pt traités: >200 cells/ $\mu$ L, Pt non traités Cd4> 500 cells/ $\mu$ L
- ARV :truvada + efavirenz (30 %), truvada + raltégravir (20 %), truvada + un inhibiteur de protéase boosté (36 %) et truvada + rilpivirine (5 %).

# Données démographiques

## GT 1-4 HIV-HCV (PHOTON-1 et 2)

	Total N=497
Mean age, y (range)	48 (18-73)
Male, n (%)	406 (82)
White, n (%)	415 (84)
Hispanic/Latino, n (%)	70 (14)
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup> (range)	26 (17-46)
IL28B CC, n (%)	202 (41)
HCV genotype, n (%)	
1	226 (46)
2	75 (15)
3	165 (33)
4	31 (6)
HCV treatment naïve, n (%)	401 (81)
Mean baseline HCV RNA, log <sub>10</sub> IU/mL (range)	6.4 (1.4-7.7)
Cirrhosis, n (%)	76 (15)
HCV treatment naïve, n	41
HCV treatment experienced, n	35
On ART, n (%)	477 (96)
Mean CD4 T-cell count, cells/μL (SD)	605 (262)

# Traitements antirétroviraux

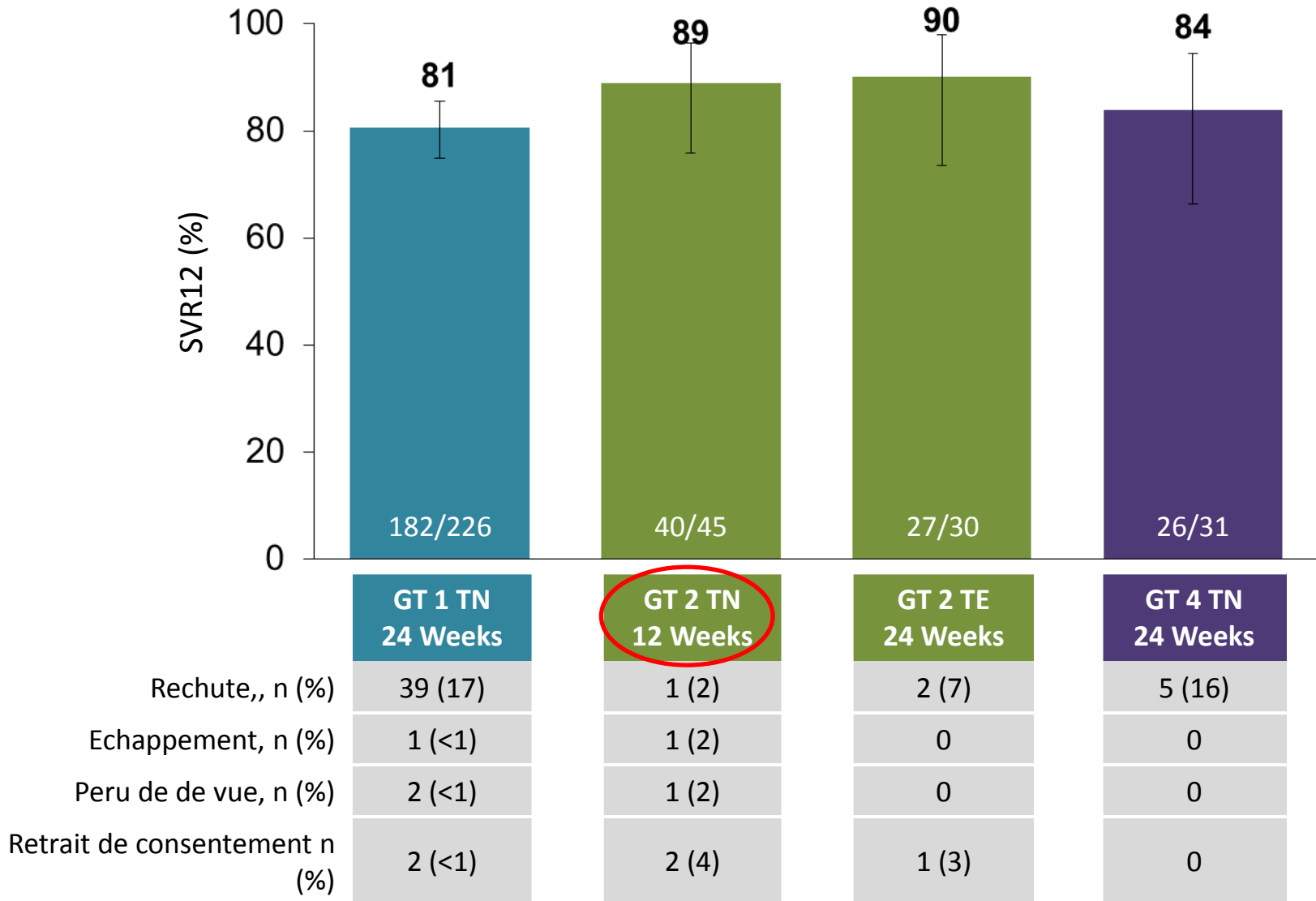
GT 1-4 HIV-HCV (PHOTON-1 et 2)

Traitements, n (%)	Total N=497
On ART	477 (96)
Tenofovir DF (TDF)/emtricitabine (FTC)	
Efavirenz (EFV)	143 (30)
Raltegravir (RAL)	97 (20)
Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	83 (17)
Darunavir (DRV)/ritonavir	90 (19)
Rilpivirine (RPV)	26 (5)
Other*	38 (8)

\* Autres: TDF/FTC/ATV, TDF/FTC/ATV/RTV/ RAL, TDF/FTC/EFV/DRV/RTV, TDF/FTC/RAL/DRV/RTV, 3TC/DRV/RTV, DRV, DRV/RTV, TDF/DRV/RTV, ATV/RTV/FTC/RAL, DRV/RTV/EFV, DRV/RTV/FTC/RAL, DRV/RTV/RAL/RPV, DRV/RTV/RAL, TDF/DRV/RTV/RAL.

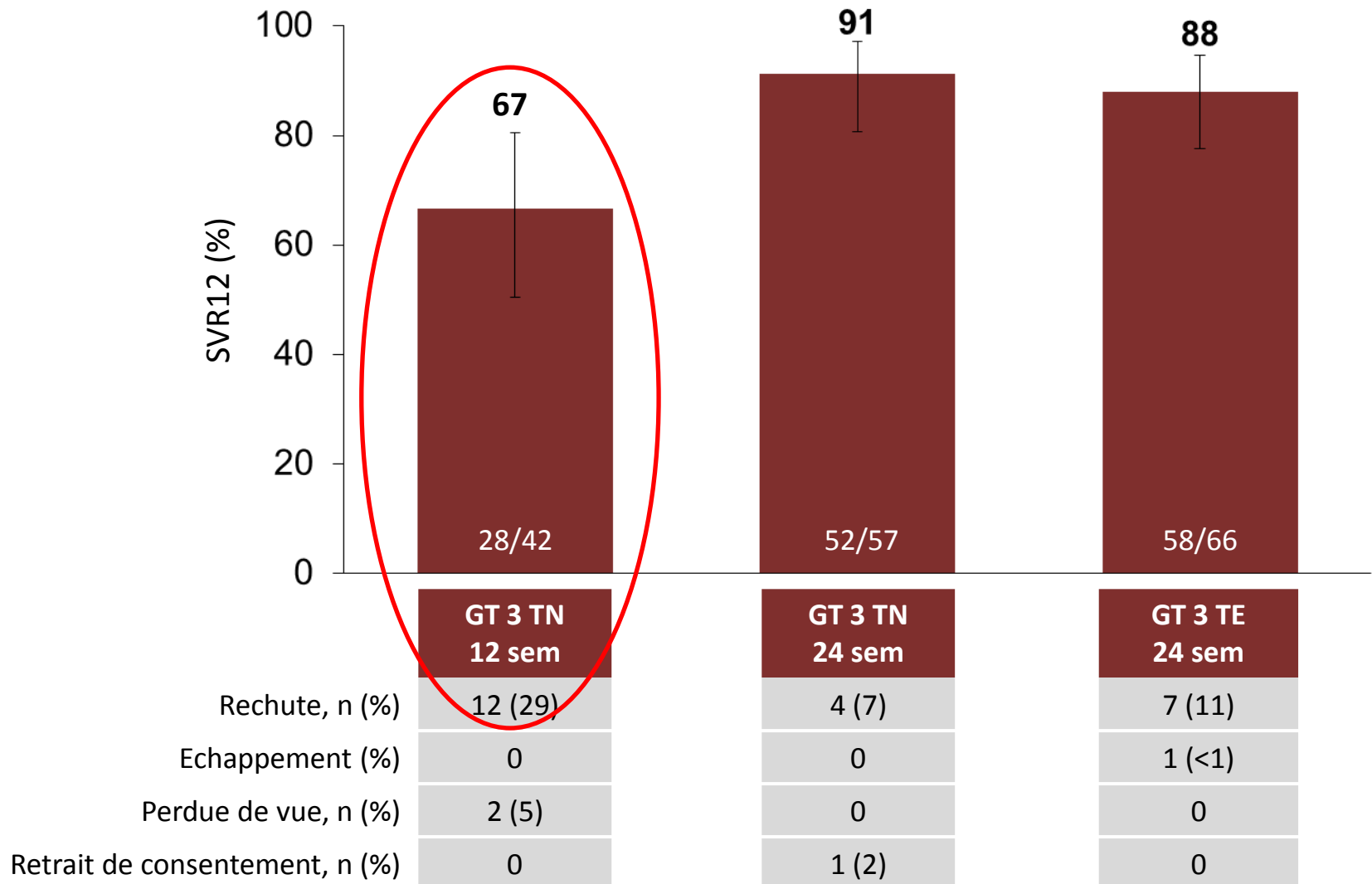
# Résultats globaux: SVR12

(PHOTON 1 et 2)



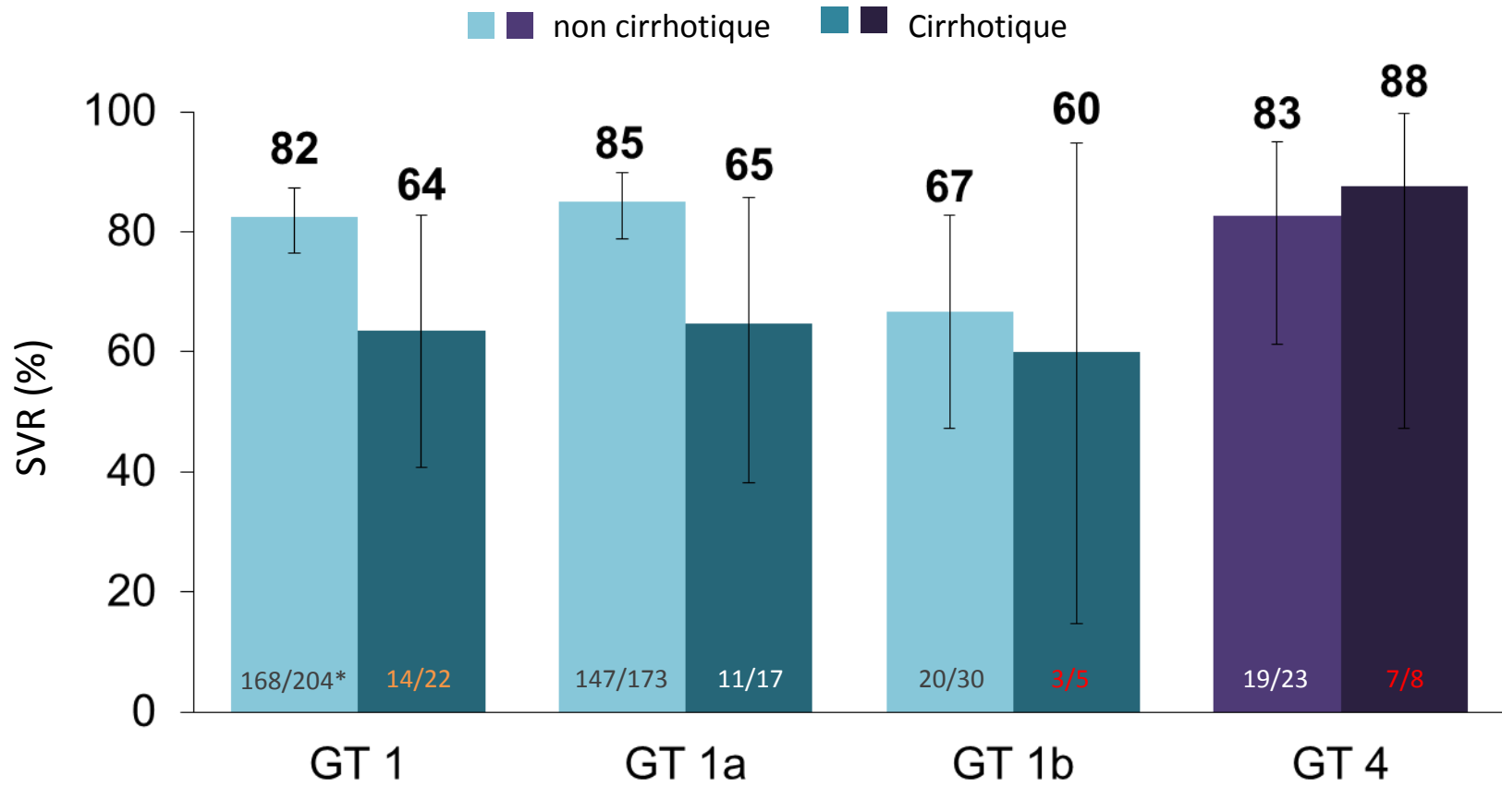
# Résultats: SVR12 chez les G3

(PHOTON-1 et2)



# Résultats: SVR12 chez les GT 1 and GT 4

Cirrhotique vs non Cirrhotique (PHOTON 1 et 2)

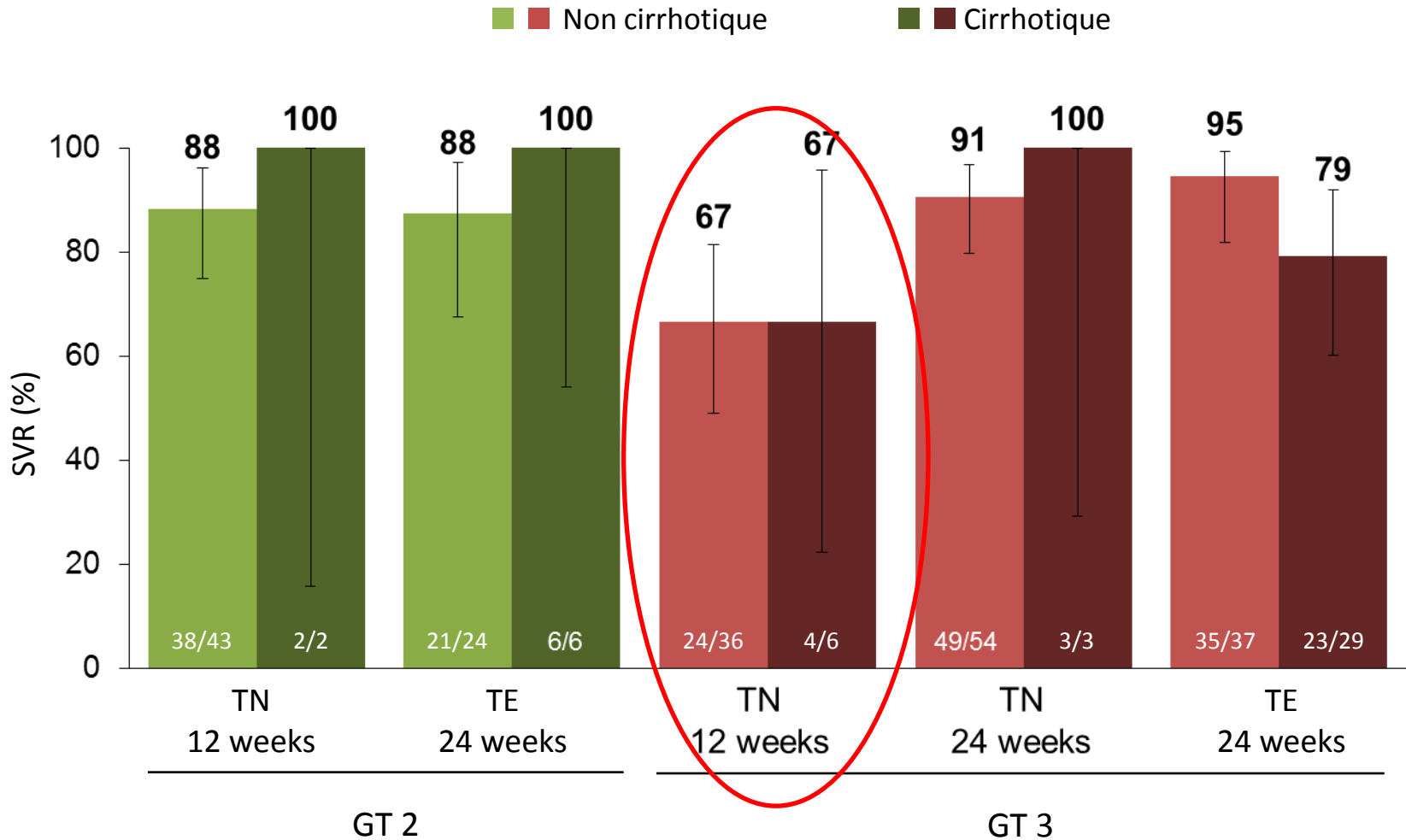


Patients naïfs, 24 sem.SOF + RBV



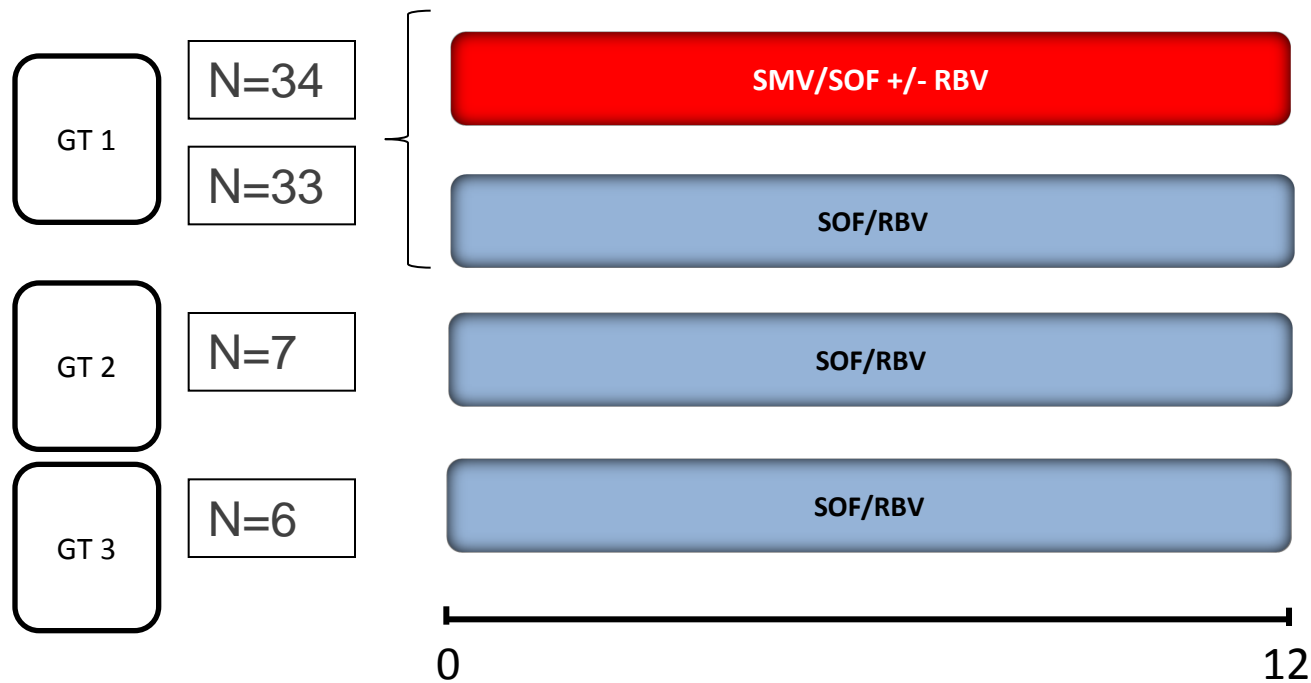
# Résultats: SVR12 GT 2 et GT 3

Cirrhote vs non de cirrhote (PHOTON 1 et 2)



**G2: 12 semaines suffisent chez les patients cirrhotiques ou pas**  
**G 3 : 24 semaines nécessaires quelques soit le score de fibrose**

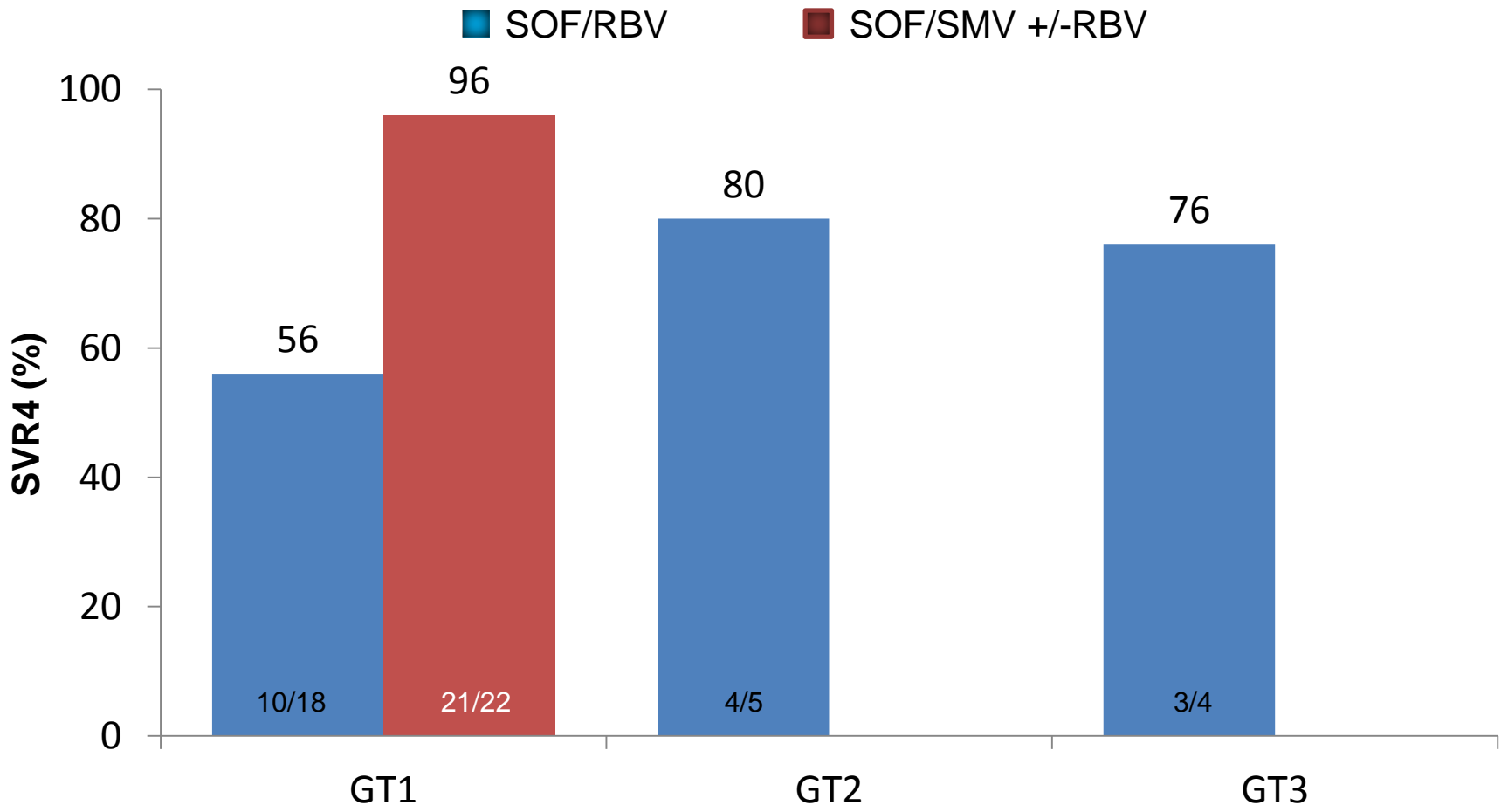
# Simeprevir, Sofosbuvir-RBV dans la vraie vie RWE: HIV/HCV GT 1, 2 & 3 patients traités par SMV/SOF +/- RBV 12 semaines



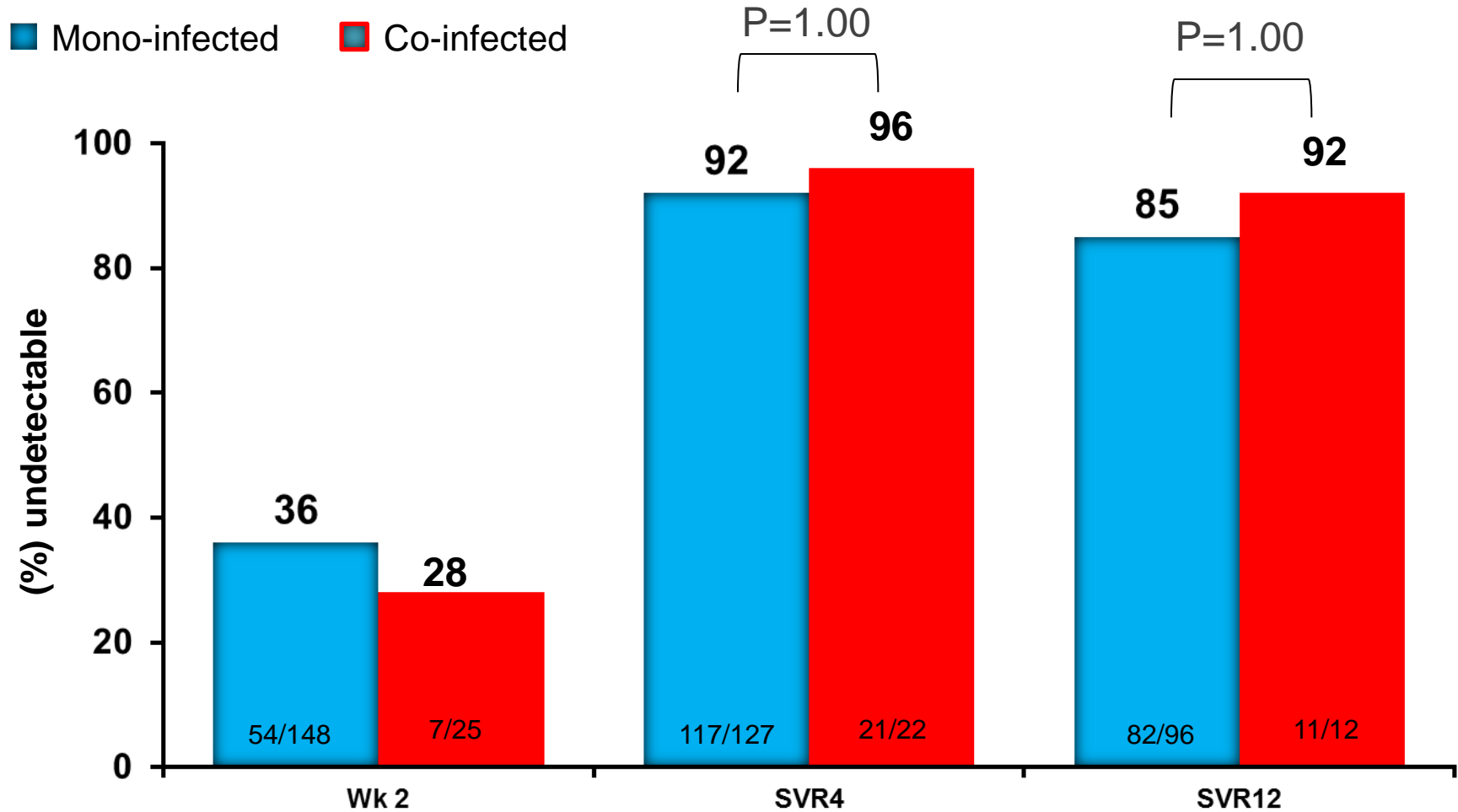
# RWE: paramètres à baseline

Characteristics	Total Study Population N=80
Median age, years (range)	57 (52-61)
Male gender, n (%)	67 (84)
Race black, n (%)	20 (25)
History of , n (%)	
Diabetes	13 (16)
Hypertension	40 (50)
Depression	30 (38)
BMI > 25, n (%)	49 (61)
Median HCV RNA, log <sub>10</sub> IU/mL (IQR)	6.31 (5.9-6.7)
HCV genotype, n (%)	
<b>GT1</b>	<b>67/80 (84)</b>
GT1a	52/67 (78)
GT2	7/80 (9)
GT3	6/80 (8)
IL28B non CC GT, n (%)	19/25 (70)
Q80K mutation	2/4 (50)
FIB-4 score ≥ 3.25	41/80 (51)
History of HCC	6/80 (8)
History of liver transplant	2/80 (3)
Treatment experienced	<b>46/79 (58)</b>
Peg/RBV	36/46 (78)
Non responder	10/36 (28)
Partial responder	12/36 (33)
Relapser	9/36 (25)
Unknown response	5/36 (14)
Peg/RBV + PI	9/46 (20)

# RWE: HIV/HCV GT 1, 2 & 3 patients treated with SMV/SOF+/- RBV Interim analysis: SVR 4

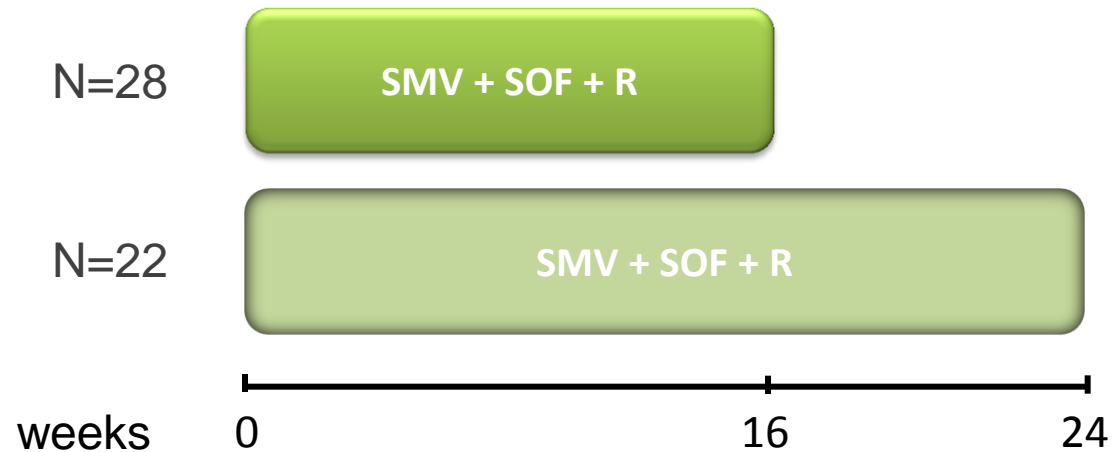


# RWE: HIV/HCV GT 1 patients treated with SMV/SOF+/- RBV Interim analysis: Virologic efficacy



Note: the mono-infected population comes from additional data from the Mount Sinai site presented at AASLD 2014

# STOP-C: SMV et SOF plus RBV chez les patients coinfectés G1 cirrhotiques, prétraités

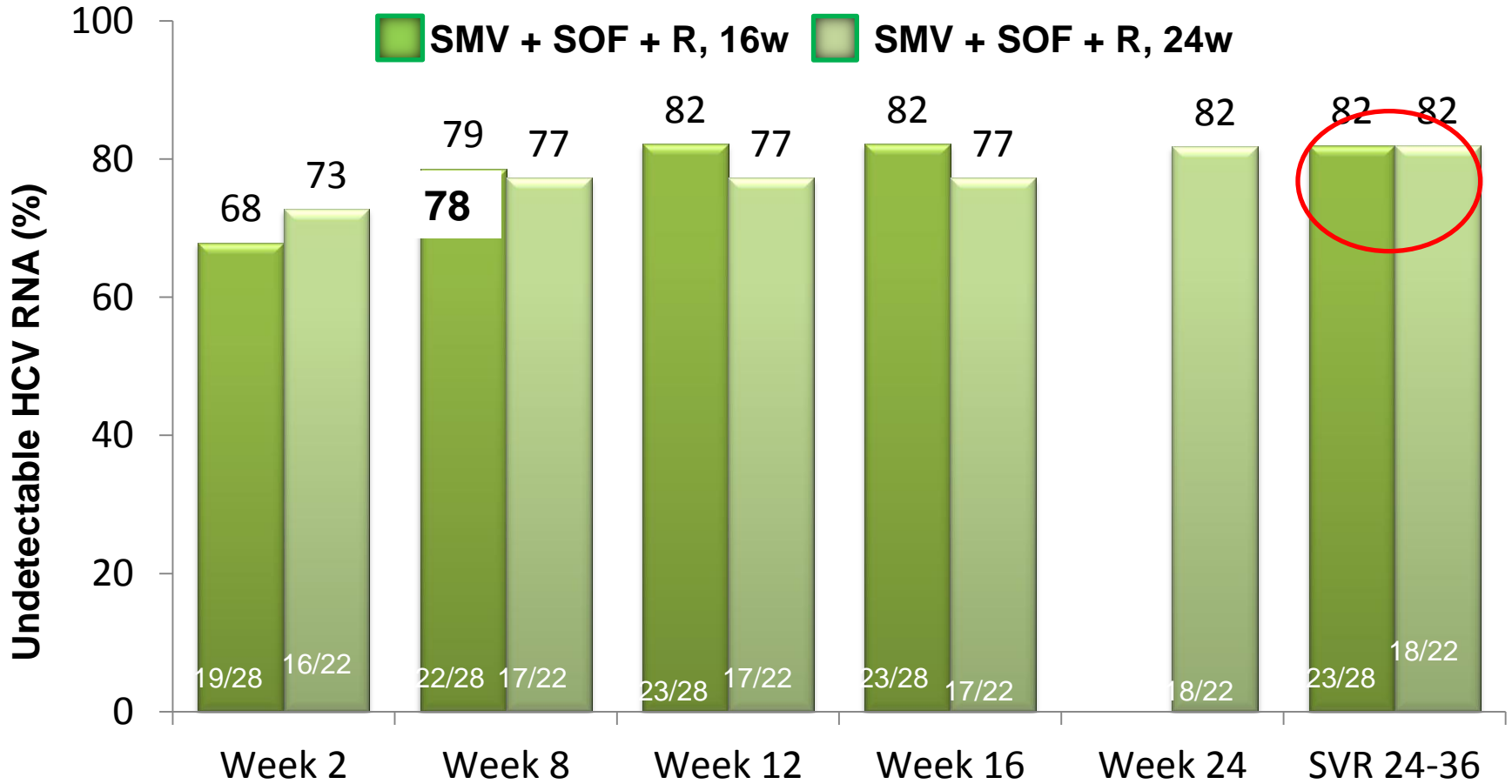


# STOP-C: SMV + SOF + RBV

## Patients coinfectés , G1, cirrhotiques, prétraités

Characteristics	SMV + SOF + R 24 weeks N=22	SMV + SOF + R 16 weeks N=28
Mean age, years	57	55
Male gender	18/22	22/28
Ethnicity, n		
Caucasian	0	4
Hispanic	13	14
African American	9	10
Asian	0	0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.6	
HCV RNA, mean, IU/mL	1,200,000	1,280,000
HCV genotype subtype , n		
GT1a	9	6
GT1b	13	22
HIV RNA undetectable, %		100
CD4 count, mean (cells/μl)		439
Hemoglobin, mean (g/dl)		10.7
Platelets, mean, cells/μl		104,000
Albumin, mean, (g/dl)		2.9
MELD score, mean		16
Prior treatment experience, n		
Null responders	8	8
Partial responders		6
Treatment failure	10	
Relapser	4	6
Q80K, n	6	3
TVR resistance	6	3

# STOP-C: SMV + SOF + RBV





# Sofosbuvir + Ledipasvir chez les patients coïnfectés VIH VHC , G1

## Schéma de l'étude

S0 S12 S36

GT 1  
(n = 13)

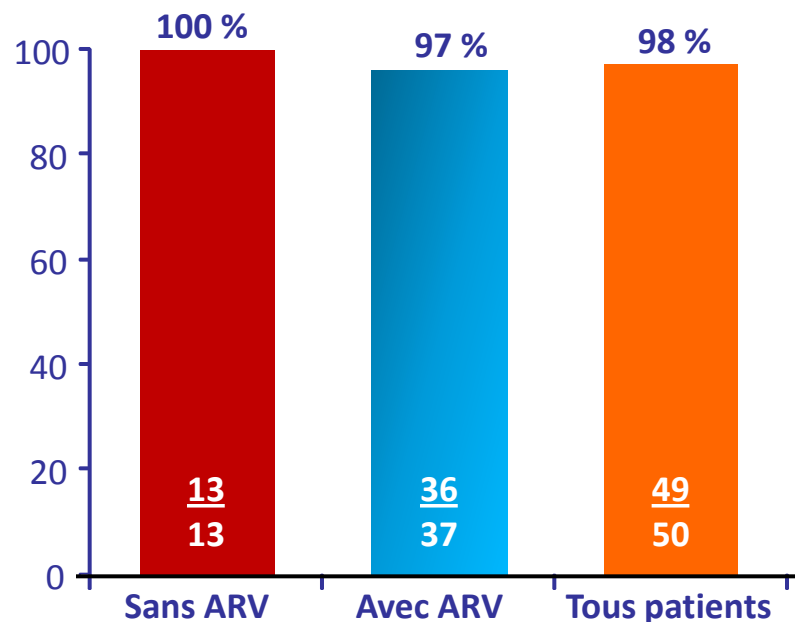
**Sans antirétroviraux**  
• CD4 stables + ARN VIH < 500 c/ml  
OU  
• CD4 > 500/mm<sup>3</sup>

GT 1  
(n = 37)

**Avec antirétroviraux (ARV)**  
• CD4 > 100/mm<sup>3</sup>  
• ARN VIH < 40 c/ml  
• ARV en cours ≥ 8 sem.

RVS24

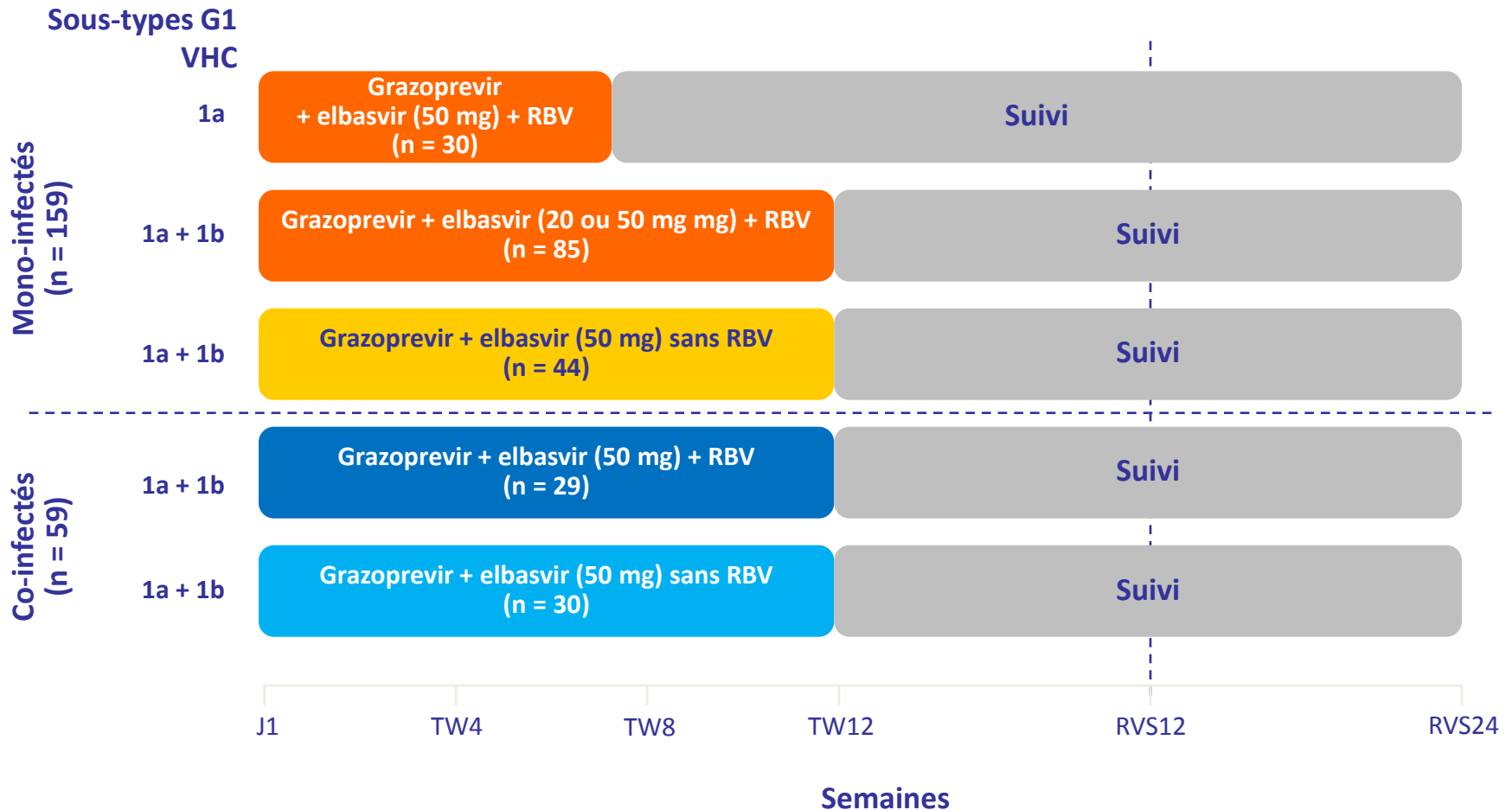
RVS 12



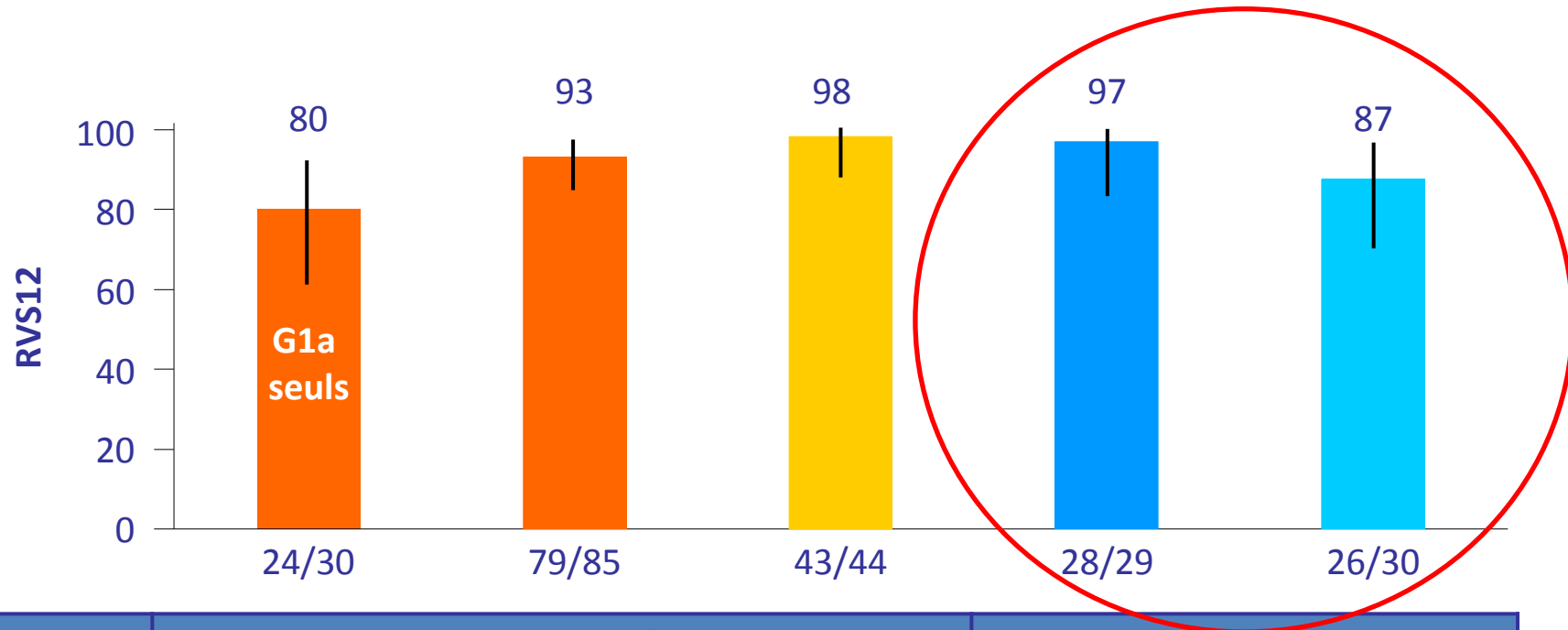
- ➔ LDV 90 mg/j + SOF 400 mg/j
- ➔ Anti rétroviraux : TDF/FTC, EFV, RILP, RALT

# C-WORTHY : MK 5172 (grazoprevir) + MK 8742 (elbasvir) $\pm$ RBV Patients G1 mono ou co-infectés VIH-VHC non cirrhotiques (1)

## Schéma de l'étude



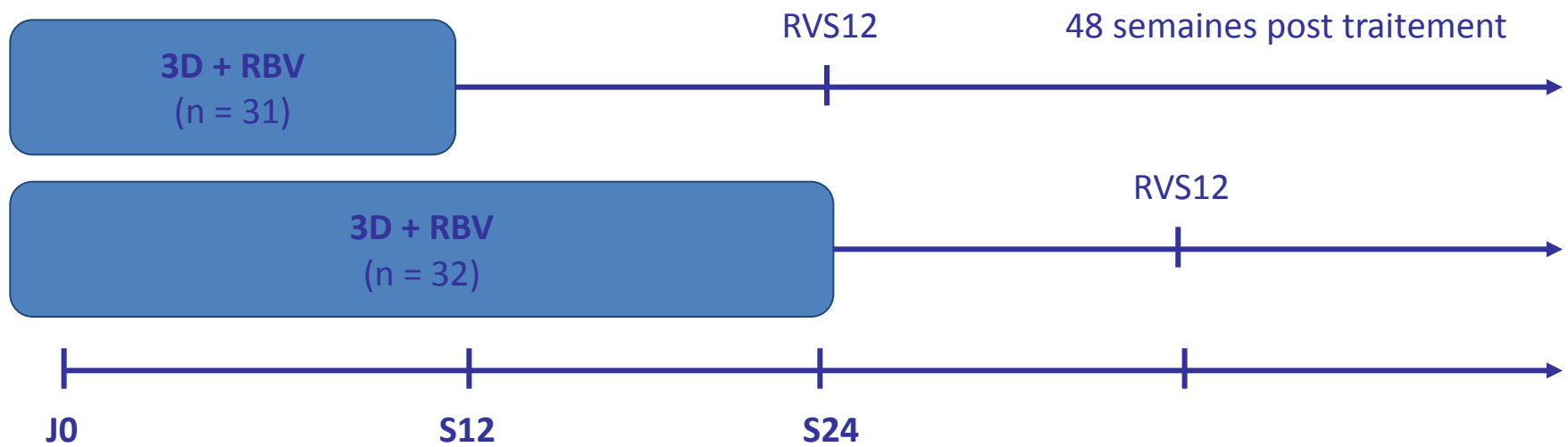
## C-WORTHY - SVR 12 (2)



	Mono-infectés			Co-infectés VIH VHC	
<b>Durée TRT</b>	8 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.
<b>RBV</b>	+	+	-	+	-
<b>Arrêt pour EI ou perdu de vue</b>	1	3	0	0	2
<b>Echappement</b>	0	1	0	0	2
<b>Rechute</b>	5	2	1	1	0

# Turquoise 1 : Paritaprevir/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV chez les patients co-infectés

## Schéma de l'étude

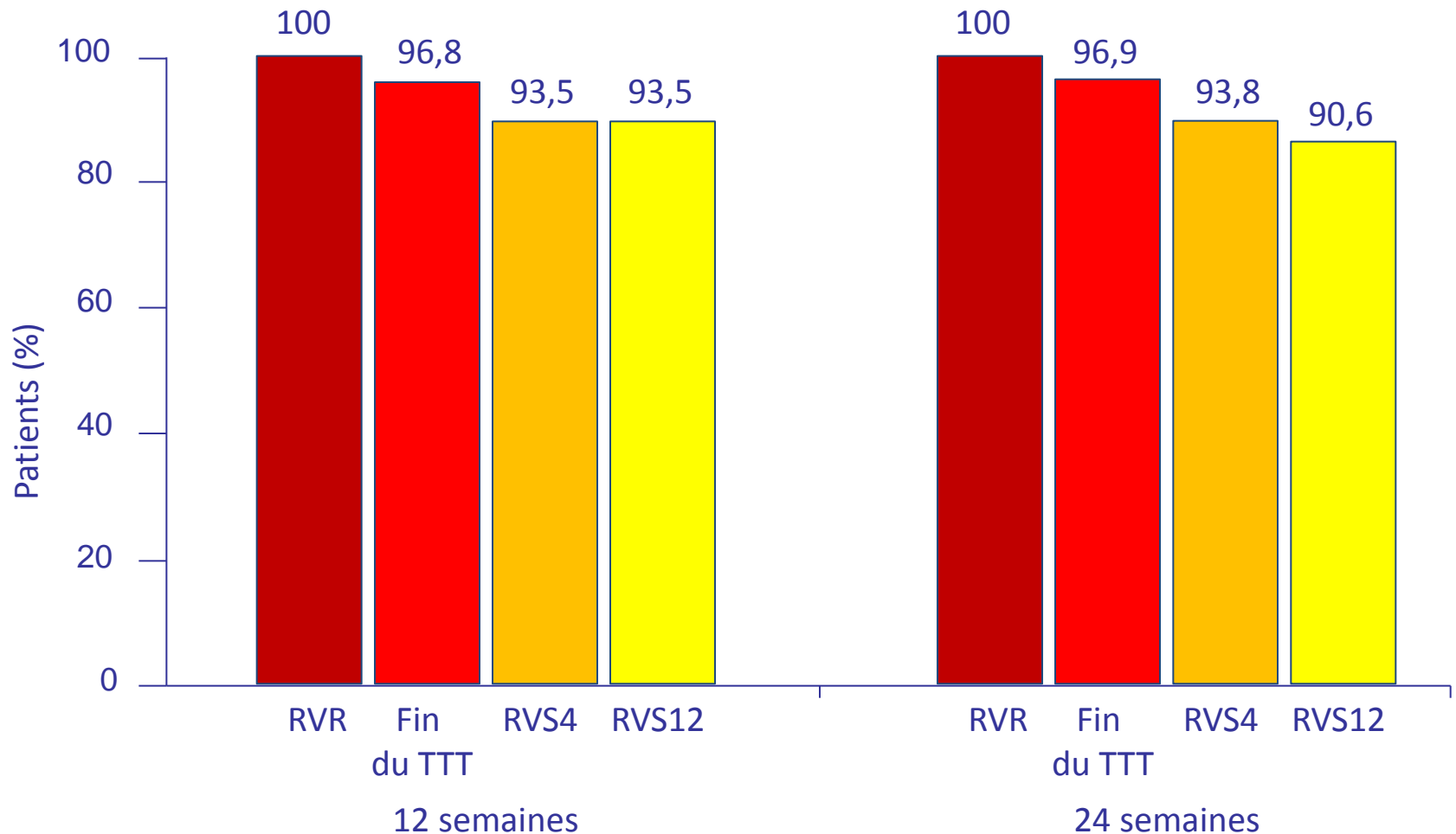


3D =

- ➔ Paritaprevir/r/ombitasvir 1 fois/j (combo: inh protease, inh NS5a)
- ➔ Dasabuvir (inh.polymerase) 2 fois/j
- ➔ RBV : 1000-1200 mg/j

# Turquoise 1 : Paritaprevir/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV chez les patients co-infectés

Réponse virologique



# Intéractions médicamenteuses (IM) entre DAA et ARV

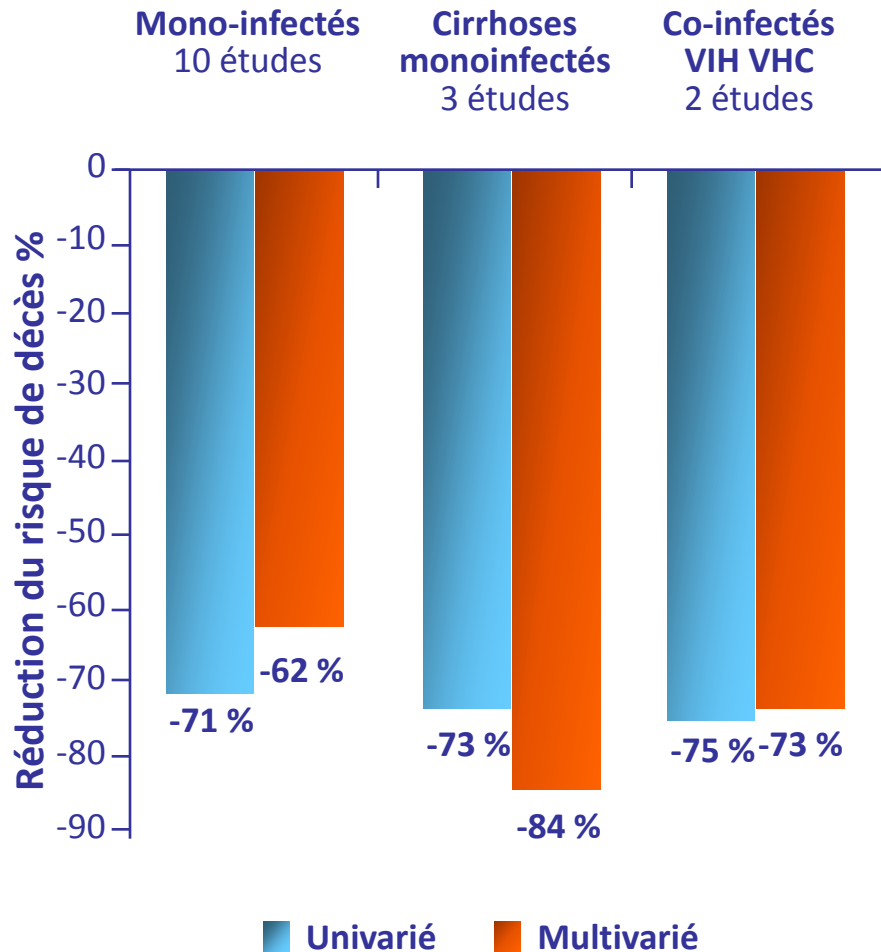
---

- Pas d' IM entre sofosbuvir et ARV
- Ledipasvir
  - Augmente concentration du TNF de 20% donc éviter TNF plus IP boostée et Stribild
  - Si TNF préférer inh. d'intégrase ou NNRTI
- SIméprevir
  - TDV ou Kivexa plus Raltegravir ou Dolutegravir ou Rilpivirine autorisés
  - Ne pas utiliser avec Efavirenz, ou IP
- Daclatasvir
  - Doses à adapter en fonction des ARV
    - 30 mg avec IP boostées
    - 60 mg avec Inh Intégrase, rilpivirine
    - 90 mg avec efavirenz
- Vikiera, données pour
  - Reyataz sans boosté
  - Raltegravir possible
  - Ne pas utiliser efavirenz ou rilpivirine

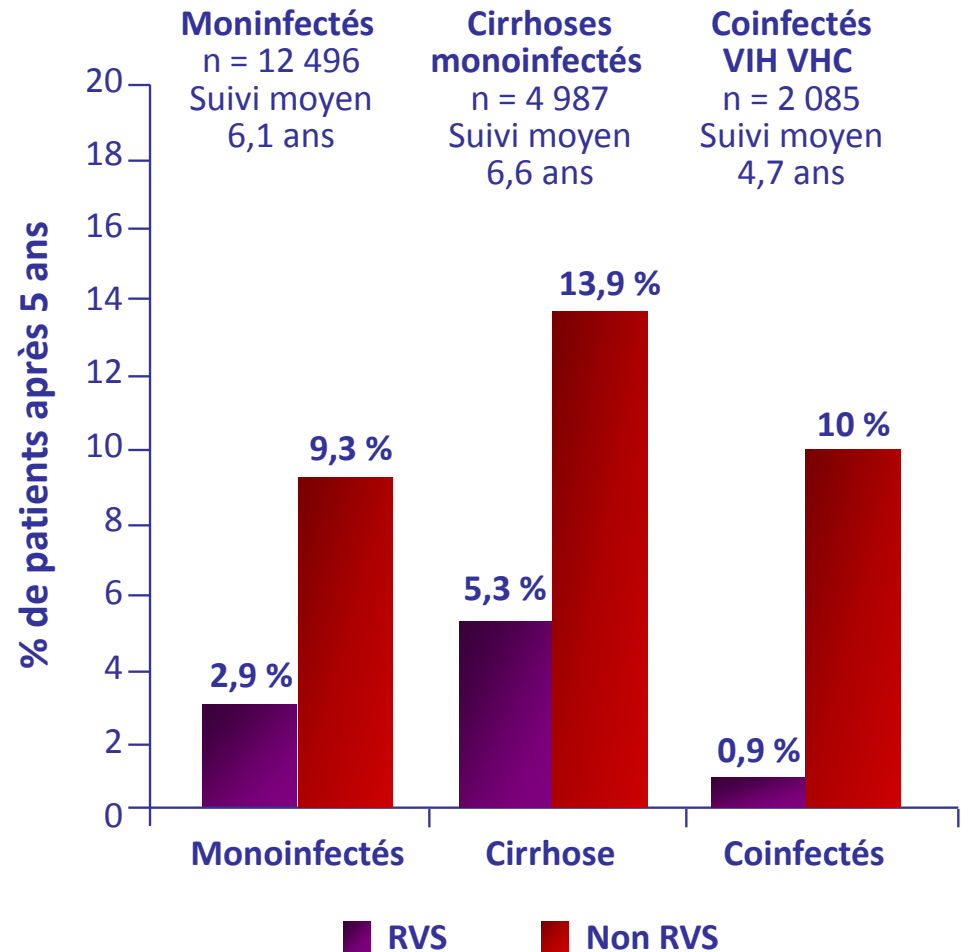
# Effets de la RVS

sur le décès, le risque de CHC et de TH : méta-analyse de 34 563 pt

## Effet de la RVS sur le décès (toute cause)

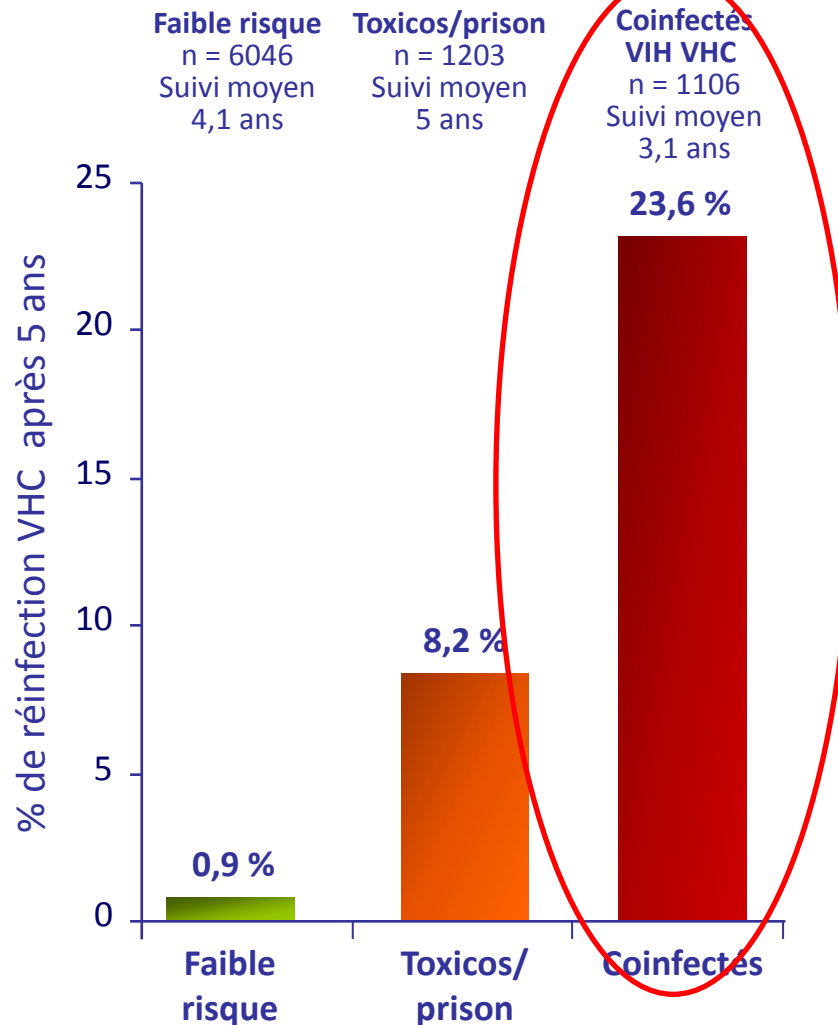


## Risque de carcinome hépatocellulaire à 5 ans



# Réinfection du VHC post RVS : méta-analyse de 34 563 patients

## Risque de réinfection VHC post RVS après 5 ans



### FDR :

sexe anal passif non protégé, sexe avec traumatisme muqueux, sexe avec utilisation de drogues type méthamphétamines



# Conclusions

---

- 6 molécules accessibles en peu de temps avec des RVS  $\geq$  à 90%
- Abandon du Peg-Interferon
- Des indications qui changent rapidement, avec une augmentation de la RVS
- Des prix élevés
- Ne pas se précipiter pour traiter les patients qui peuvent attendre, pour leur donner toutes les chances d'être guéris en un seul traitement
- Repenser la prévention des recontaminations, liées à l'utilisation des drogues festives