

**JORNADAS 2013 DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN  
FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS**

## **Tratamiento de la Hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH**

---

**Dr. Juan González García  
Unidad de infección por VIH.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid**

# Tratamiento de la Hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH

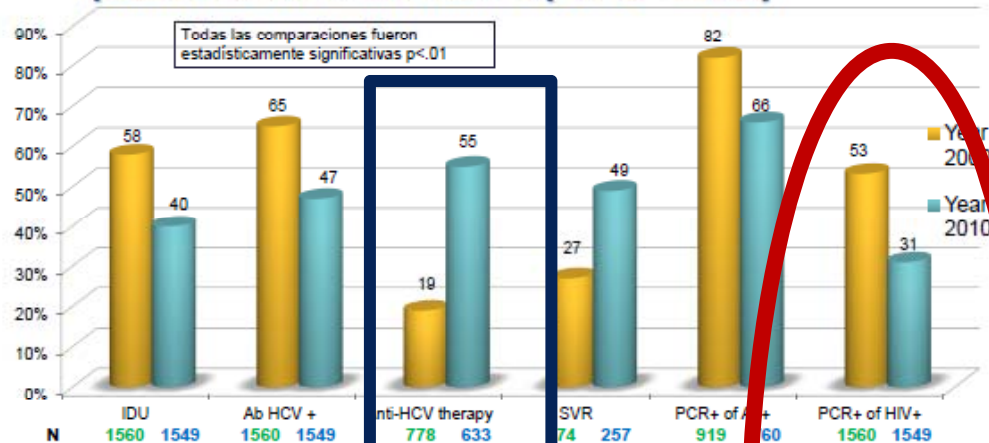
---

## INDICE

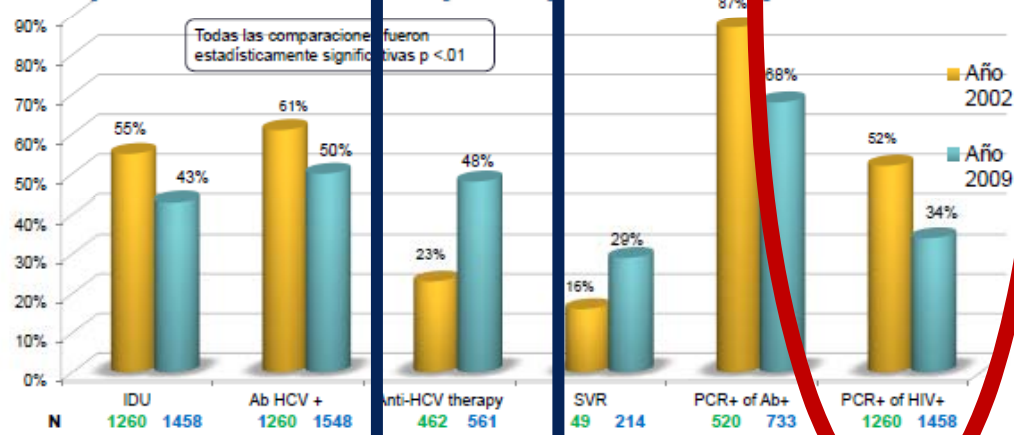
1. Prevalencia y características de la hepatitis C en coinfectados por VIH
2. Experiencia del tratamiento con interferón y ribavirina
3. Particularidades del tratamiento de la hepatitis C en coinfectados
4. Experiencia con los nuevos antivirales
5. Interacciones con los antirretrovirales

# Prevalencia de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

Prevalencia y tratamiento de hepatitis C en pacientes VIH+ en Madrid (2002 – 2010)

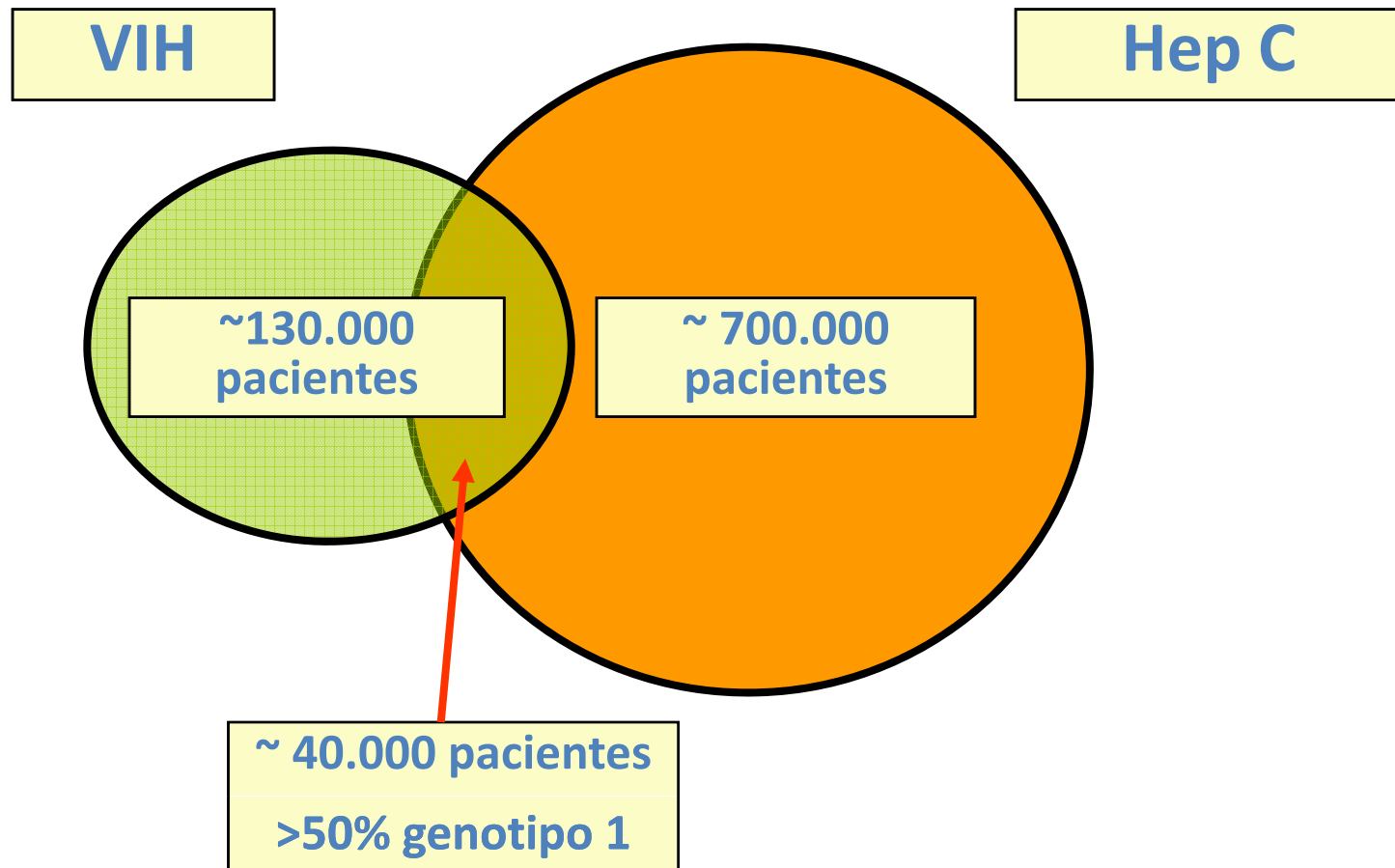


Prevalencia y tratamiento de hepatitis C en pacientes VIH+ en España (2002 – 2009)



# Coinfección VHC/VIH: epidemiología en España

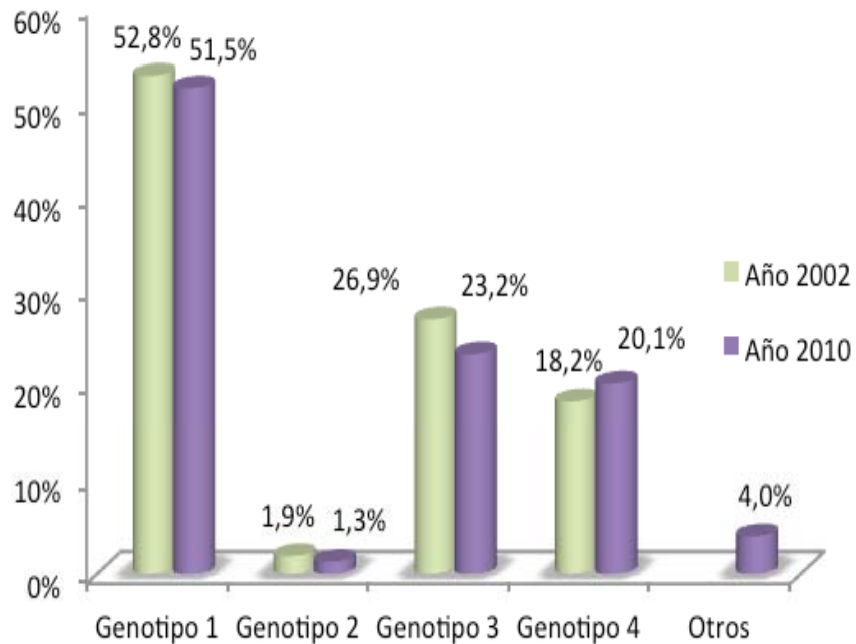
Aproximadamente un 30% de los pacientes con VIH están coinfectados



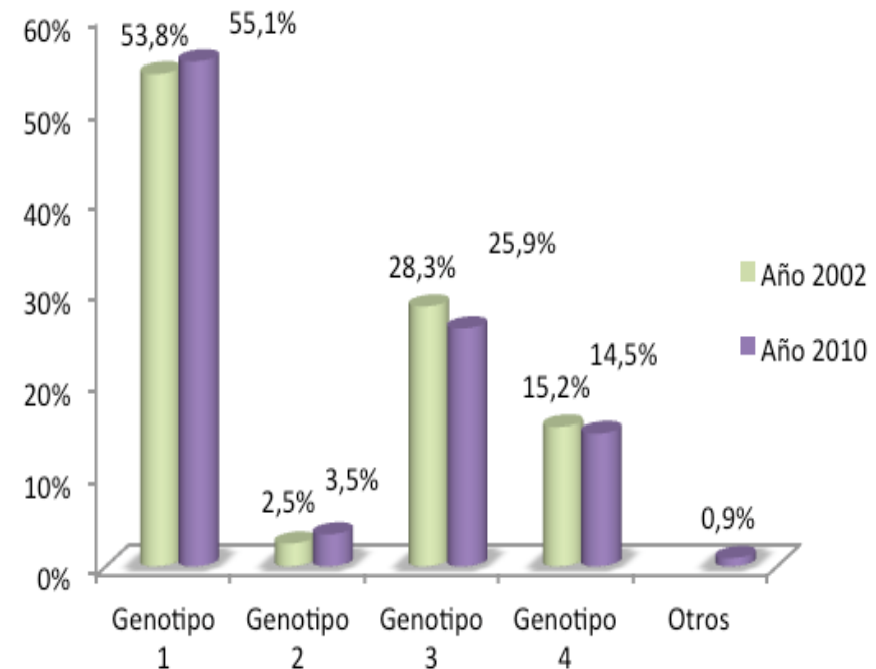
# Características de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

## GENOTIPOS

Cohorte 1

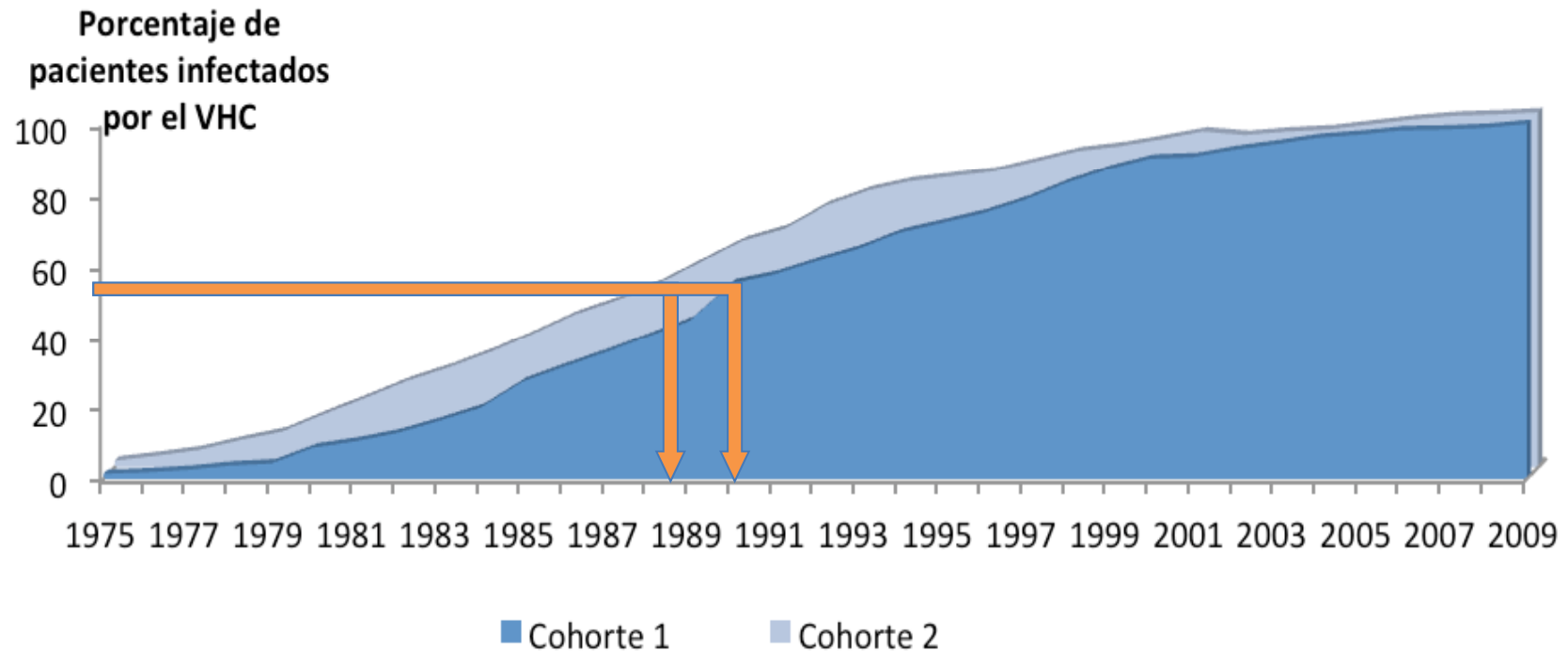


Cohorte 2



# Características de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

**AÑO ESTIMADO INFECCION VHC**



# Características de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

## SITUACION DEL VIH

% en TAR		93.3	87.9				93.0	89.9			
CONTROL DE LA INFECCION POR EL VIH		COHORTE 1					COHORTE 2				
		VHC+ 2010 N=733	VHC- 2010 N=725	p	VHC+ 2002 N= 739	p	VHC+ 2010 N=760	VHC- 2010 N=789	P	VHC+ 2002 N=1008	P
ESTADIO VIH (%)	A	34,2	53,7	<0,001	41,4	0,004	37,9	54,8	<0,001	33,0	0,088
	B	25,1	18,8		26,1	0,660	23,3	15,1		34,7	<0,001
	C	38,4	27,5		32,5	0,069	38,8	30,1		32,3	0,008
	>500	9,3	16,3	<0,001	13,6	0,005	8,5	14,4	<0,001	4,9	0,003
	200-500	30,4	41,0		39,6	<0,001	26,1	37,2		34,5	<0,001
	<200	56,9	46,8		46,8	<0,001	64,2	48,4		60,6	0,122
CD4 (cel/ $\mu$ l) media $\pm$ DE		550 $\pm$ 344	579 $\pm$ 329	0,095	467 $\pm$ 286	<0,001	581 $\pm$ 372	604 $\pm$ 301	0,117	441 $\pm$ 270	<0,001
Mediana (P25-P75)		493 (294-738)	525 (365-722)		417 (259-632)		521 (320-782)	558 (389-789)		400 (239-592)	
Pacientes (%) con viremia indetectable (<50 copias/ml)		76,1	65,5	<0,001	53,0	<0,001	84,2	77,9	0,002	49,2	<0,001

# Características de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

## SITUACION DE LA FIBROSIS

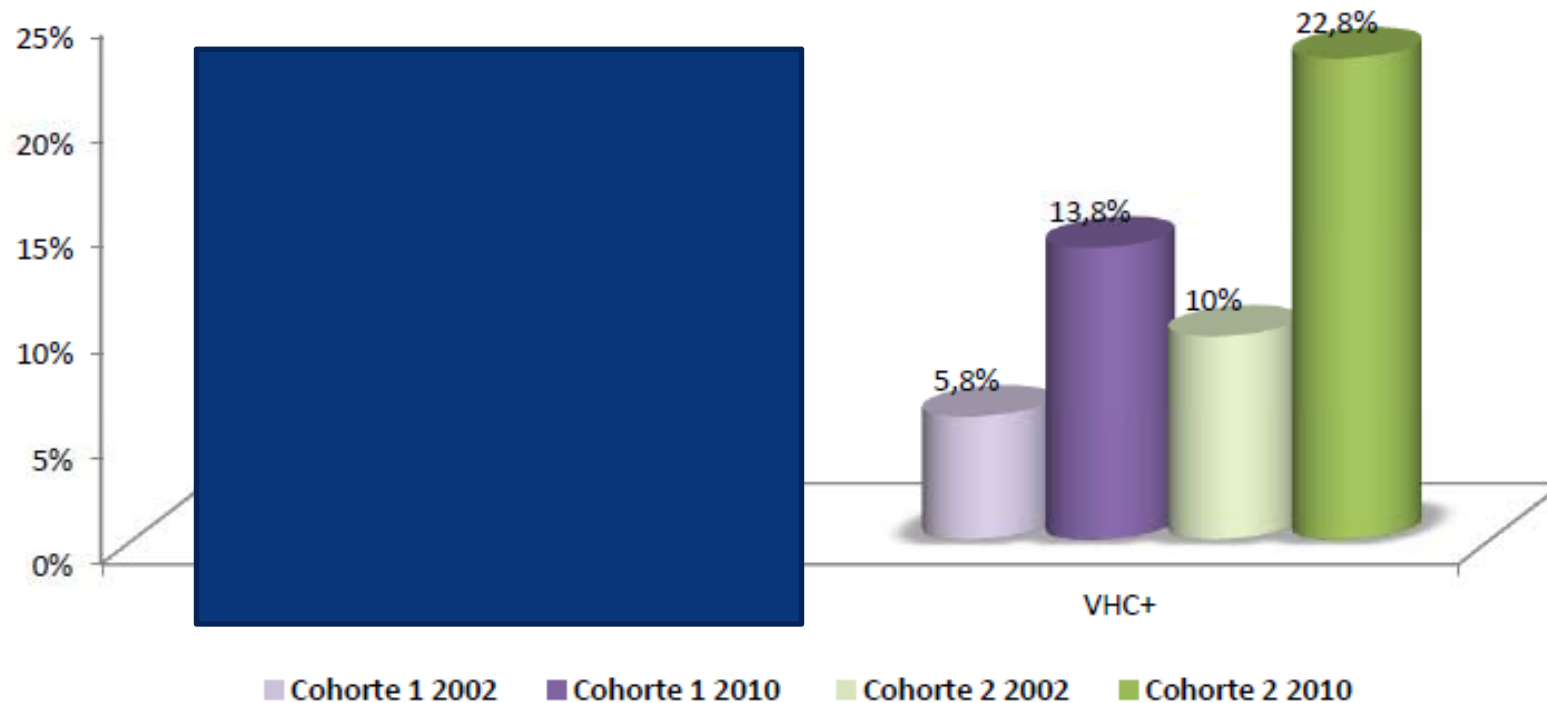


Figura 25. Prevalencia de cirrosis hepática en la población infectada por el VIH y coinfectados por el VHC, en 2002 y 2010.



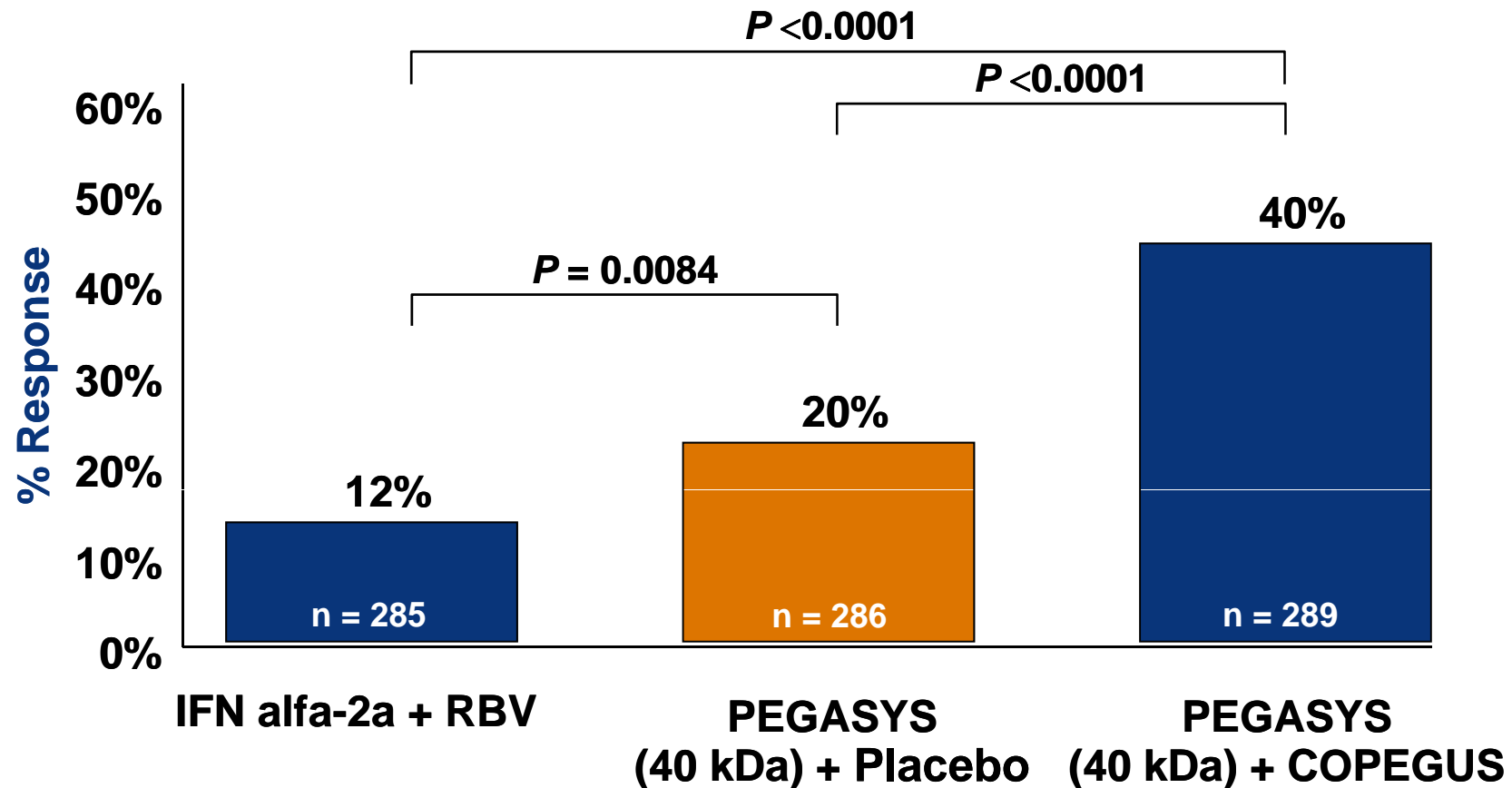
# Características de la hepatitis C en coinfectados por VIH en España

---

## LA FOTO

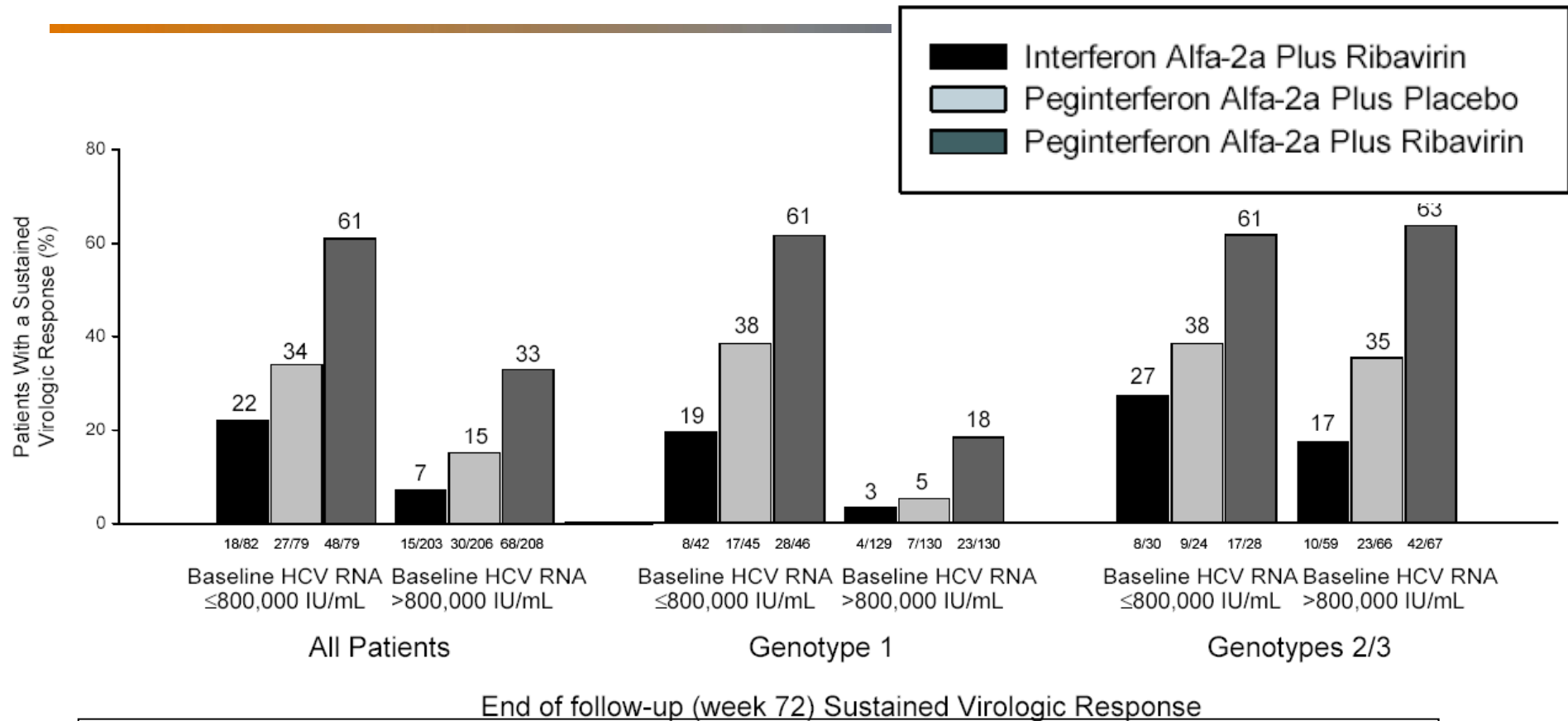
- Mucho tiempo de evolución (> 20 años de infección)
- Alta prevalencia de fibrosis significativa y cirrosis
- Alta prevalencia de tratamiento previo
- Alta prevalencia de genotipo 1 o 4
- Buen control de la infección por el VIH con ARV

# Experiencia del tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC



\* Defined as <50 IU/mL HCV RNA at week 72; ITT

# Experiencia del tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC



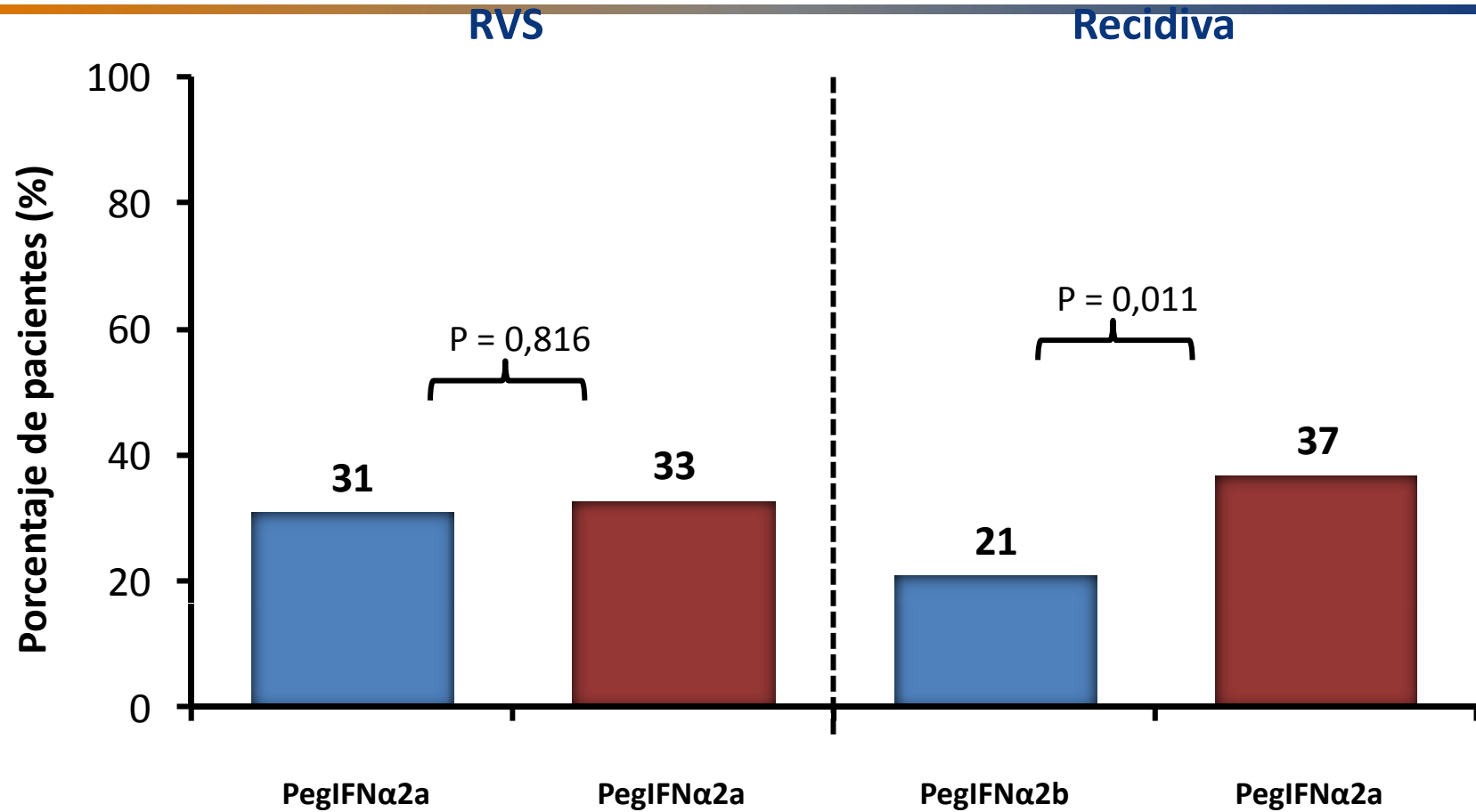
Factores predictores de respuesta en análisis multivariante:

Gentipo no 1 (RR 3,37; IC 1,96-5,80)

HCV RNA < 800.000 UI/ml (RR 3,56; IC 2,00-6,36)

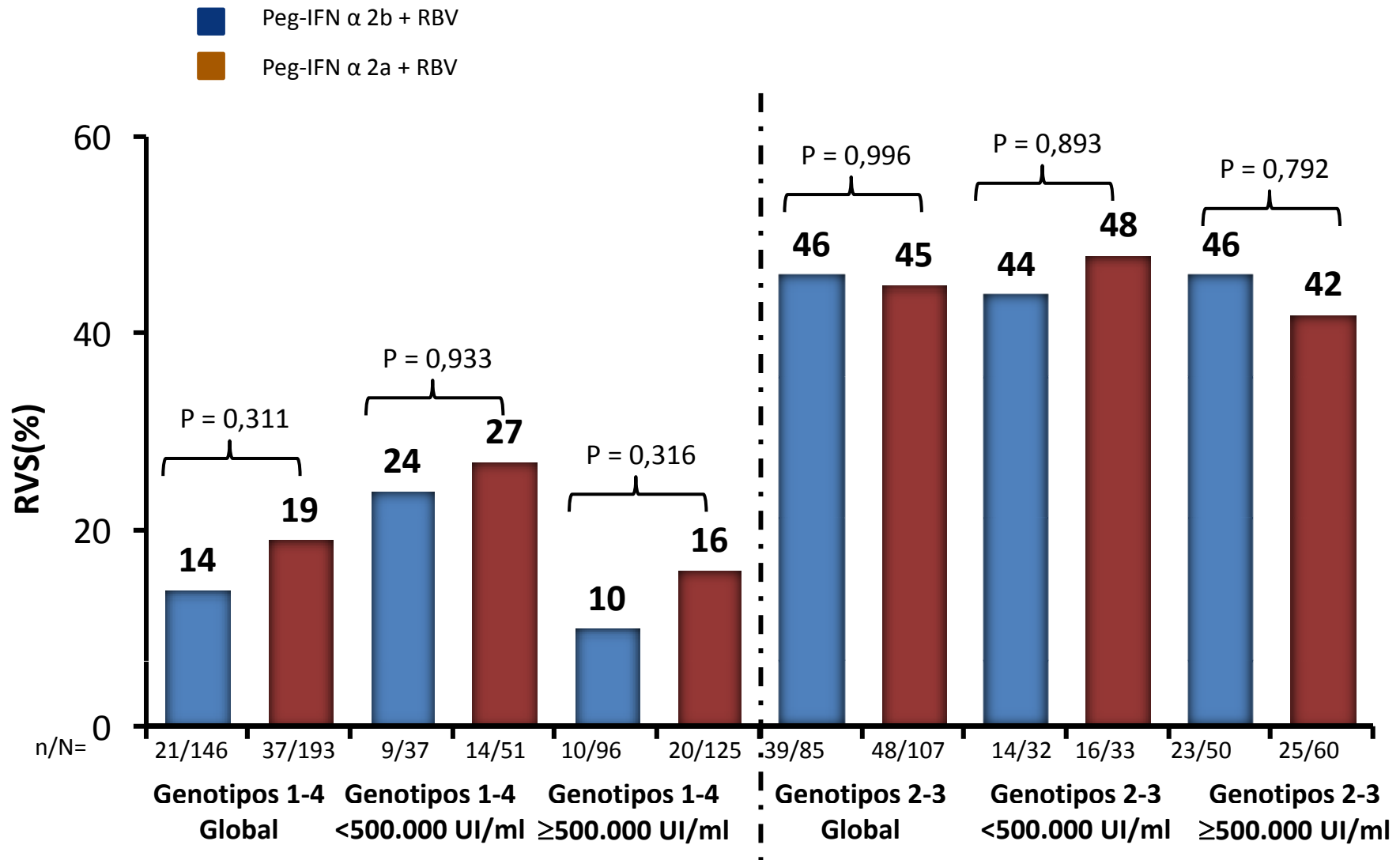
No predictores CD4>200, Haart, no cirrosis (p=0.08), GPT más alta (p=0.06)....

# Cohorte GeSIDA VHC/VIH



Respuesta viral (ITT)  
Todos los genotipos  
RFT: Respuesta Fin de Tratamiento; RVS: Respuesta Viral Sostenida

# Cohorte GeSIDA VHC/VIH: RVS por genotipo y carga viral basal

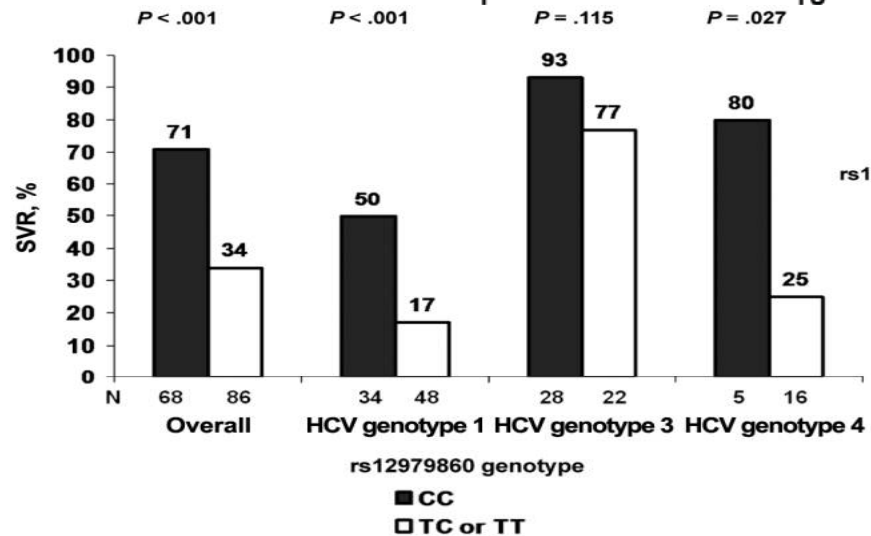
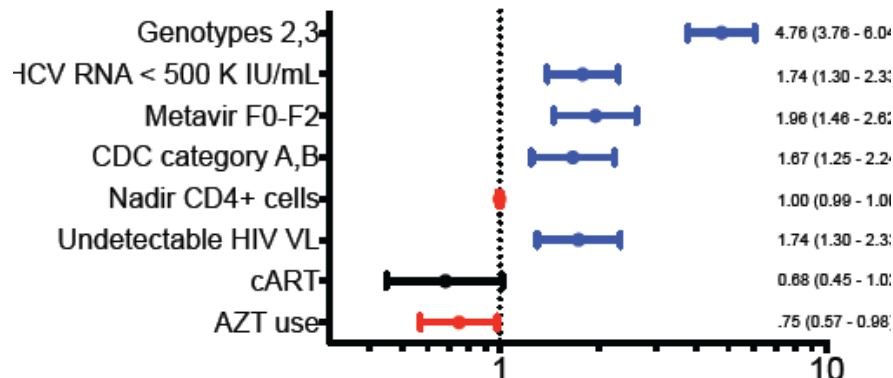


---

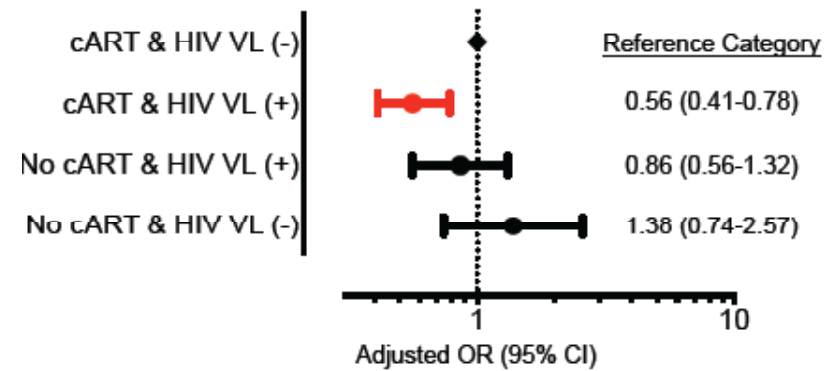
# **PARTICULARIDADES EN EL TRATAMIENTO CON INTERFERON Y RIBAVIRINA DE LA HCC EN COINFECTADOS VIH/VHC**

# Predictores de respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC

## Baseline Predictors of SVR (Multivariate Logistic Regression Analysis)



## Adjusted OR (95% CI) for SVR According to different categories



Adjusted by nadir CD4+ cell count, CDC clinical category, AZT use, HCV genotype, HCV-RNA, and liver fibrosis stage

Aldamiz T et al CROI 2013

Pineda CID 2010

# IMPACTO DE LA ERRADICACION DEL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH

Figura 2. a) Muerte por cualquier causa  
P<0.001

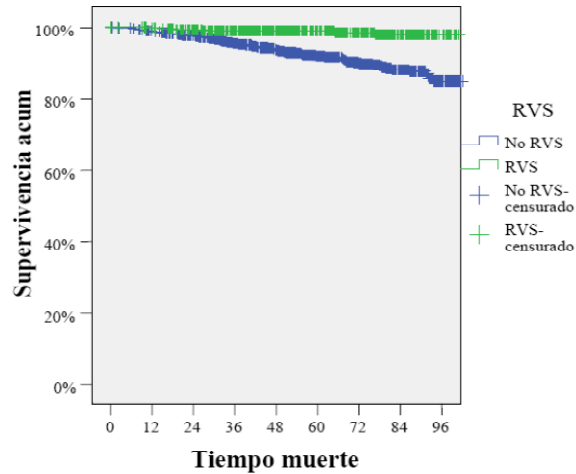


Figura 2. b) Cualquier evento hepático  
P=<0.001

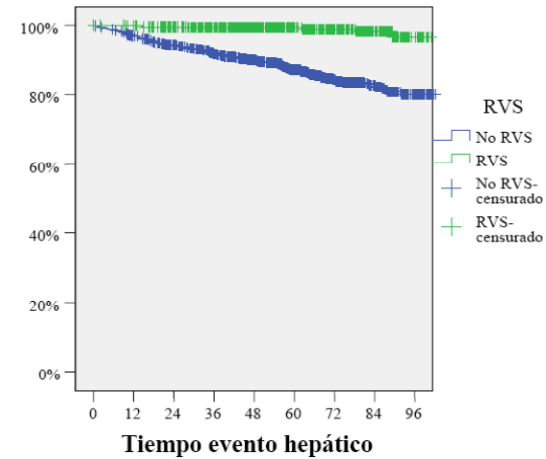


Figura 2. c) Muerte por Hepatopatía  
P<0.001

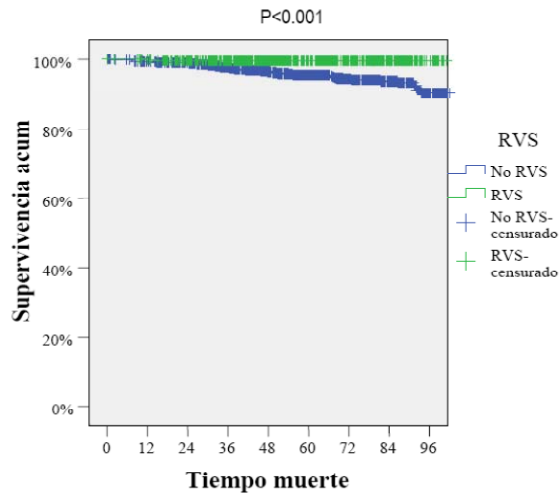
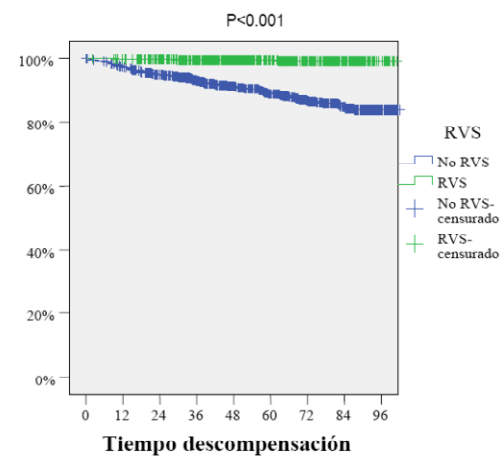


Figura 2. d) Descompensación hepática  
P<0.001





# IMPACTO DE LA ERRADICACION DEL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH

Event	Crude			Adjusted*		
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
New AIDS-defining conditions	2.86	1.39 - 5.9	.004	1.90	(0.89 - 4.1)	.095
Non-liver-related deaths	4.08	1.59 - 10.5	.003	3.19	(1.21 - 8.4)	.019
Non-liver-related non-AIDS-related deaths	3.42	1.32 - 8.9	.012	2.85	(1.07 - 7.6)	.036

# INTERACCIONES CON ARV

---

- Incremento de toxicidad con DDI (toxicidad mitocondrial)
  - Pancreatitis
  - - Descompensaciones hepáticas en cirróticos
- Toxicidad hematológica (anemia) con AZT
- Dudosa interacción en eficacia con abacavir

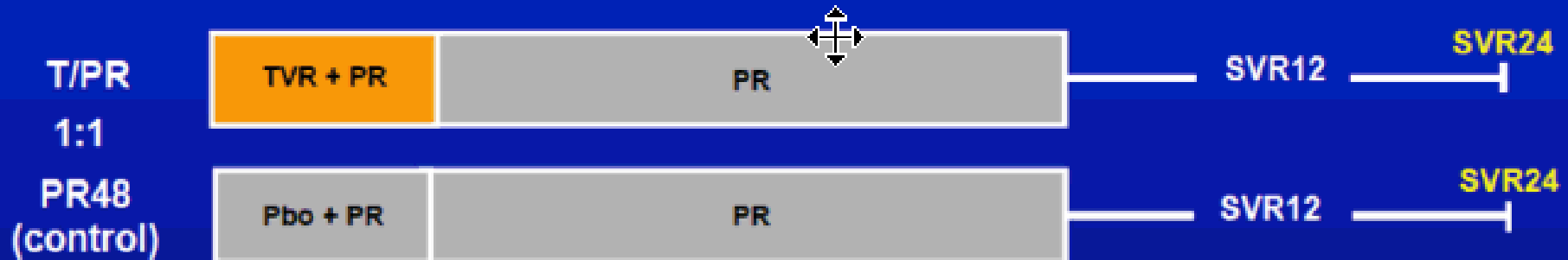
# Experiencia con los nuevos antivirales en HC en coinfectados

---

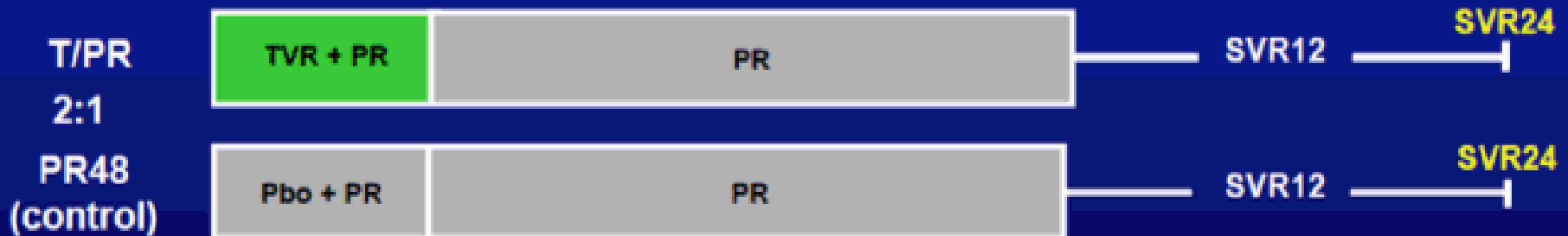
- Datos preliminares
  - Sólo en genotipo 1
  - Sólo en pacientes naive\*
  - Sólo con telaprevir y boceprevir\*
- Estudios en marcha
  - En pacientes pretratados
  - Con PegIF+RBV+ 3º fármaco (Telaprevir, boceprevir, TMC435, Daclatasvir, Faldaprevir, MK5172)
  - Con pautas sin IF: sofosbuvir y Rib (pangenotípico), ABT-450/Ritonavir, ABT-267 y/o ABT-333 y/o Ribavirina (geno 1)

# Study Design: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial

## Part A: no ART



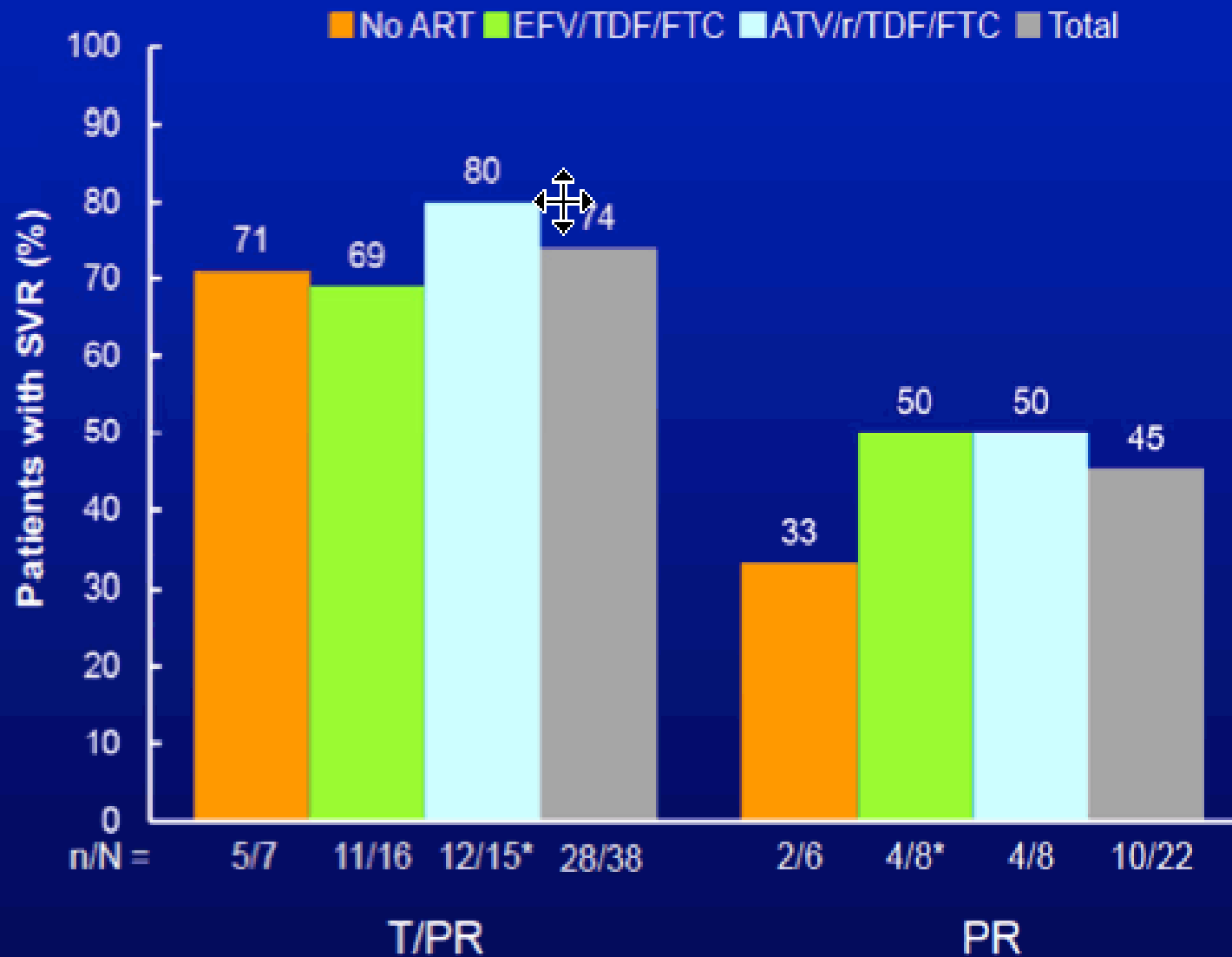
## Part B: ART (EFV/TDF/FTC or ATV/r + TDF + FTC or 3TC)



Weeks 0 12 24 36 48 60 72

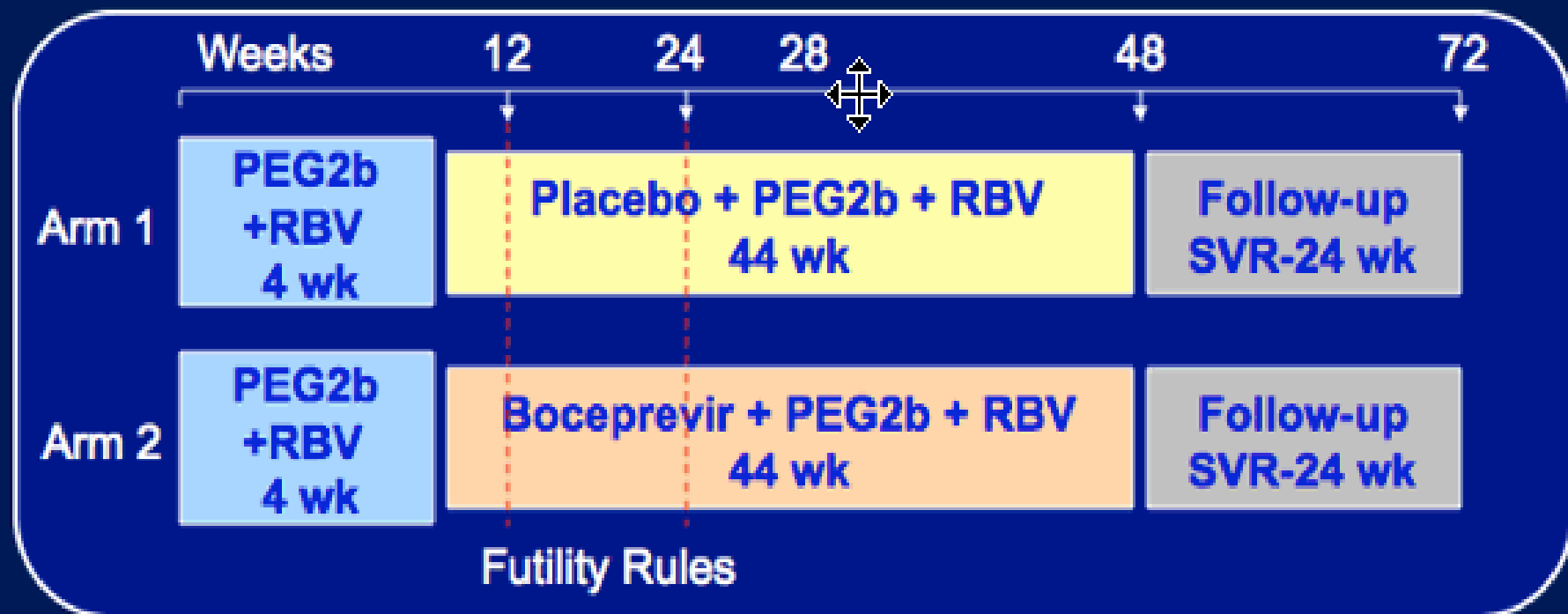
EFV = efavirenz; TDF = tenofovir; FTC = emtricitabine; ATV/r = ritonavir-boosted atazanavir; 3TC = lamivudine;  
 T/TVR = telaprevir 750 mg q8h or 1125 mg q8h (with EFV); Pbo = placebo; P/Peg-IFN = pegylated interferon alfa-2a (40 kD) 180 µg/wk).

# SVR at Post-treatment Week 24 (SVR24)



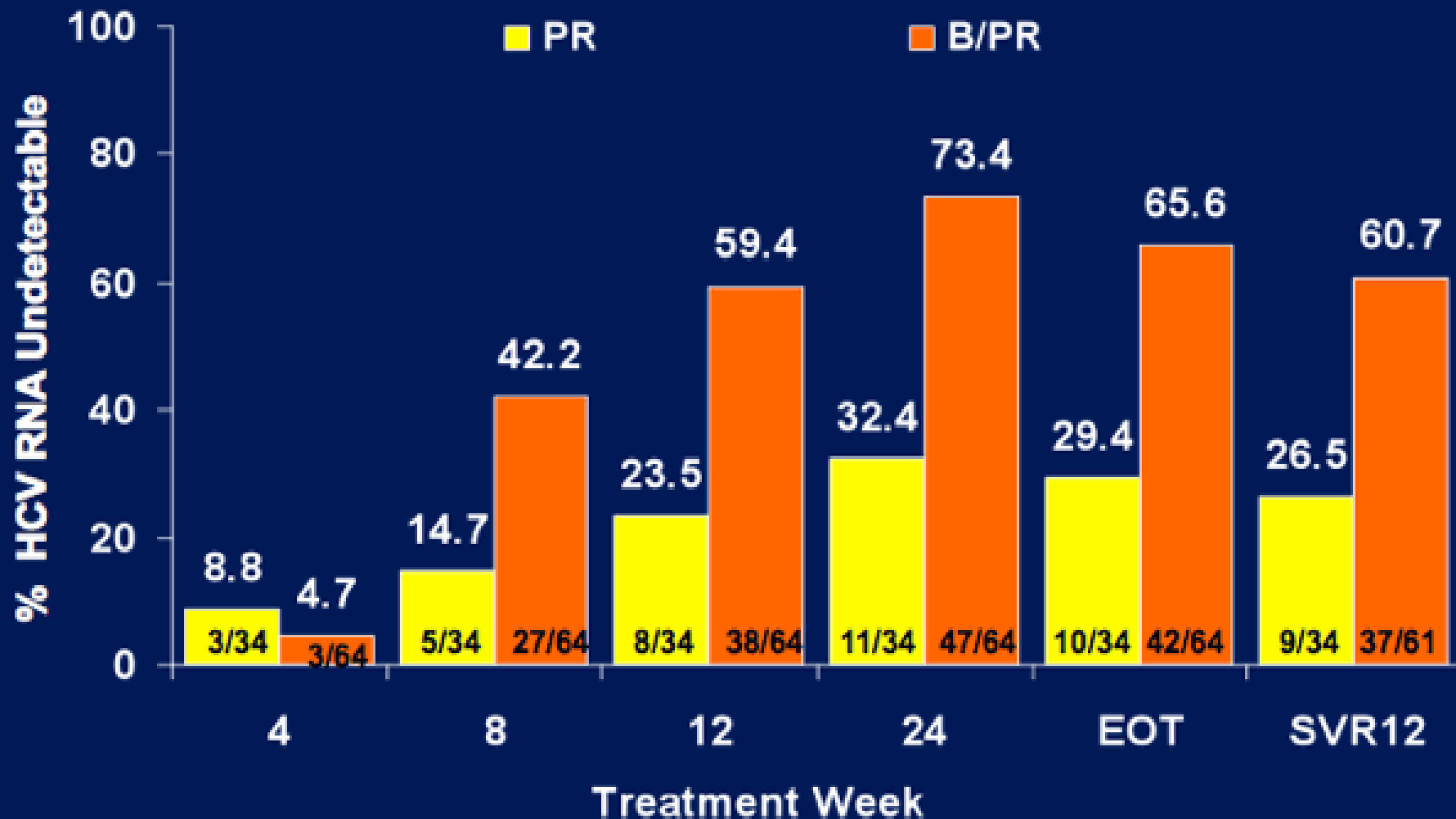
\*Prior to Week 24 visit, 1 patient in this cohort was lost to follow up. SVR24 was imputed based on SVR12 for this patient.

# Study Design



- Two-arm study, double-blinded for BOC, open-label for PEG2b/RBV
  - 2:1 randomization (experimental: control)
  - Boceprevir dose 800 mg TID
- 4-week lead-in with PEG2b/RBV for all patients
  - PEG-2b 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  QW; RBV 600-1400 mg/day divided BID
- Control arm patients with HCV-RNA  $\geq$  LLOQ at TW 24 were offered open-label PEG2b/RBV+BOC via a crossover arm

# Virologic Response Over Time†



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

**High Early Virological Response with  
Telaprevir--Pegylated--Interferon--Ribavirin  
in Treatment--experienced Hepatitis C Virus  
Genotype 1/HIV Co--infected Patients:  
ANRS HC26 TelapreVIH Study**

**Laurent Cotte\*<sup>1</sup>, J Braun<sup>2</sup>, C Lascoux--Combe<sup>3,4</sup>, C Vincent<sup>2</sup>,  
S Pol<sup>3,5</sup>, M--A Valentin<sup>3,6</sup>, K Lacombe<sup>3</sup>, D Nau<sup>7</sup>, J--P Aboulker<sup>2</sup>,  
J--M Molina<sup>3,4</sup>, and ANRS HC26 Study Group**

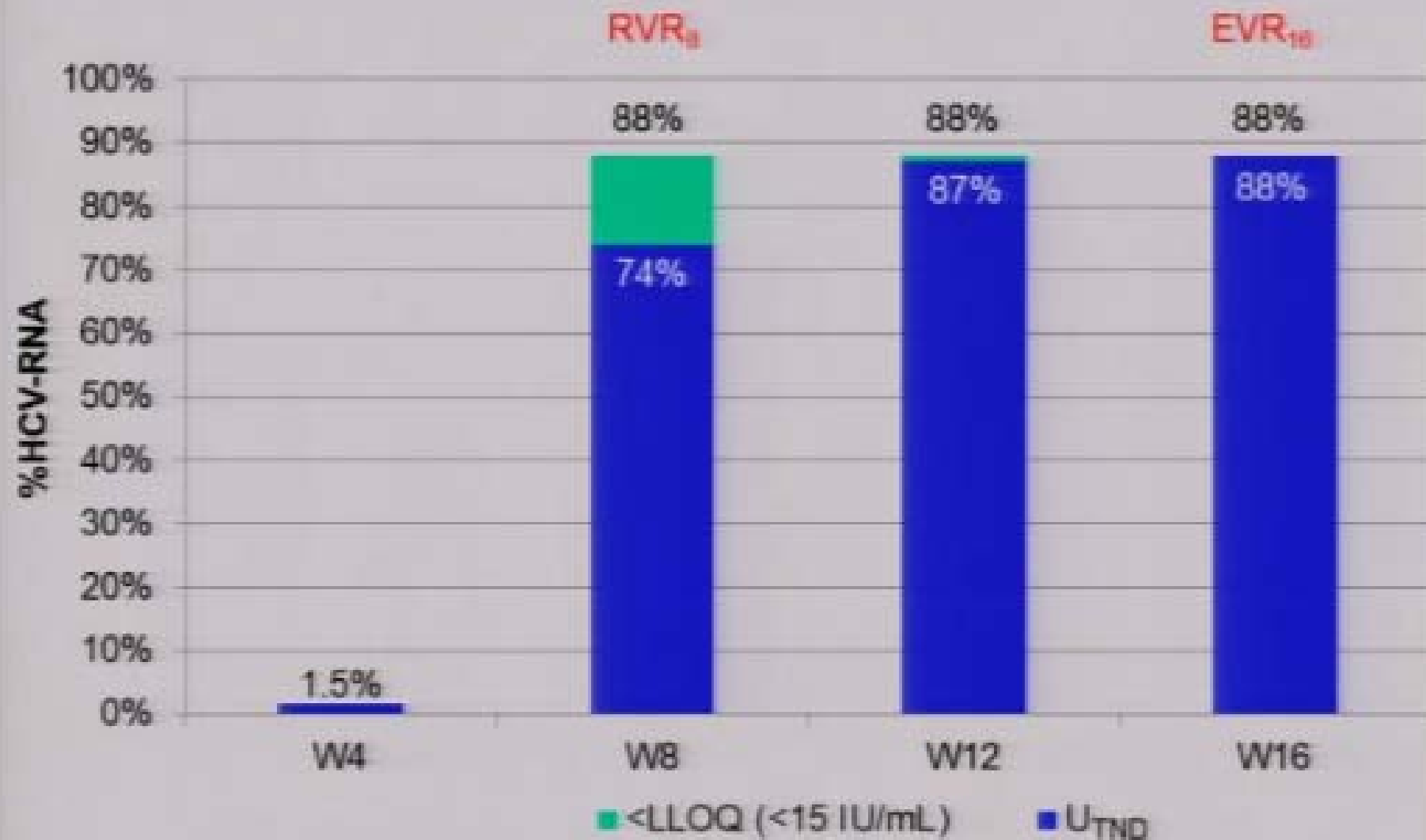
---

Monday, 10 am-12:15 pm; Ballroom 1-2 ***Session 9--Oral Abstracts***  
Advances in Hepatitis Therapy



# Virological response (ITT, n=69)

ANRS HC-26  
Telaprevir



Only 3 patients with partial RVR<sub>9</sub> → treatment 72 weeks

**ANRS--HC27 BocepreVIH Interim Analysis:  
High Early Virologic Response with Boceprevir  
+ Pegylated Interferon + Ribivirin in Hepatitis  
C Virus/HIV Co--infected Patients with Previous  
Failure to Pegylated Interferon + Ribivirin**

**Isabelle Poizot--Martin\*1, E Bellissant2, L Piroth3, A Renault2,  
Y Quertainmont4, E Rosenthal5, L Alric6, D Guyader2, M Bourliere7,  
J--M Molina8, and ANRS--HC27 BOCEPREVIH Study Group**

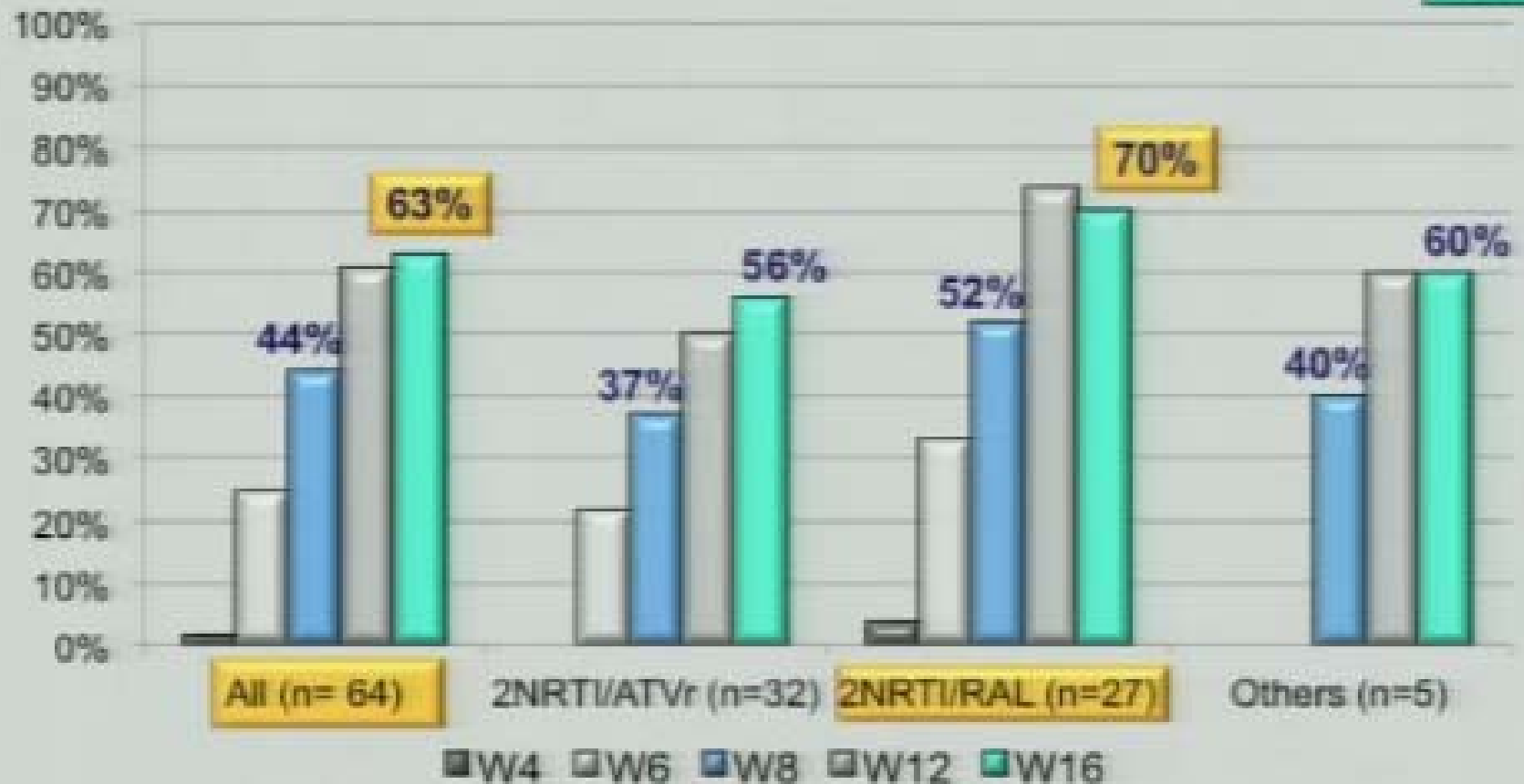
---

Monday, 10 am-12:15 pm; Ballroom 1-2 **Session 9--Oral Abstracts**  
Advances in Hepatitis Therapy

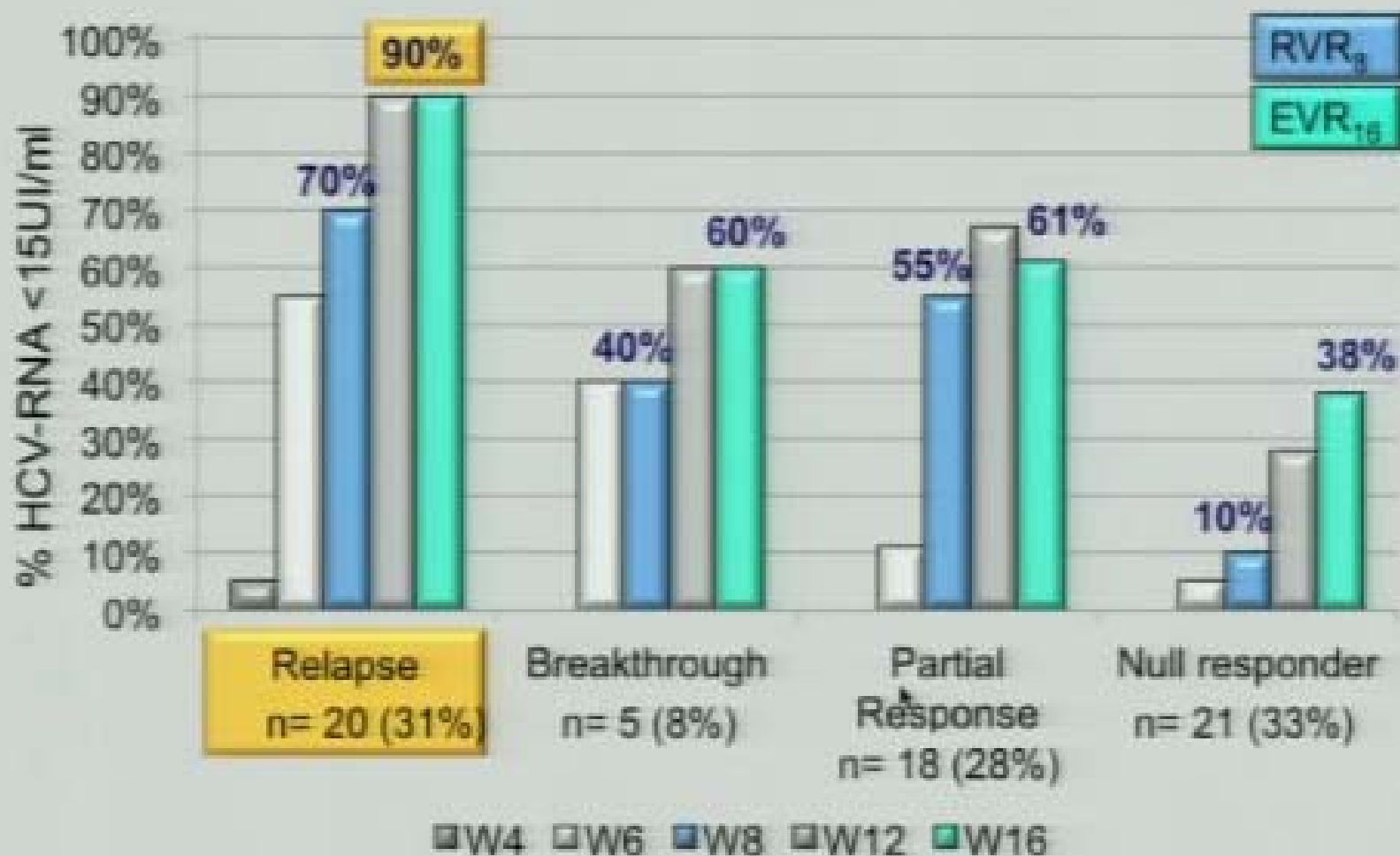
• Patients (%) with HCV-RNA < 15UI/ mL

RVR<sub>8</sub>

EVR<sub>16</sub>



- According to previous response to peg-IFN/RBV



• According to Fibrosis score

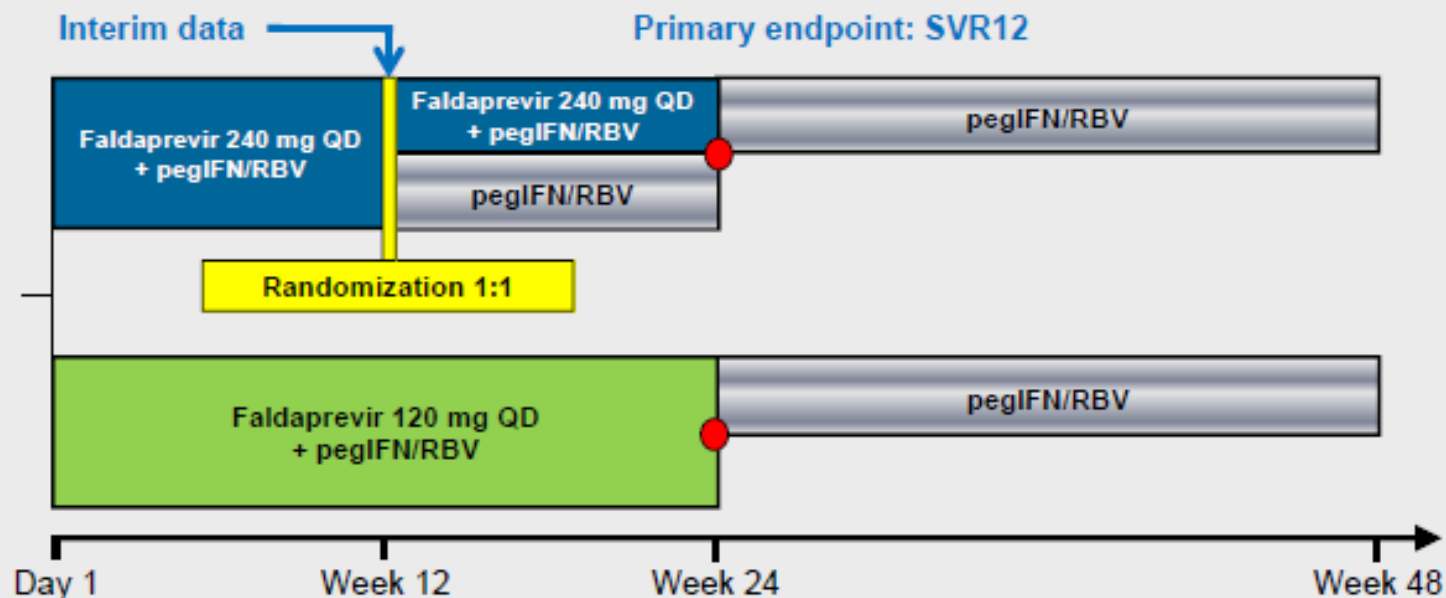
RVR<sub>3</sub>

EVR<sub>16</sub>



# STARTVerso 4: Study design (1)

Phase III open-label, sponsor-blinded study in treatment-naïve and relapser patients with chronic HCV GT-1 and HIV infection

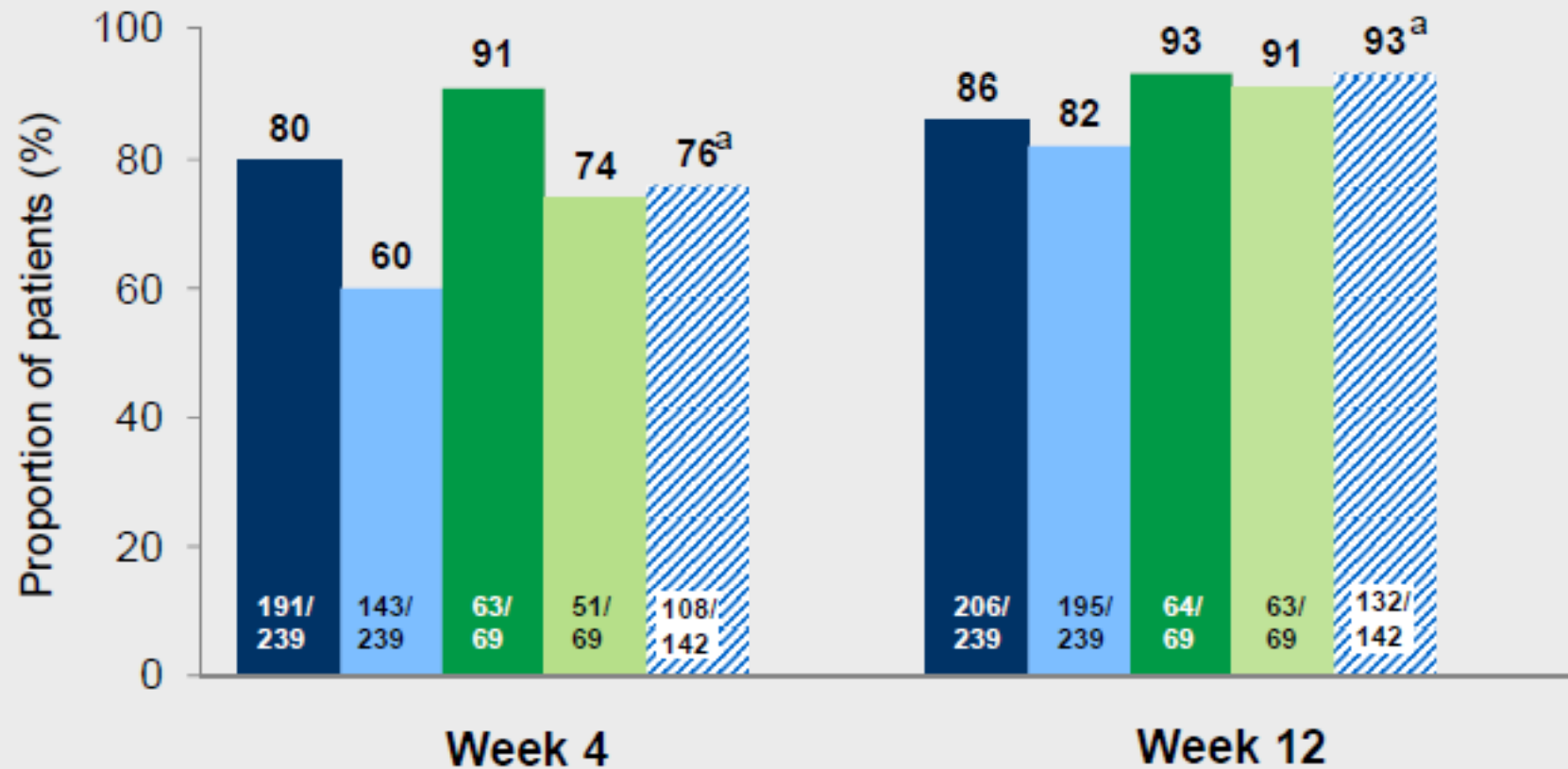


- Patients with HCV RNA below LLoQ, at Week 4, and HCV RNA below LLoQ target not detected at Week 8 (=ETS) will be re-randomized 1:1 at week 24 to stop treatment or continue pegIFN/RBV through week 48
- Patients who did not achieve ETS will continue pegIFN/RBV through week 48

LLoQ, lower limit of quantification <25 IU/mL HCV RNA; pegIFN: pegylated interferon alfa-2a 180 µg once weekly; QD, once daily; SVR, sustained virologic response at 12 weeks after end of treatment; ETS, early treatment success  
RBV: ribavirin 1000 or 1200 mg daily dose for body weight <75 kg or ≥75 kg, respectively

# Early virologic response in HIV/HCV co-infected patients: comparison with HCV mono-infected patients

■ Treatment-naïve <LLOQ    
 ■ Treatment-naïve <LLOQ TND    
 Mono-infected patients, SILEN-C1 study:  
■ Relapser <LLOQ    
 ■ Relapser <LLOQ TND    
▨ Treatment-naïve <LLOQ TND



<sup>a</sup>SILEN-C1 study arm of 240mg QD FDV plus pegIFN/RBV in HCV GT1 treatment-naïve monoinfected patients without cirrhosis; data on file

# **Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in patients co-infected with chronic genotype-1 HCV and HIV-1: Week-24 interim analysis of the TMC435-C212 study**

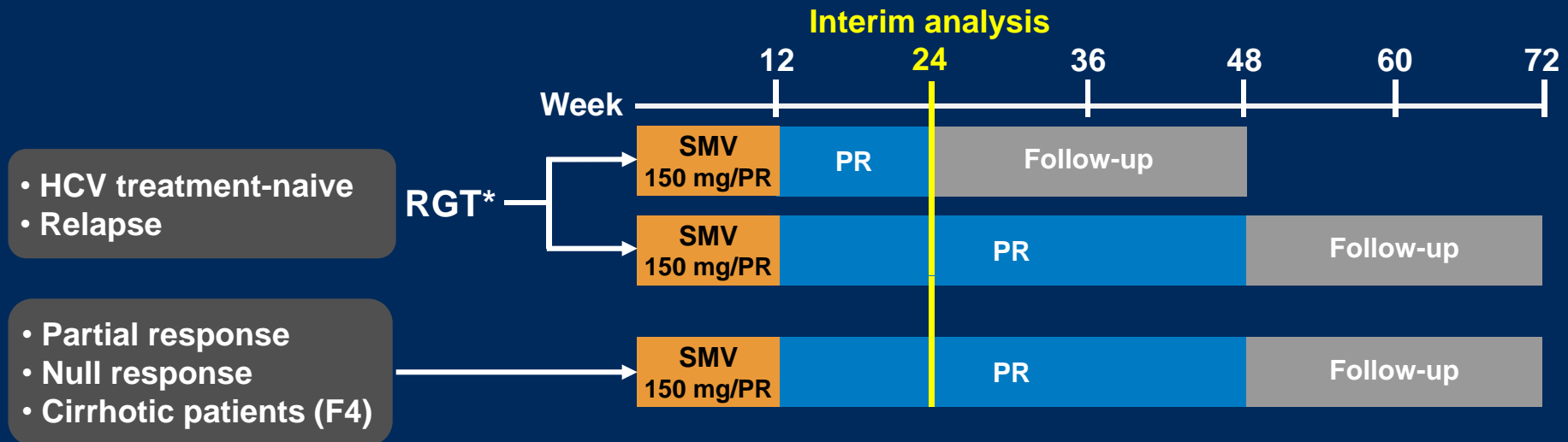
---

Douglas Dieterich<sup>1</sup>, Jürgen Kurt Rockstroh<sup>2</sup>, Chloe Orkin<sup>3</sup>, Felix Gutierrez<sup>4</sup>,  
Marina B Klein<sup>5</sup>, Jacques Reynes<sup>6</sup>, Wolfgang Jessner<sup>7</sup>, Oliver Lenz<sup>7</sup>,  
Monica Peeters<sup>7</sup>, Maria Beumont-Mauviel<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of  
Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany; <sup>3</sup>Royal London Hospital,  
London, UK; <sup>4</sup>Hospital General de Elche and UMH, Alicante, Spain; <sup>5</sup>MUHC  
Montreal Chest Institute, Montreal, Canada; <sup>6</sup>Hôpital Gui De Chauliac,  
Montpellier, France; <sup>7</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium



# C212 study design



- **Primary endpoint: SVR12, safety, and tolerability**
- **Secondary endpoints: virologic response at other time points, on-treatment failure, and relapse rates**
- **Interim analysis:**
  - All patients included in the analysis had completed 24 weeks of treatment or had discontinued prior to that point
  - No. of patients: Week 24: N=100  
Week 28: N=71  
Week 36: N=27

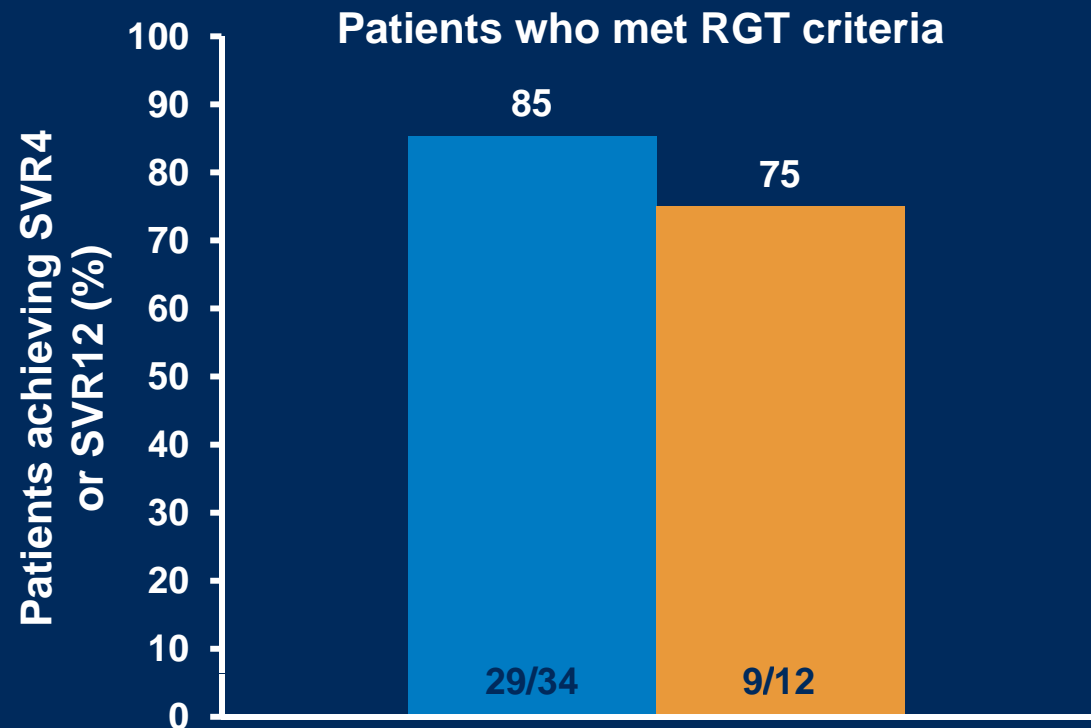
PR, pegIFN- $\alpha$ 2a + ribavirin; SMV, simeprevir

\*Response-guided therapy criteria: HCV RNA <25 IU/mL (detectable or undetectable) at Week 4 and undetectable at Week 12

# SVR4 and SVR12 rates in RGT-eligible patients treated with SMV/PR

■ SVR4 ■ SVR12

52/59 (88.1%)  
met RGT  
criteria and  
ended  
treatment at  
Week 24\*



PR, pegIFN- $\alpha$ 2a + ribavirin;  
SMV, simeprevir

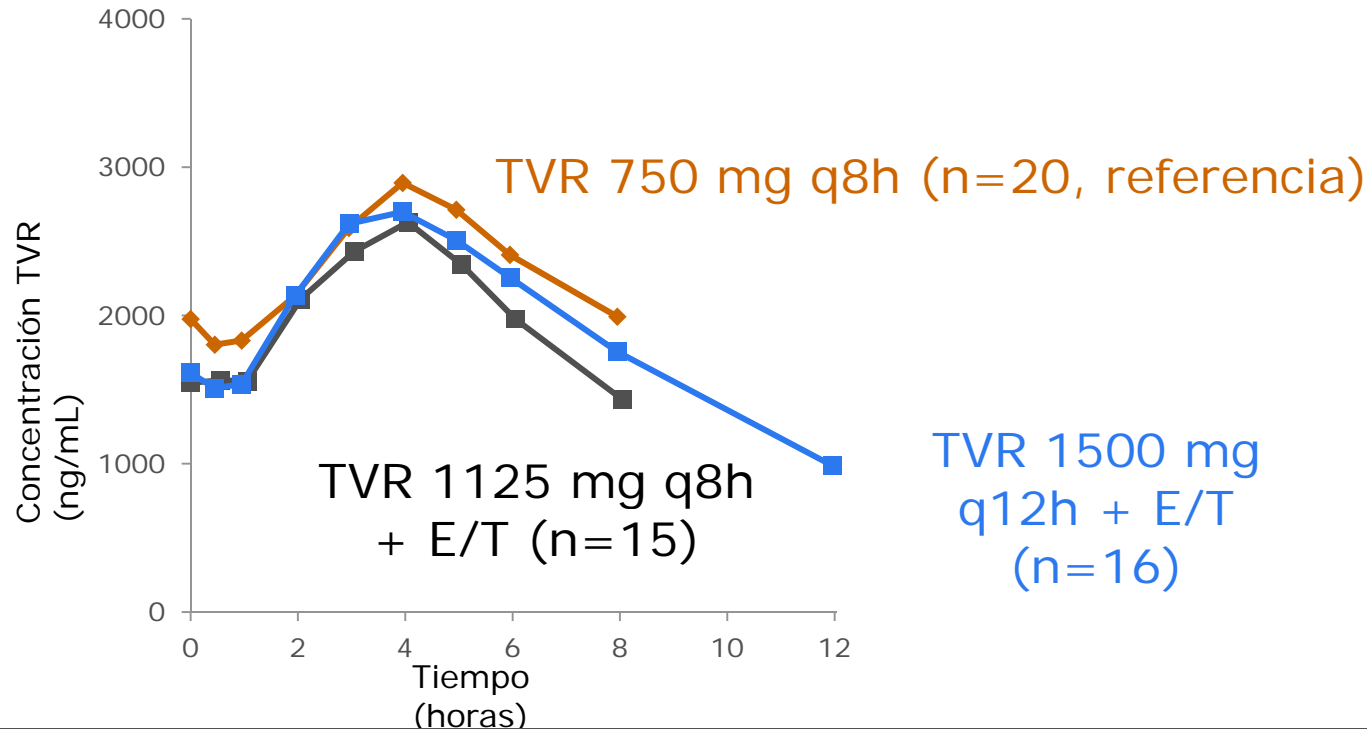
\*Eligible patients were non-cirrhotic treatment-naive and non-cirrhotic relapsers

---

# **INTERACCIONES PK NUEVOS ANTIVIRALES VHC Y ANTIRRETROVIRALES**

**Basado en estudios en voluntarios sanos**

# Media de perfiles PK TVR y estadística

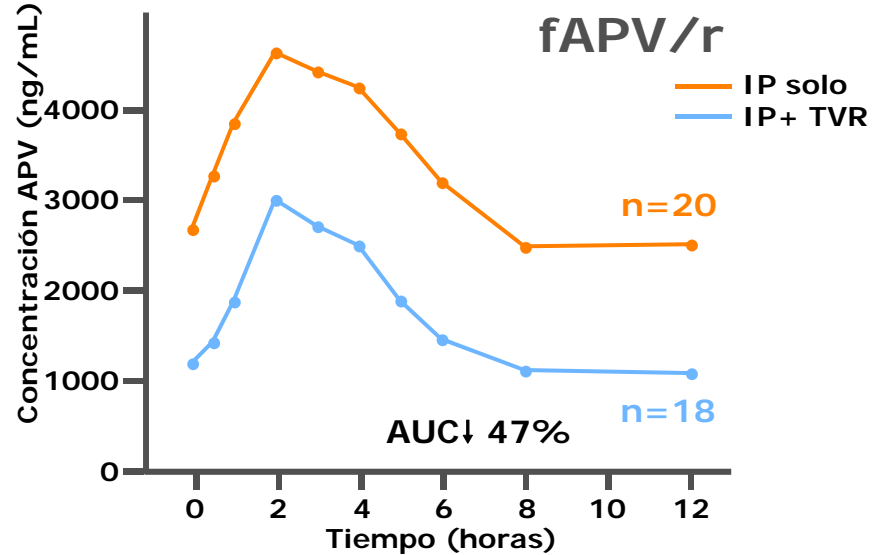
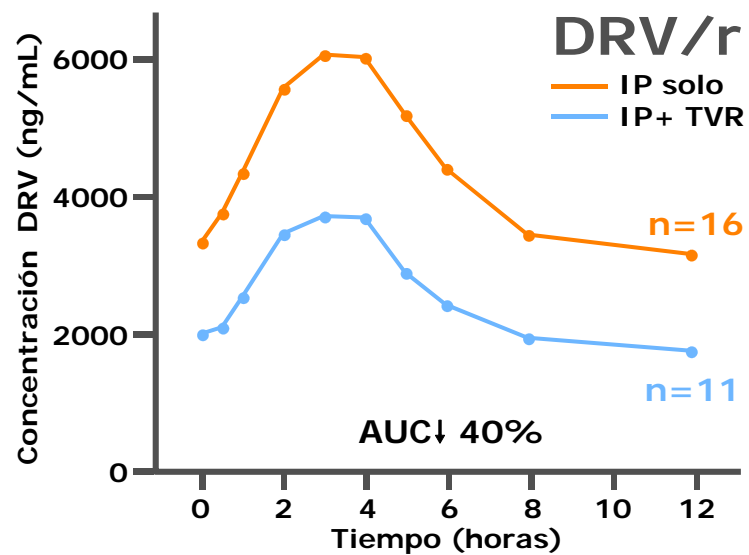
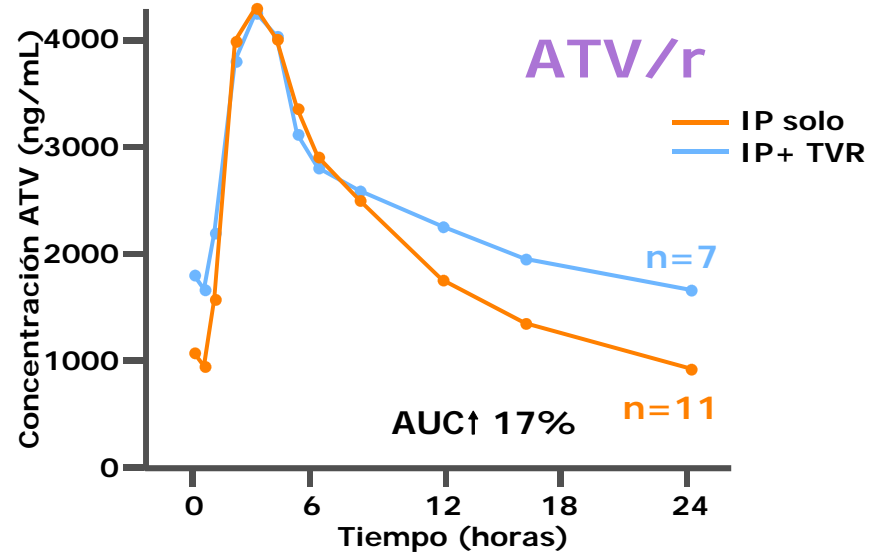
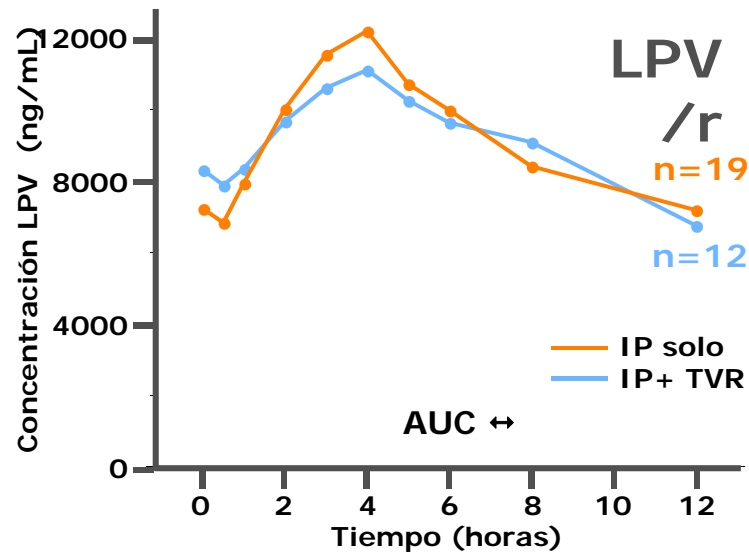


## Efecto de EFV/TDF en TVR

Dosis TVR	$C_{min}$	$C_{max}$	$AUC_{8h}$
1125 mg q8h	0.75 (0.66–0.86)	0.86 (0.76–0.97)	0.82 (0.73–0.92)
1500 mg q12h	0.52 (0.42–0.64)	0.97 (0.88–1.06)	0.80 (0.73–0.88)*

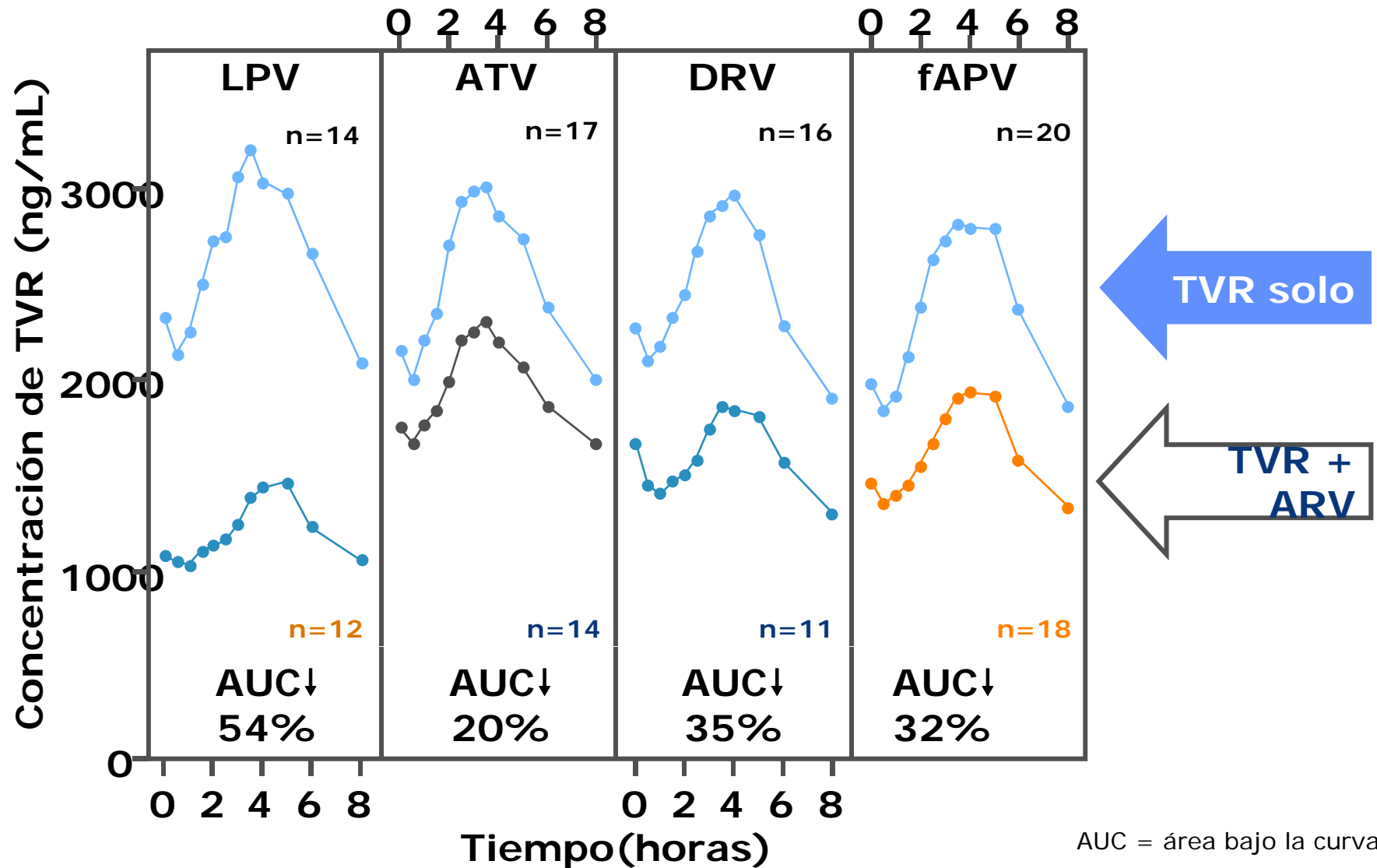
\* Media de la concentración plasmática en estado estacionario ( $C_{SS_{average}}$ )

# Media de los perfiles de los IP del VIH

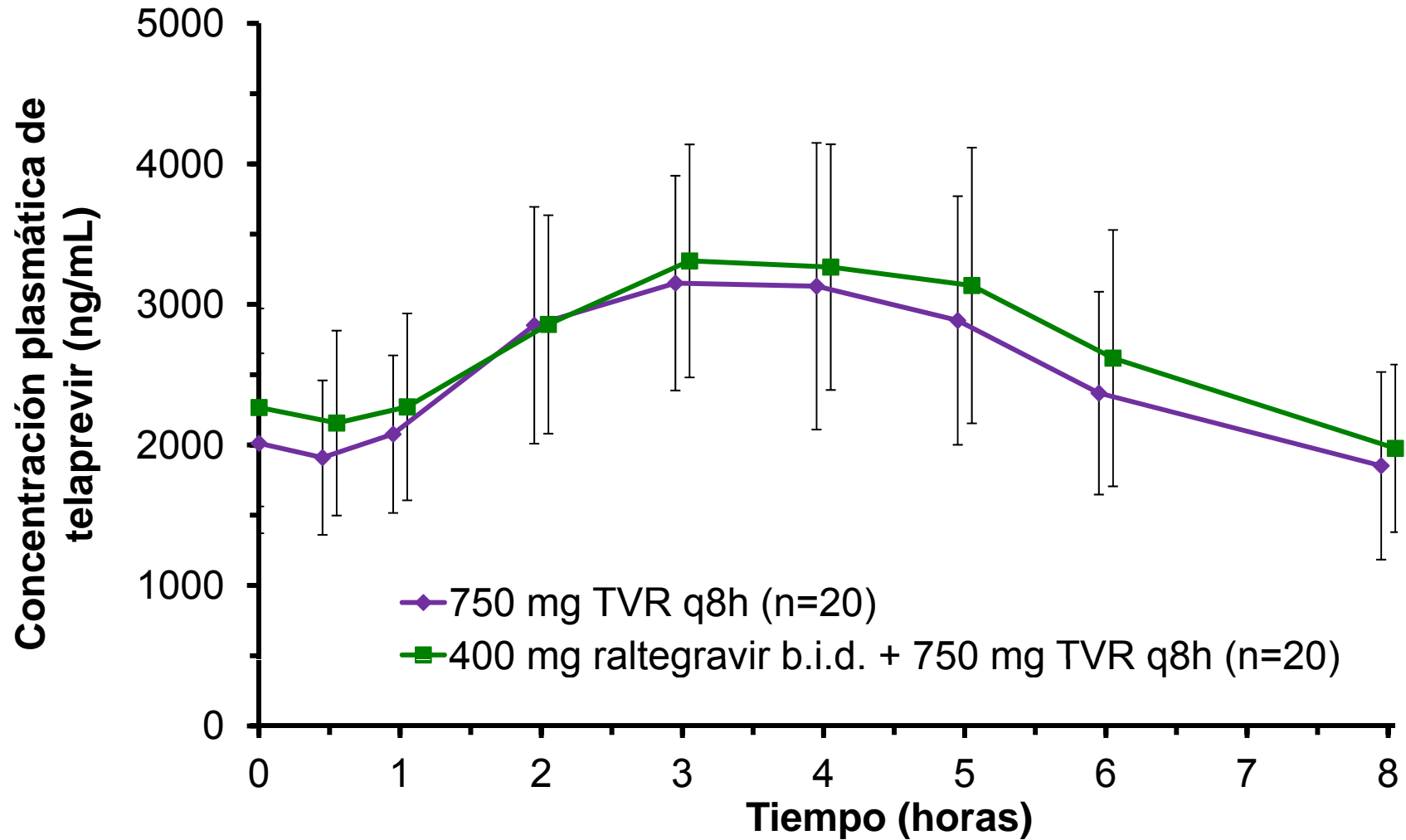


APV = amprenavir

# Media de los perfiles PK de TVR



# Ultimos estudios de interacciones con ARVs: Telaprevir-Raltegravir



# ENSAYOS CLÍNICOS DE INTERACCIONES ENTRE TELAPREVIR Y ARVs

Antirretrovirales	Recomendación
<b>Estudios finalizados</b>	
Tenofovir (TDF)	No se requieren ajustes de dosis. Se recomienda aumentar la supervisión clínica y analítica
Efavirenz (EFV)	Requiere ajuste de dosis de TVR Se debe utilizar telaprevir 1.125 mg (3 comprimidos) cada 8 horas
Etravirina y Rilpivirina	No se requieren ajustes de dosis.
Atazanavir/r (ATV/r)	No se requieren ajustes de dosis. Se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia
Raltegravir (RAL)	No se requieren ajustes de dosis.
Fosamprenavir/r (FPV/r) Lopinavir/r (LPV/r)	No se recomiendan
<b>Estudios en marcha</b>	
Darunavir	Estudios en marcha

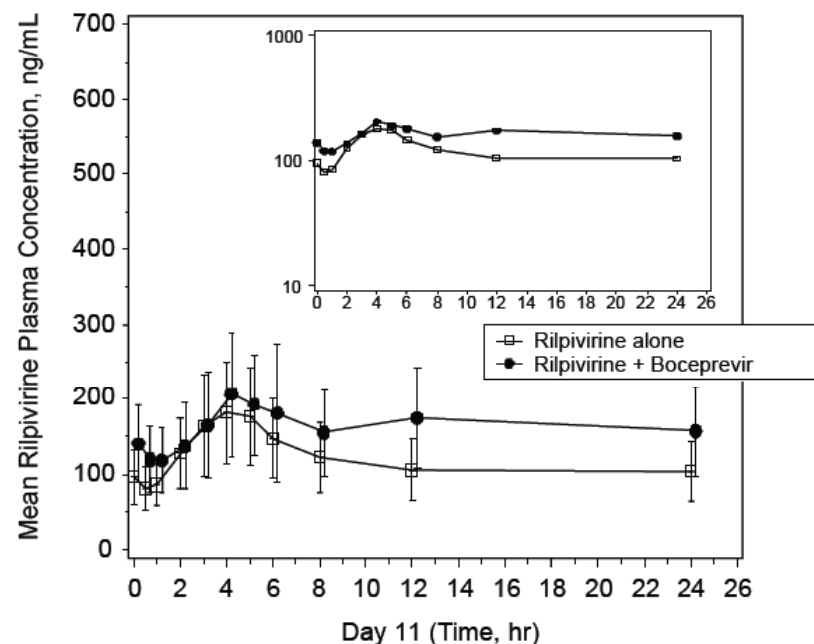


## Boceprevir en la coinfección VHC/VIH: interacciones farmacológicas con IPs

Antirretroviral	Estudio DDI	Hallazgos	Recomendación en ficha técnica
<b>Lopinavir PN08384</b>	Sí	<43% Cmin Lop <33-44% AUC Lop <25-36% Cmax Lop <45% AUC Boc	?
<b>Atazanavir PN08384</b>	Si	<49% Cmin ATZ <33-44% AUC ATZ <25-36% Cmax ATZ < NS AUC Boc	?
<b>Darunavir PN08384</b>	Si	<59% Cmin DRV <33-44% AUC DRV <25-36% Cmax DRV <32% AUC Boc	?
<b>Fosamprenavir</b>	No	Probablemente similar a darunavir	?

DDI: estudio de interacciones farmacológicas

## Arithmetic mean (SD) plasma concentration-time profiles (linear and semi-log scales) of rilpivirine following the administration of rilpivirine alone and rilpivirine with boceprevir



Data points for Rilpivirine + Boceprevir are shifted on the x-axis for ease of reading.

## Pharmacokinetics of Rilpivirine Following Administration of Multiple Doses of Rilpivirine Administered Alone and in Combination With Boceprevir

Pharmacokinetic Parameter	Rilpivirine Alone			Rilpivirine + Boceprevir			Rilpivirine + Boceprevir/ Pseudo Within Subject %CV <sup>†</sup>		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC <sub>0-last</sub> <sup>‡</sup> (ng·hr/mL)	20	2636	(2198, 3162)	20	3659	(2994, 4473)	1.39	(1.27, 1.52)	16.0
C <sub>24hr</sub> <sup>‡</sup> (ng/mL)	20	96.3	(80.0, 116.0)	20	145.4	(118.6, 178.1)	1.51	(1.36, 1.68)	18.8
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (ng/mL)	20	177	(144, 219)	20	205	(165, 254)	1.15	(1.04, 1.28)	18.4
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	20	4.0	(3.0, 5.0)	20	5.0	(4.0, 12.0)			

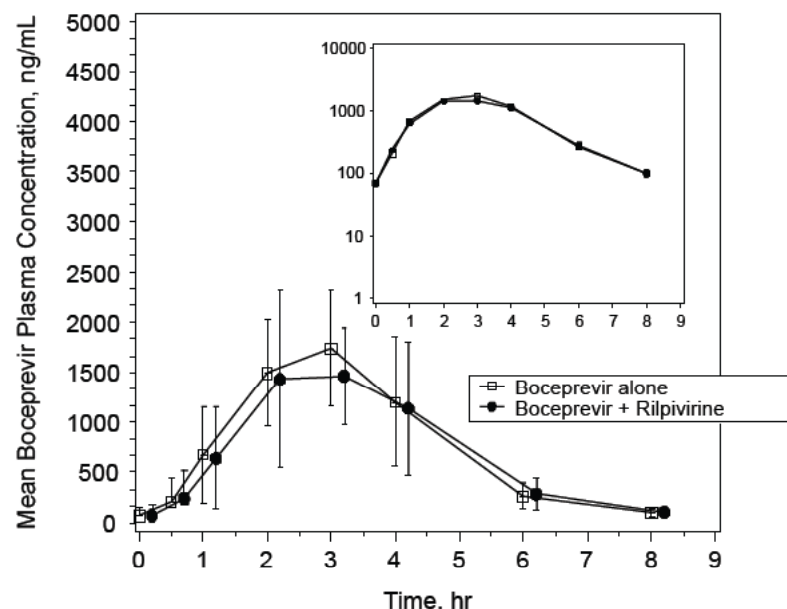
<sup>†</sup>Pseudo Within-Subject %CV =  $100 \cdot \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2}$ , where  $\sigma_A^2$  and  $\sigma_B^2$  are the estimated variances on the log-scale for the two treatment groups and  $\sigma_{AB}$  is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.

<sup>‡</sup>Back-transformed least-squares means and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.

<sup>§</sup>Median (Min, Max) reported for t<sub>max</sub>.

GM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval

## Arithmetic mean (SD) plasma concentration-time profiles (linear and semi-log scales) of boceprevir following the administration of boceprevir alone and rilpivirine with boceprevir



Data points for + Boceprevir + Rilpivirine are shifted on the x-axis for ease of reading.

## Pharmacokinetics of Boceprevir Following Administration of Multiple Doses of Boceprevir Alone and in Combination with Multiple Doses of Rilpivirine

Pharmacokinetic Parameters	Boceprevir Alone			Rilpivirine + Boceprevir			Rilpivirine + Boceprevir/ Boceprevir Alone		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV <sup>†</sup>
AUC <sub>0-last</sub> <sup>‡</sup> (ng•hr/mL)	20	5872	(5285, 6524)	20	5511	(5040, 6027)	0.94	(0.88, 1.00)	10.9
C <sub>8hr</sub> <sup>‡</sup> (ng/mL)	20	88.7	(71.7, 109.6)	20	92.0	(74.2, 114.2)	1.04	(0.93, 1.16)	20.5
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (ng/mL)	20	1940	(1741, 2162)	20	1897	(1669, 2155)	0.98	(0.89, 1.08)	17.2
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	20	3.0	(1.0, 4.0)	20	3.0	(2.0, 4.0)			

<sup>††</sup>pseudo Within-Subject %CV = 100\* $\sqrt{[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]}$ , where  $\sigma_A^2$  and  $\sigma_B^2$  are the estimated variances on the log-scale for the two treatment groups and  $\sigma_{AB}$  is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.

<sup>‡</sup>Back-transformed least-squares means and confidence interval from the linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.

<sup>§</sup>Median (Min, Max) reported for t<sub>max</sub>.

GM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval

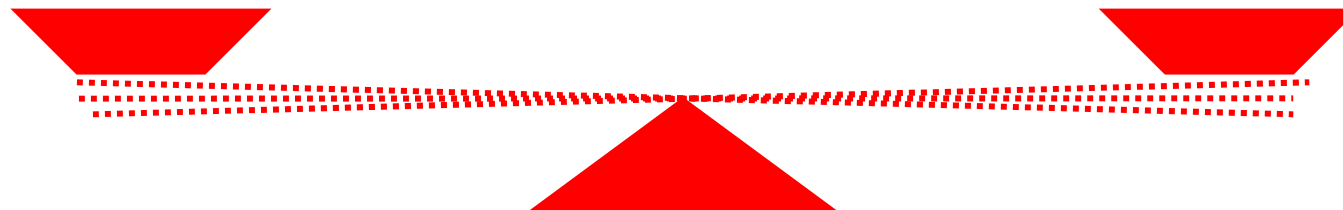
# Tratamiento de la hepatitis C en el coinfectado naïve con genotipo 1: ¿Diferir o tratar ya?

## Tratamiento inmediato

- La progresión de la fibrosis hepática está acelerada en el coinfectado, incluso con TAR.
- La RVS cambia dramáticamente la historia natural de la hepatopatía por VHC del coinfectado.
- La RVS podría aportar beneficios sobre la evolución de enfermedades no hepáticas.

## Diferir y monitorizar fibrosis

- Coste del tratamiento masivo difícil de asumir.
- Elevado número de efectos adversos e interacciones.
- Necesidad de Peg-IFN y RBV.
- Posibilidad de tratamientos más cortos, con menos efectos adversos e interacciones y libres de interferón a medio plazo.
- Posibilidad de tratamientos más baratos a más largo plazo.



# Criterios de la AEMPS para uso de los IPs del VHC en coinfectados por genotipo 1 naïve: Marzo 2012\*

- Opción prioritaria: Ensayo clínico.
- Fibrosis F3-F4 o RH >9.5 Kpa o manifestaciones extrahepáticas graves.
- Child A.
- Hb >11 g/dL en mujeres y >12 g/dL en hombres.
- CD4 >100/ml o >12%\*.
- CV de VIH <1000 copias/mL\*.
- TAR con fármacos compatibles con el antiviral directo de VHC propuesto

\*En pacientes que requieran TAR.