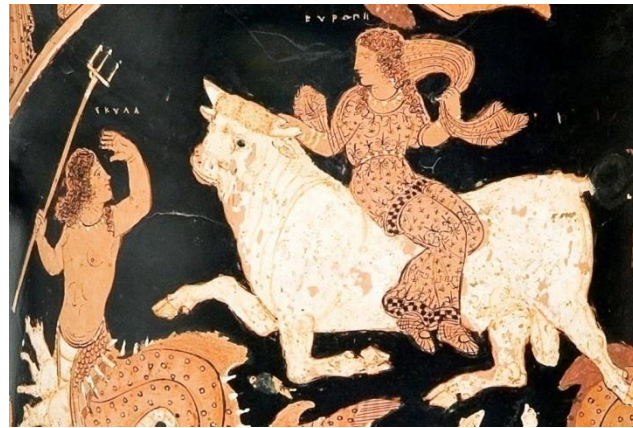




**L'infettivologia del 3° millennio:  
AIDS ed altro  
VI Convegno Nazionale**



# Boceprevir e Telaprevir nella co-infezione HIV-HCV



Pietro Filippini

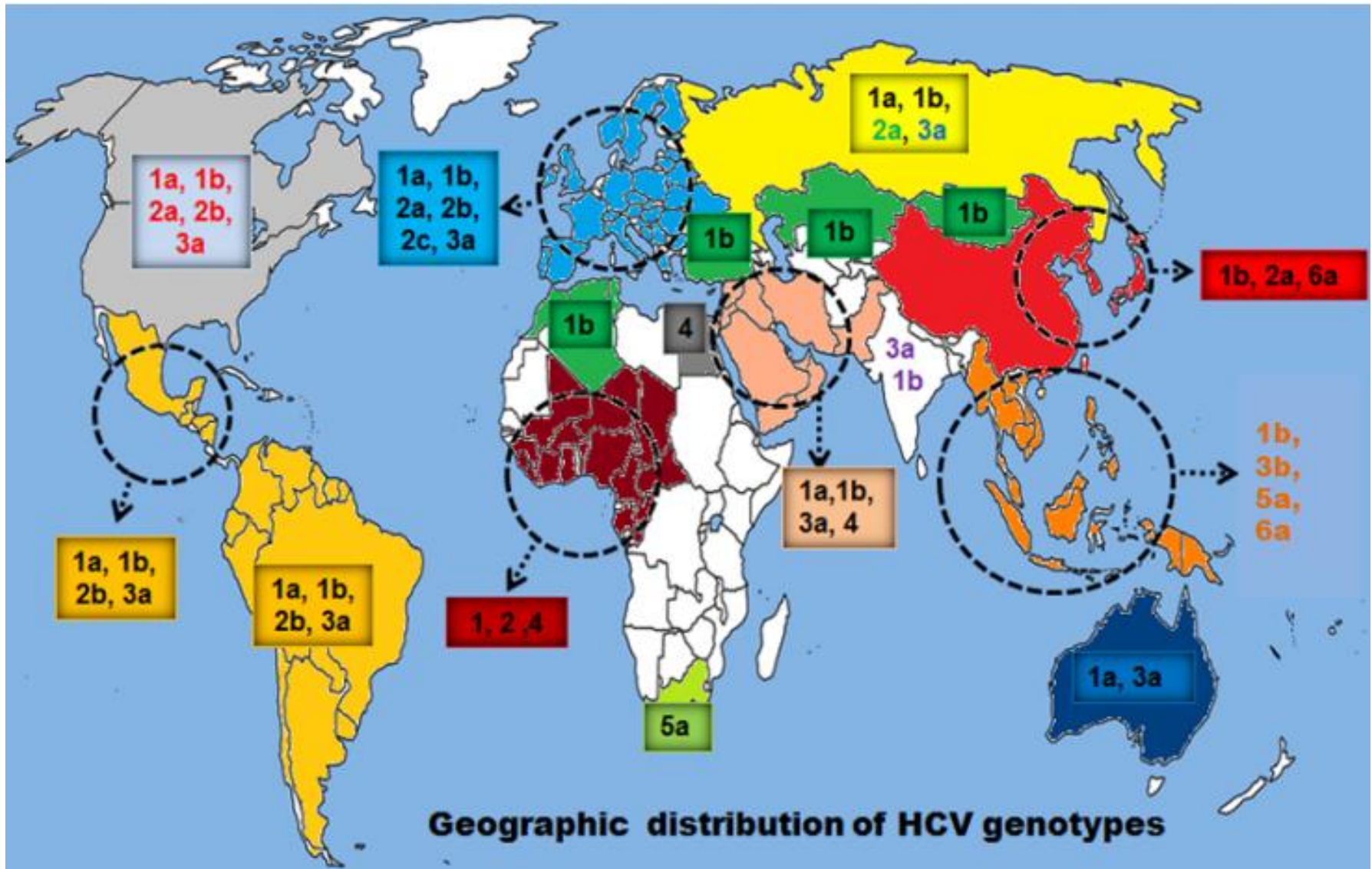


*Centro Congressi Hotel Ariston  
Paestum (SA)*

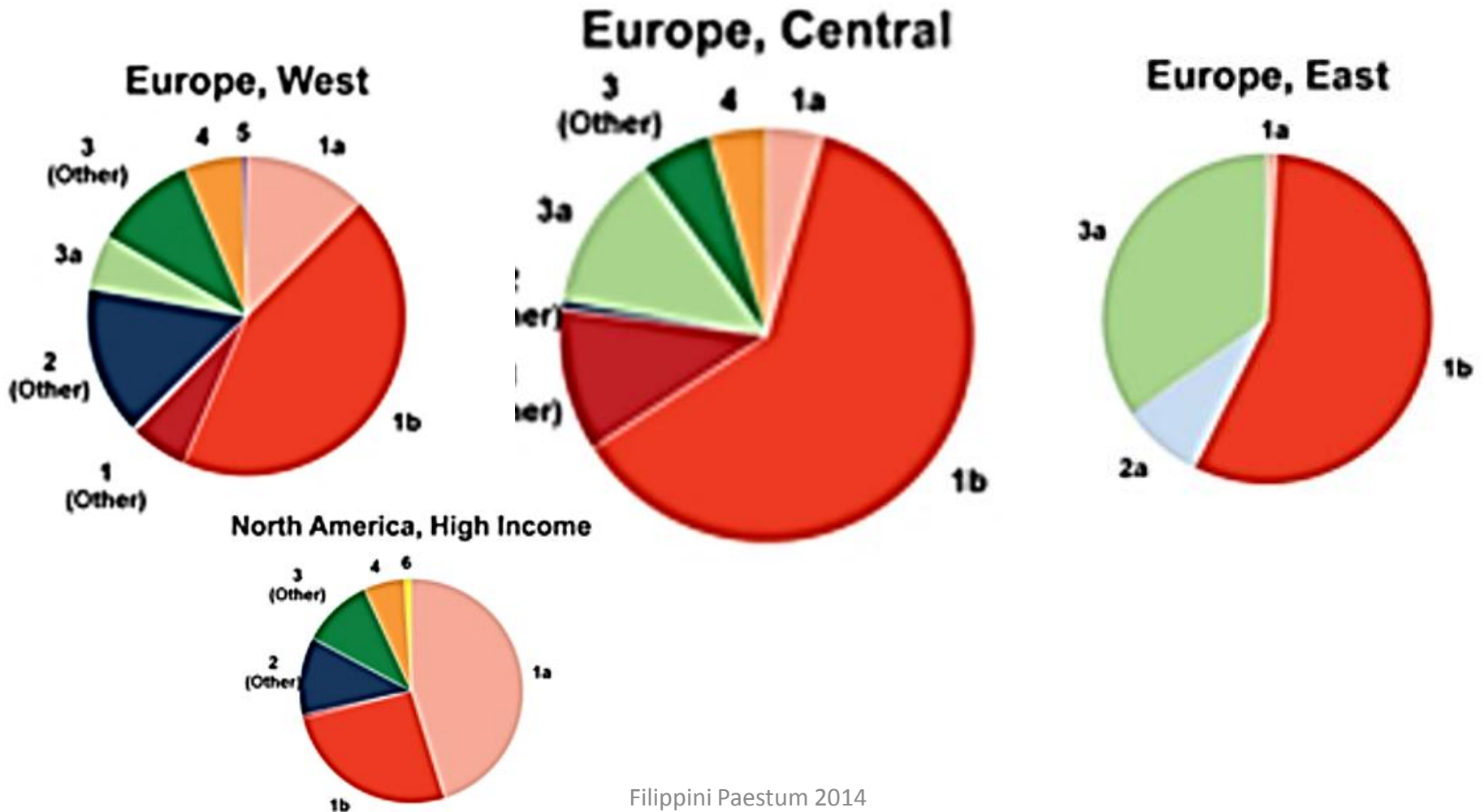
**Giovedì 15 maggio**

Ore 12.00 SALA SATURNO	<p><b>“La terapia delle epatiti virali croniche - II”</b></p> <p>Presidente: G. Sturniolo</p> <p>Moderatori: M. Persico – P. Amoroso</p>
ore 12.00	<p><b>“Linee-guida italiane ed internazionali per il trattamento dell’epatite C nel monoinfetto: duplice e triplice terapia”</b></p> <p>Relatore: G. Taliani Istituto di Malattie Infettive Università degli Studi “La Sapienza” -Roma</p>
Ore 12.20	<p><b>“Boceprevir e Telaprevir in cirrotici e trapiantati”</b></p> <p>Relatore: B. Cacopardo Istituto di Malattie Infettive Università degli Studi - Catania</p>
Ore 12.40	<p><b>“Boceprevir e Telaprevir nella co-infezione HIV-HCV”</b></p> <p>Relatore: P. Filippini U.O. Malattie Infettive Università degli Studi – SUN - Napoli</p>
Ore 13.00	<p><b>“Progressi nella terapia con DAA: dalla triplice ai regimi IFN-free”</b></p> <p>Relatore: G.B. Gaeta Istituto di Malattie Infettive Seconda Università (SUN) - Napoli</p>
Ore 13.20	Discussione interattiva
ore 13.30	Light Lunch

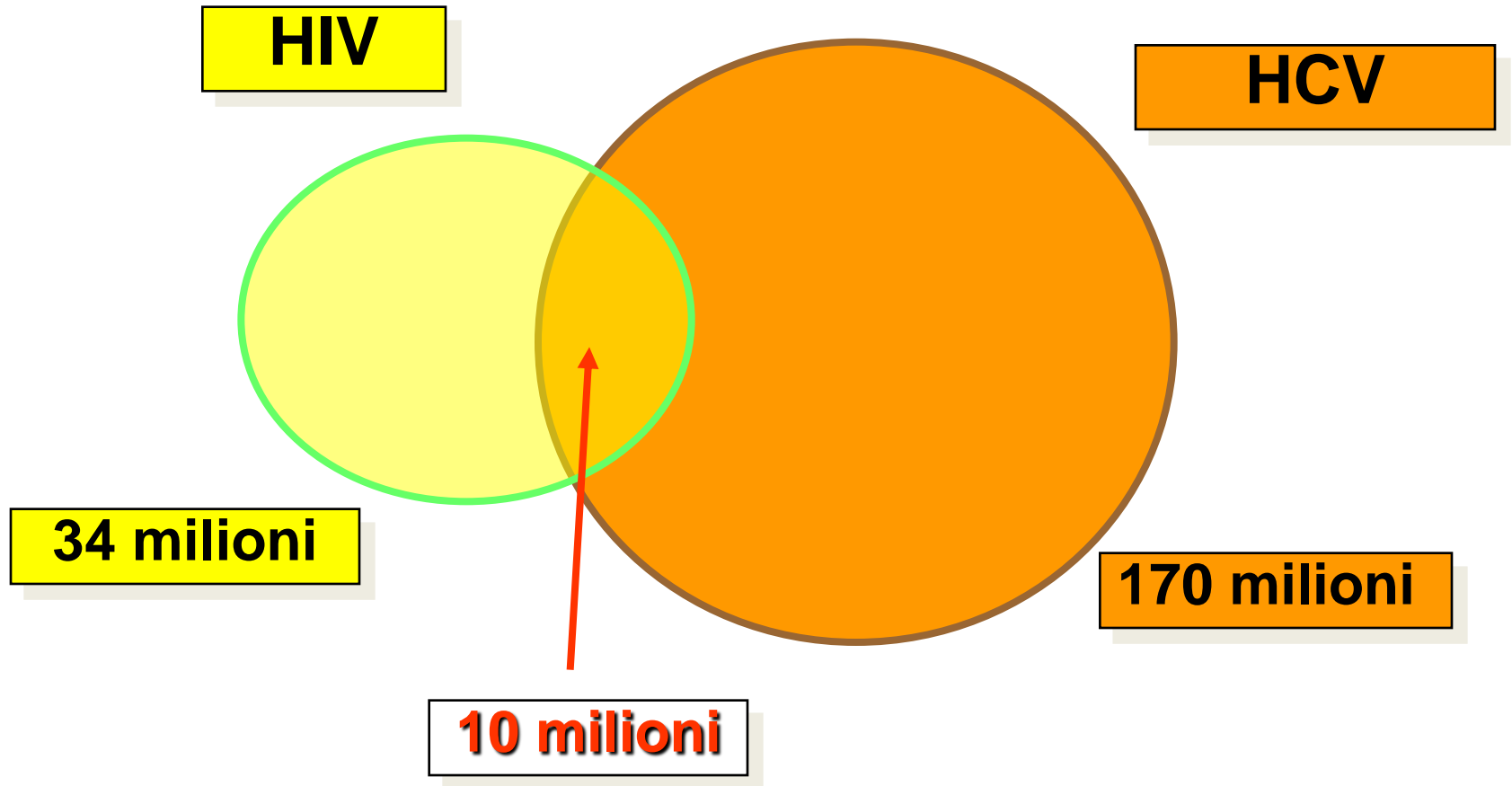
# Distribuzione dei Genotipi di HCV



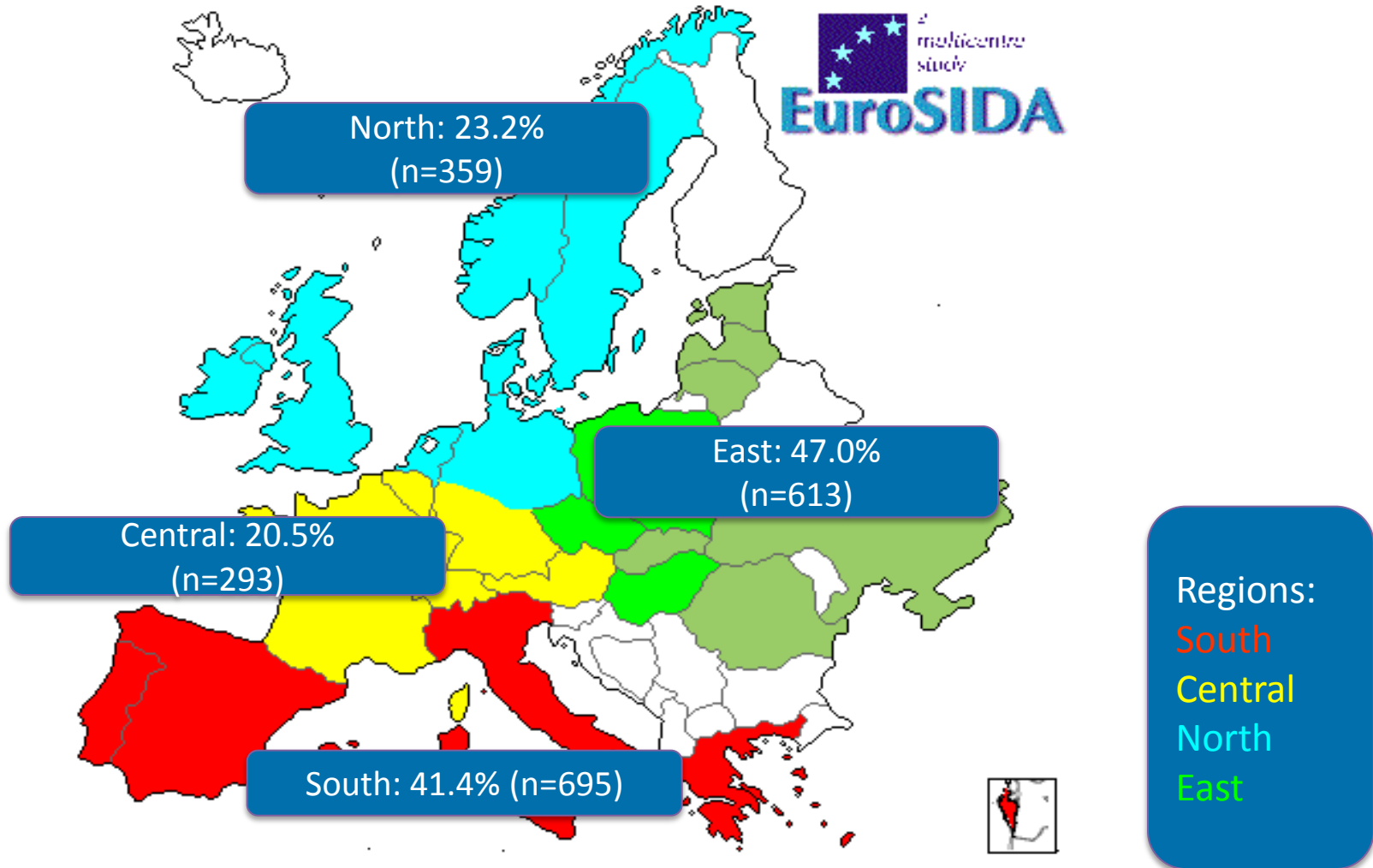
# Distribuzione genotipi HCV



# Overlapping HCV & HIV epidemie nel mondo



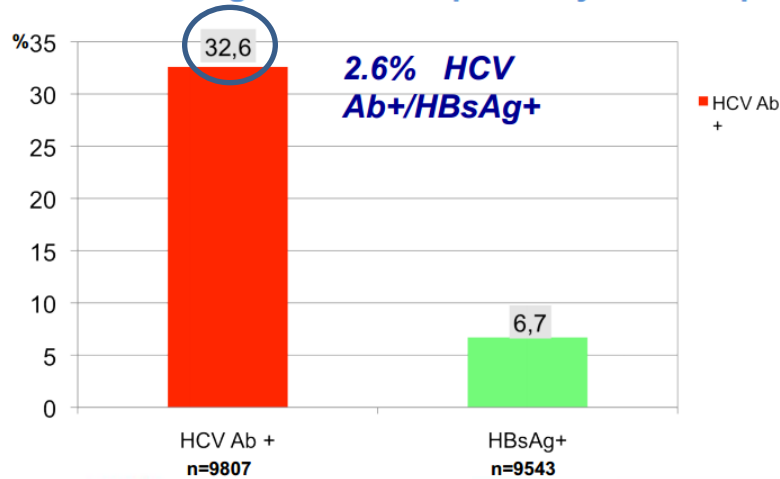
# Prevalence of hepatitis C in the HIV population (1960/5957 patients = 33%)





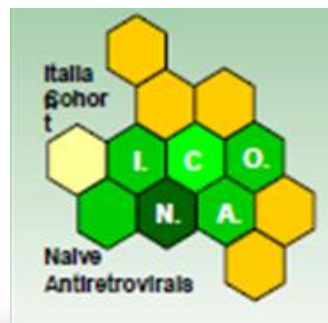
Fondazione Icona  
Italian Cohort of Antiretroviral Naive Patients

### HBsAg and HCV Ab positivity in 10986 patients

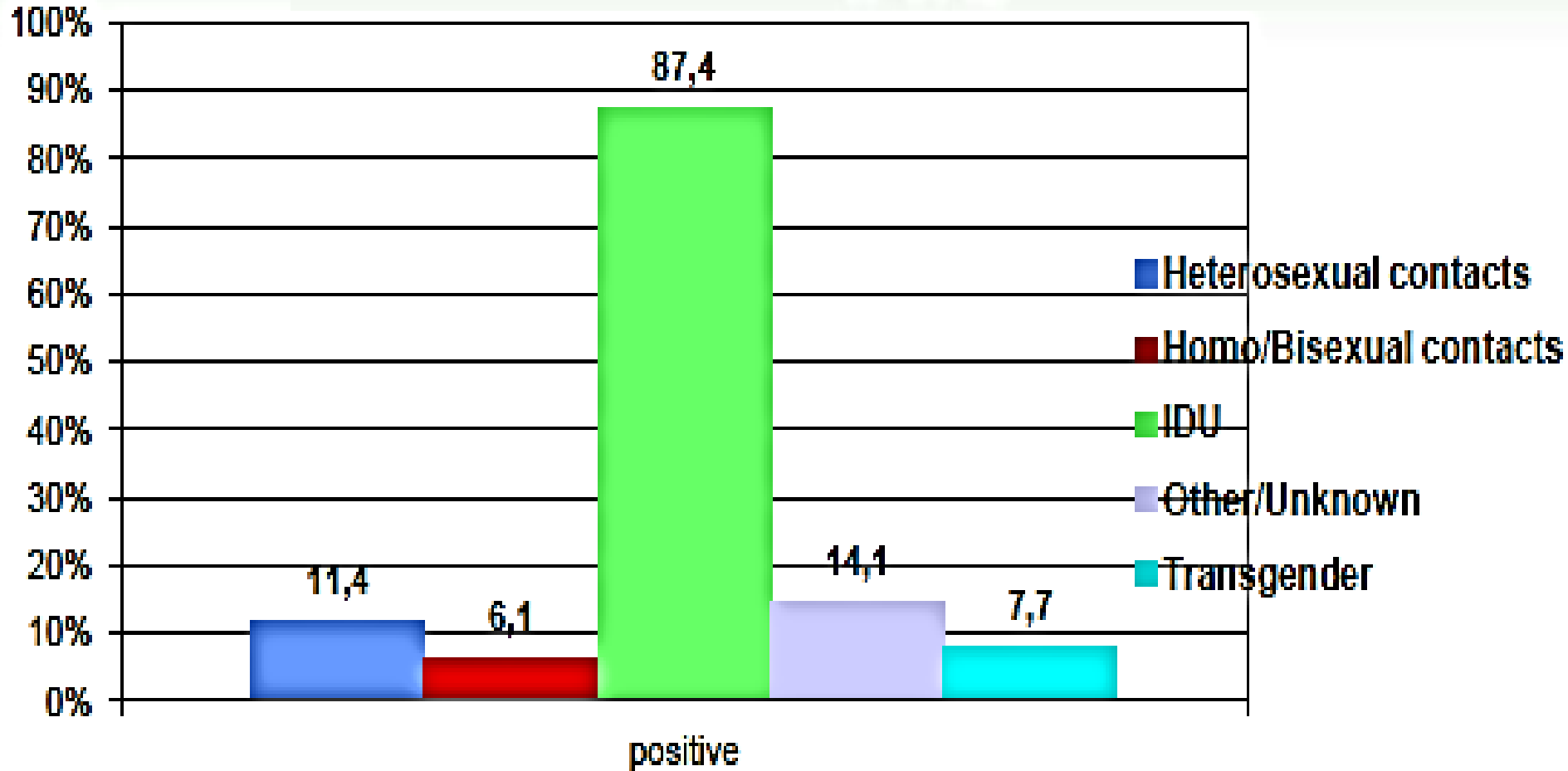


**Coinfetti  
in Italia oggi circa  
50-60 mila pz.  
(32.6 - 40 %)**



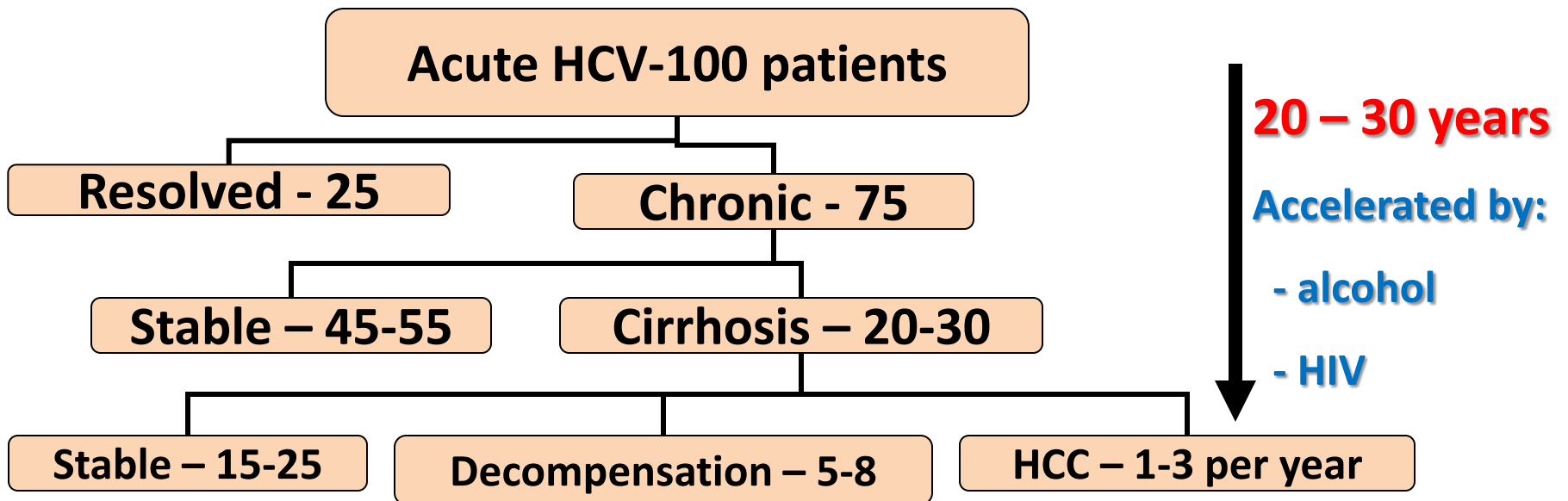


# Mode of HIV transmission according to HCV Ab status N=9712

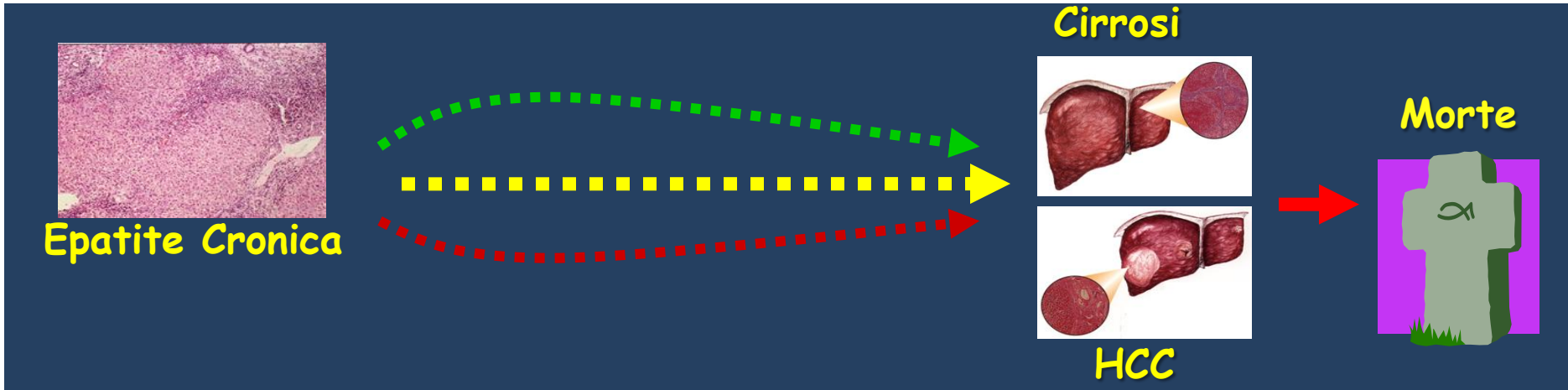
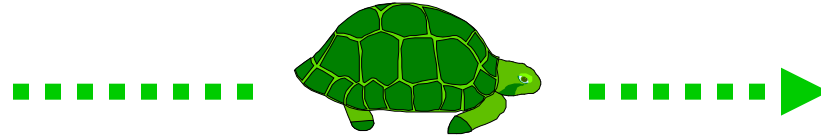




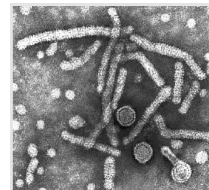
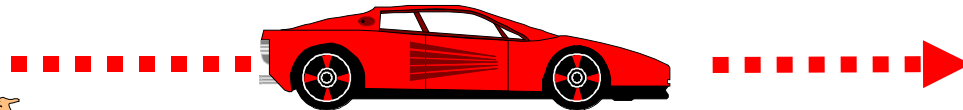
# HCV – Natural History



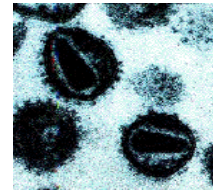
# HCV: Progressione e Cofattori



Fattori dell'ospite  
(sesso, età, razza, fattori genetici,  
obesità, diabete, steatosi)



HBV



HIV-1



Alcool



# Fattori che possono influenzare il decorso della Epatite da HCV

## Virus

Viral load  
HCV genotipo  
*Quasispecies*

## Ospite

Sesso  
Età  
Razza  
Genetica  
Immuno risposta  
Durata Infezione

## Ambiente

Alcool o droga  
HBV coinfezione  
**HIV coinfezione**  
Obesità  
Steatosi  
Ferro

# I due Virus nella Coinfezione

---

**HCV → HIV**

- *L'infezione da HCV probabilmente peggiora il decorso della malattia da HIV e rallenta l'azione della HAART*

**HIV → HCV**

- **Aumento del tasso di cronicità (90-95% dei soggetti HIV+)**
  - **Aumento del tasso di evoluzione dell'epatite cronica verso la cirrosi in particolare con bassa conta CD4**
  - **Aumento del tasso di scompenso della cirrosi epatica**  
**Aumento della mortalità nella cirrosi scompensata e HCC**
  - *L'infezione da HIV accelera la progressione della malattia da HCV*
- 

Gail V Matthews and Gregory J Dore - HIV and hepatitis C coinfection – Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008;23:1000-1008

Graham CS, Baden LR, Yu E et al - Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis - Clinical Infectious Diseases, 2001;33:562-569.

Benhamou Y, Bochet M et al - Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group – Hepatology, 1999;30(4):1054–8.

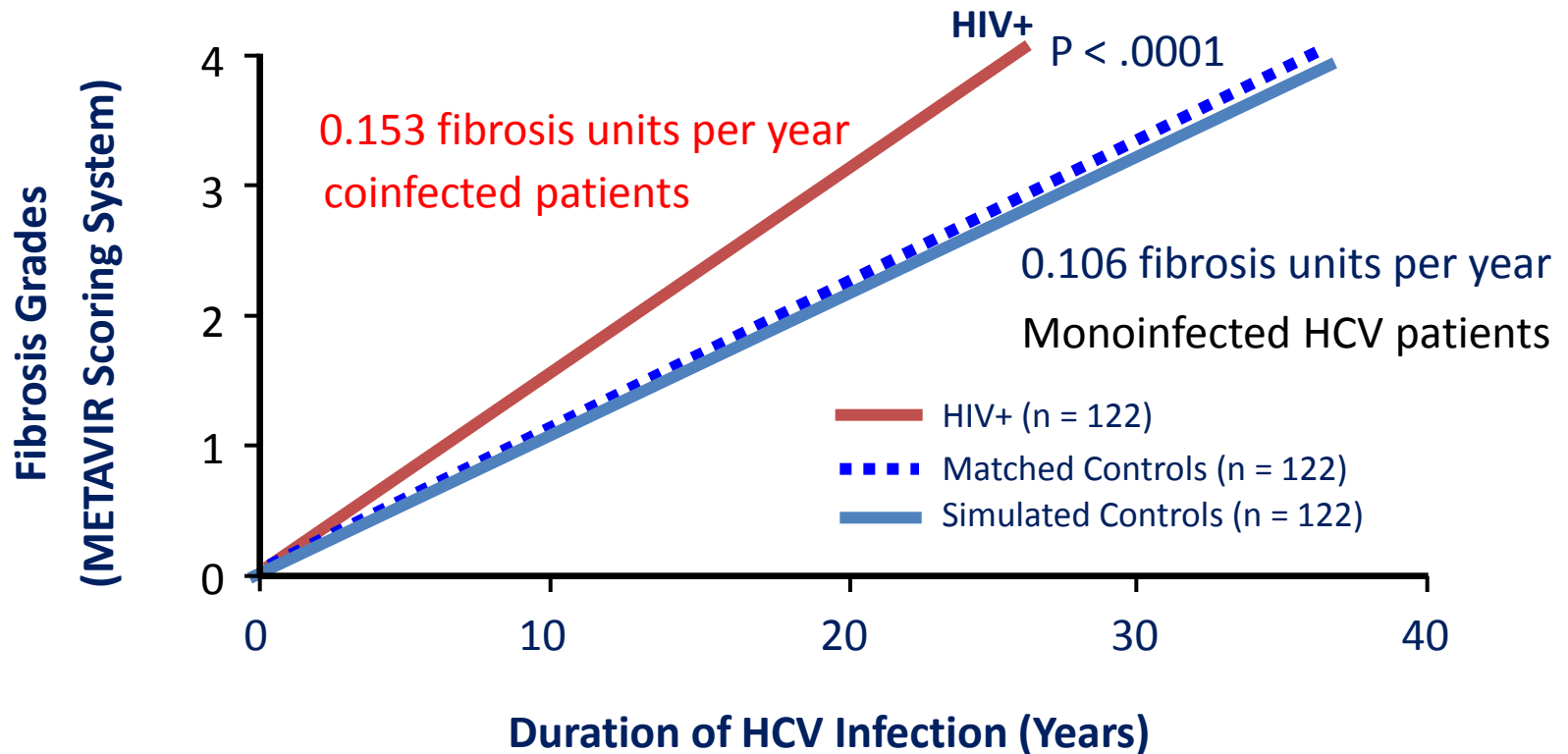
Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C et al - Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients – Gut, 2003;52:1035–

J.E. Arends, C.A.B. Boucher, A.I.M. Hoepelman - Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: where do we stand? - Te Netherlands journal of medicine, 2005 May;63(5):156–

I. S. Sulkowski<sup>1</sup> and Y. Benhamou - Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients – Journal of Viral Hepatitis, 2007;14:371-86

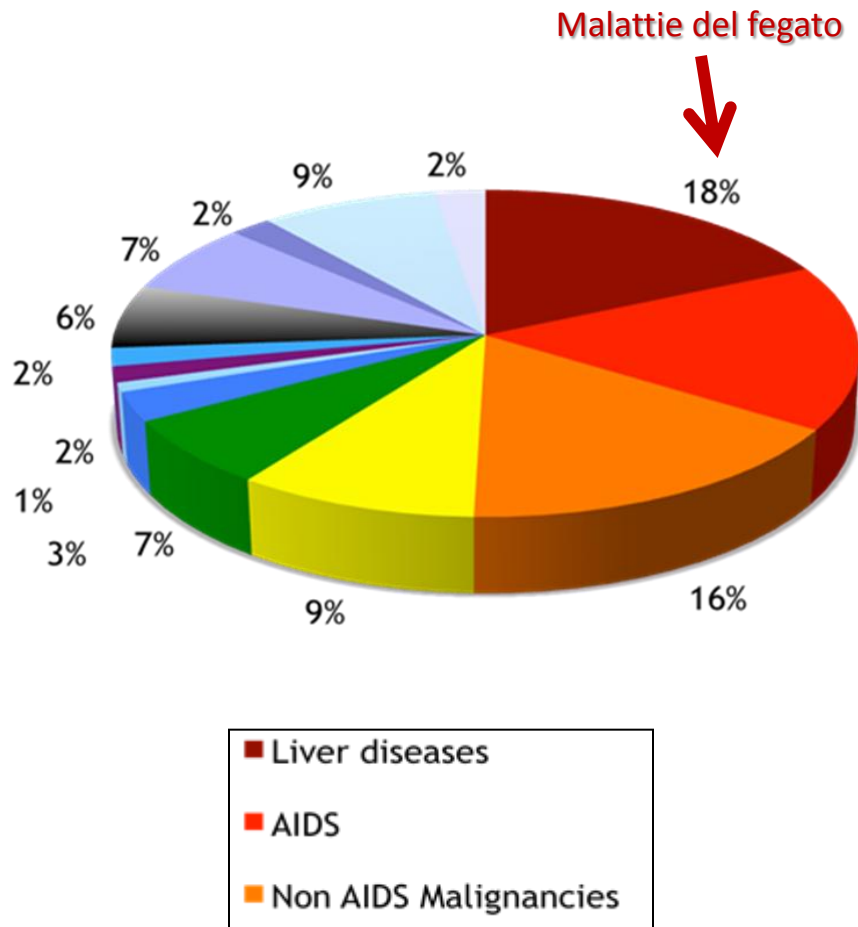
# Impact of HIV on HCV Fibrosis Progression Rates

HIV seropositivity accelerated HCV-related liver fibrosis progression



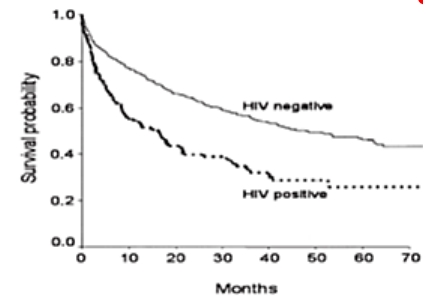
The median fibrosis progression rate **in coinfecting patients was significantly higher (0.153 fibrosis units per year) than in the monoinfected HCV patients (0.106 fibrosis units per year)**

## Causes of death in the Swiss HIV Cohort study 2005-09



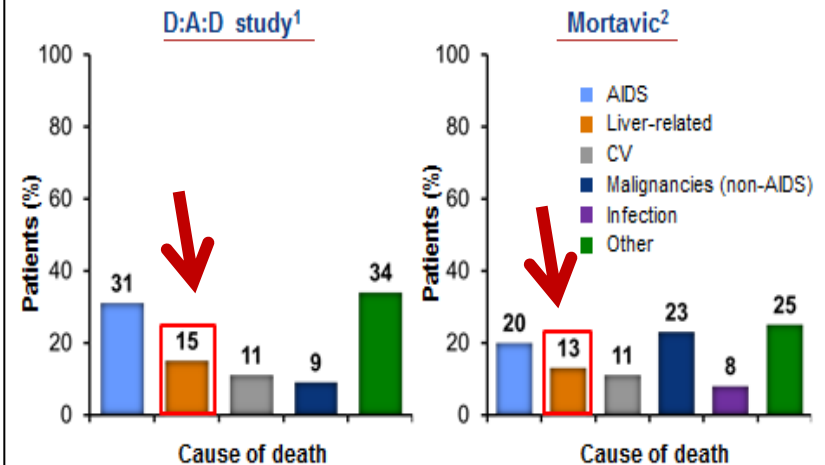
## HIV/HCV - Cirrhosis and survival

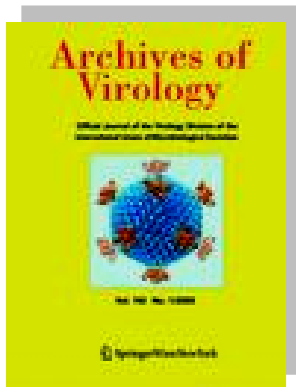
Pineda et al. Hepatology 2005



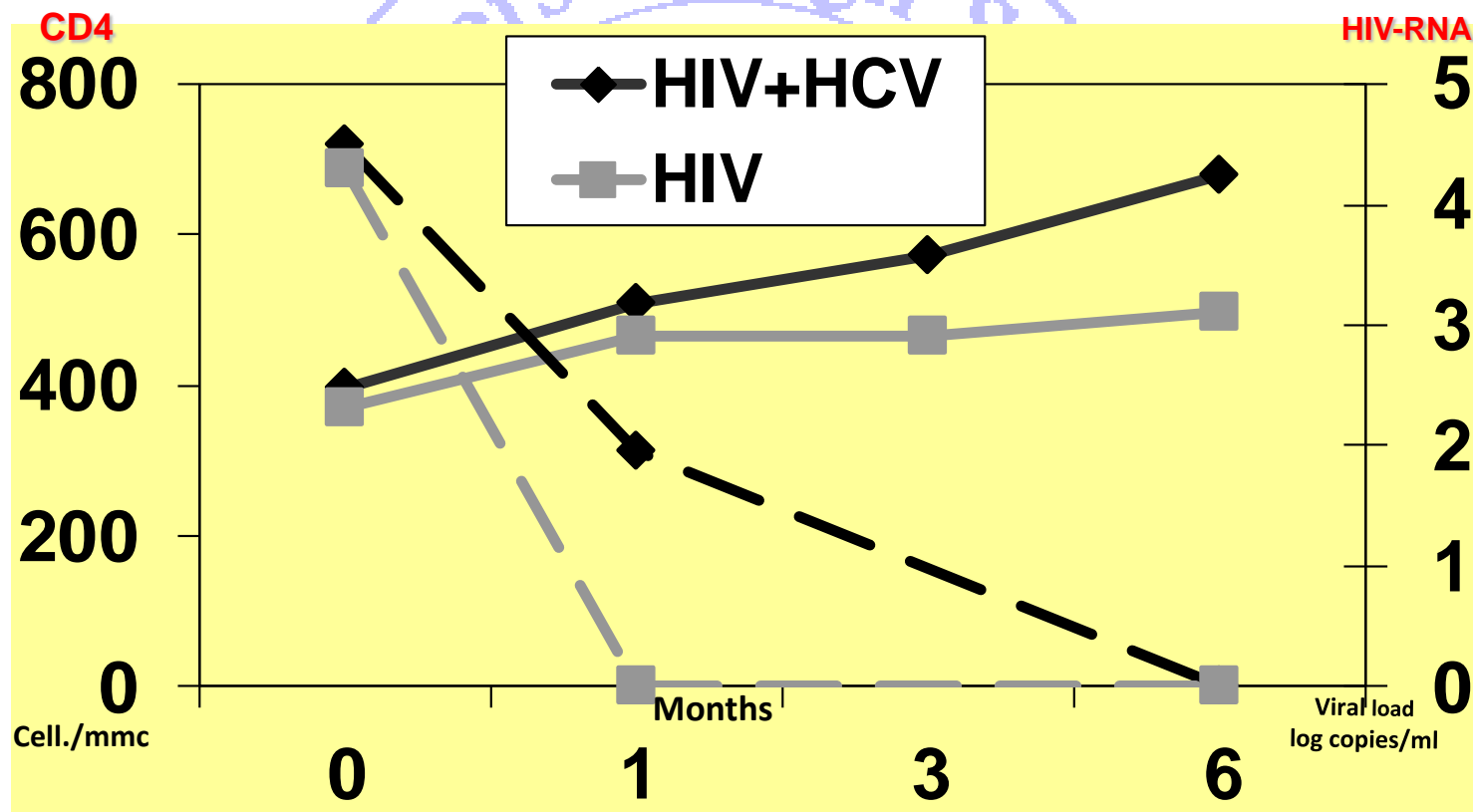
No. at risk	0	10	20	30	40	50	60	70
HIV negative	1037	619	429	313	208	133	62	9
HIV positive	180	75	46	30	19	11	5	3

## Causes of death in HIV-infected patients





# Can HCV affect the efficacy of anti-HIV treatment ?



P. Filippini, C. Scolastico, et al.  
Archives of Virology 145: 937-944; 2000

A blue and silver turbocharger is mounted on a weathered wooden log. The background is a grassy field under a blue sky. The text 'HIV' is overlaid in yellow, 'HCV' in white, and 'TURBO' in large yellow 3D letters inside a red circle.

**HIV**

**HCV**

**TURBO**



# Perchè trattare una epatite cronica HCV in pazienti coinfecti con HIV



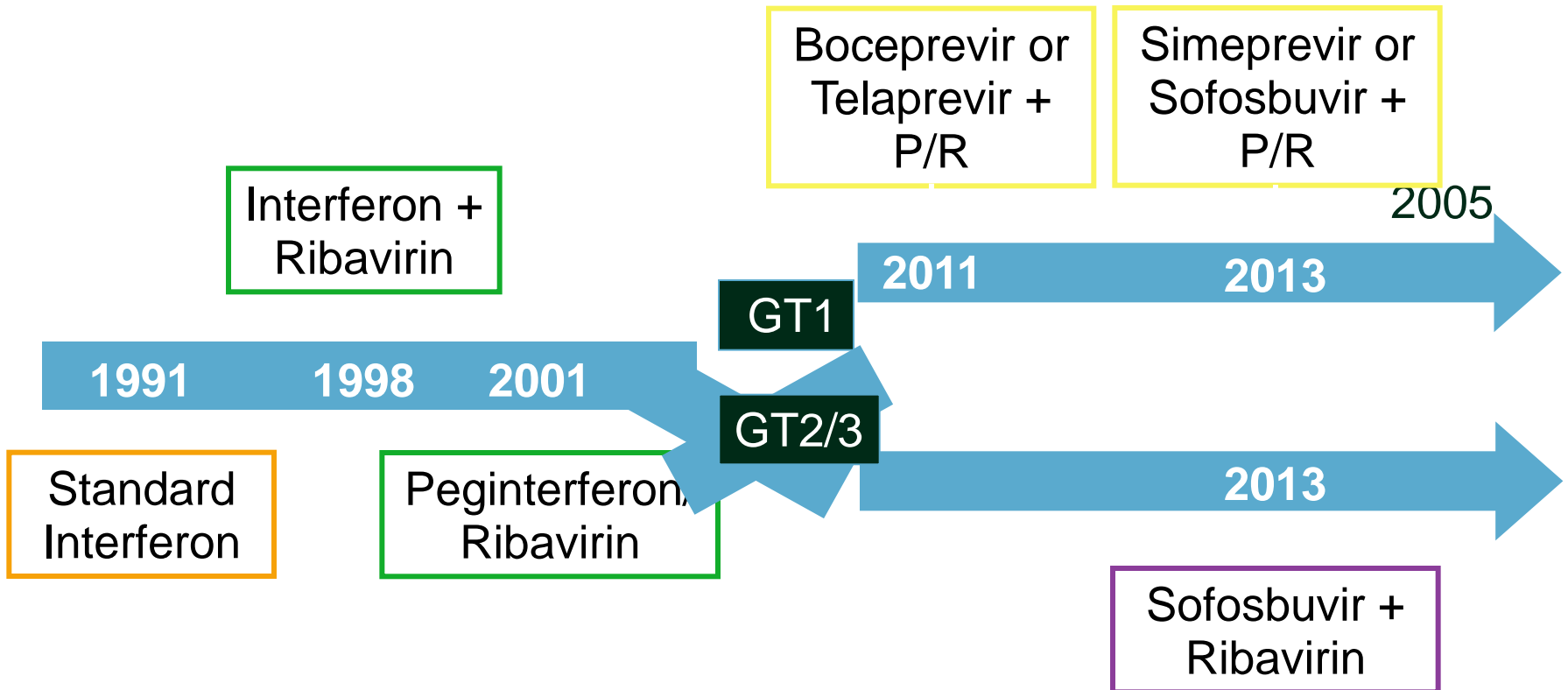
I pazienti HIV vivono più a lungo

Più rapida progressione della fibrosi

Aumento della mortalità per scompenso epatico

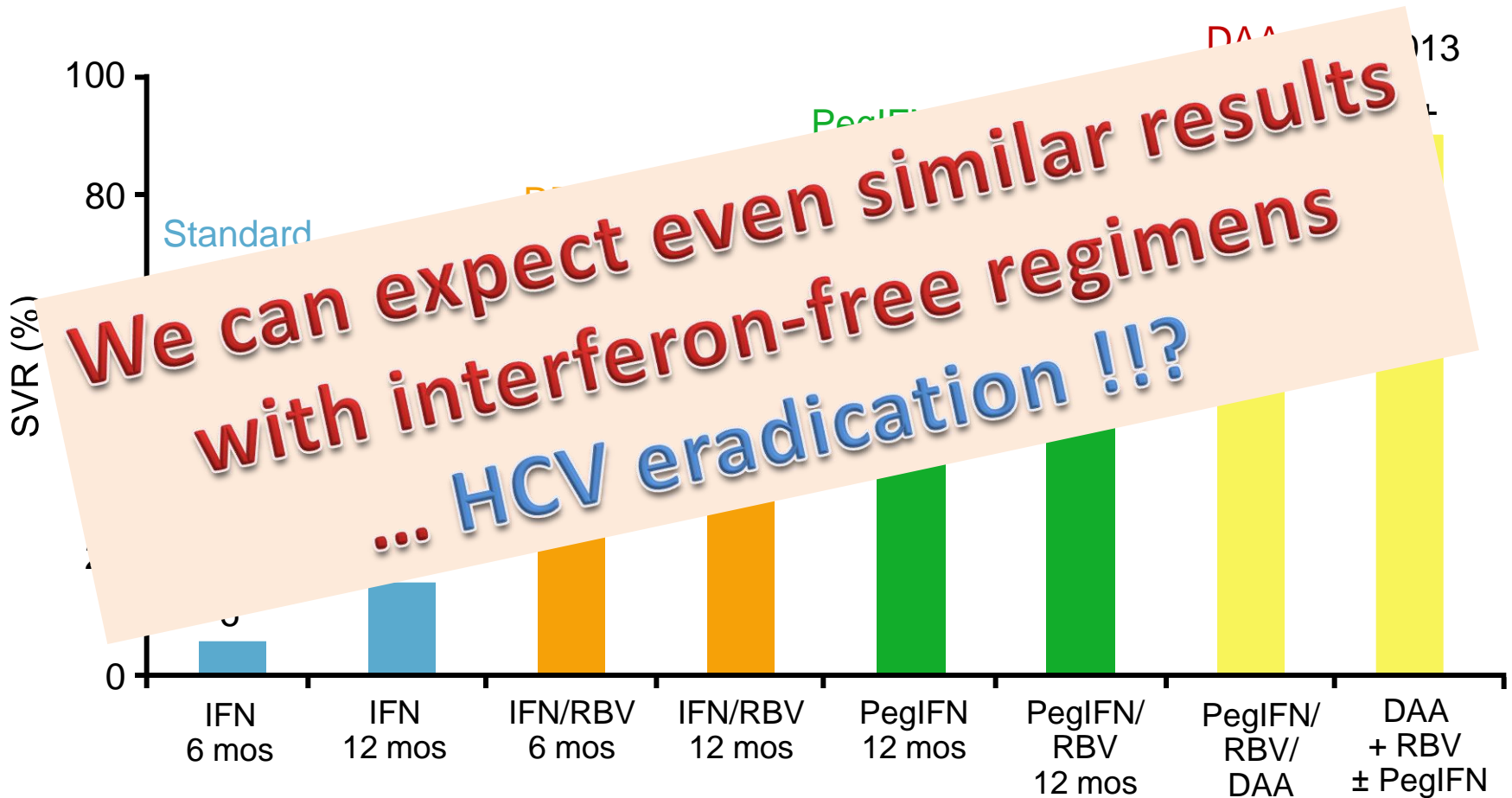
Più alto rischio di epatotossicità con terapie antiretrovirali

# Progresso nella Terapia per HCV



# Rapid progress of HCV therapy

## The Good News !



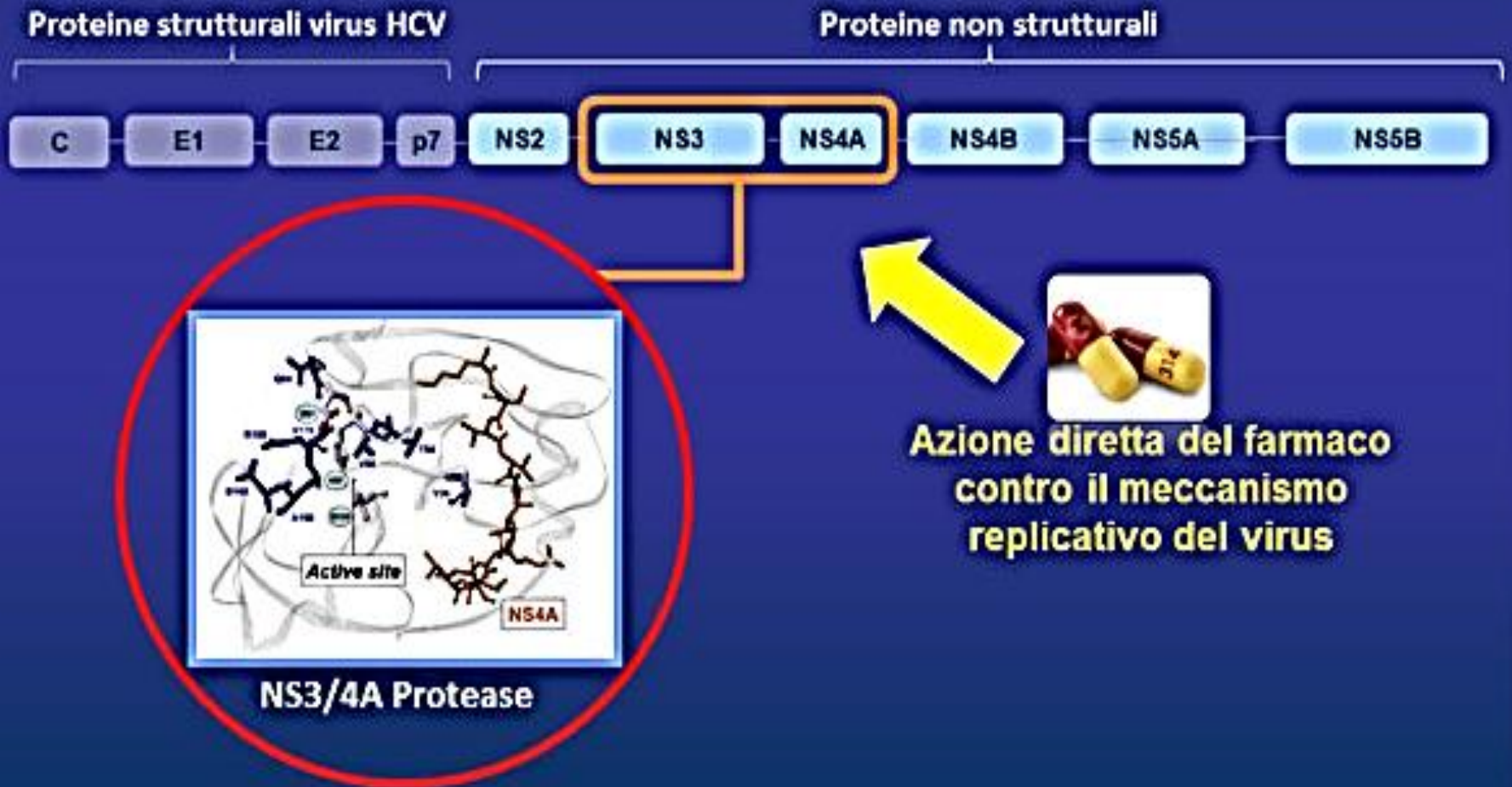
# I Primi Farmaci Antivirali Diretti (DAA)

Telaprevir

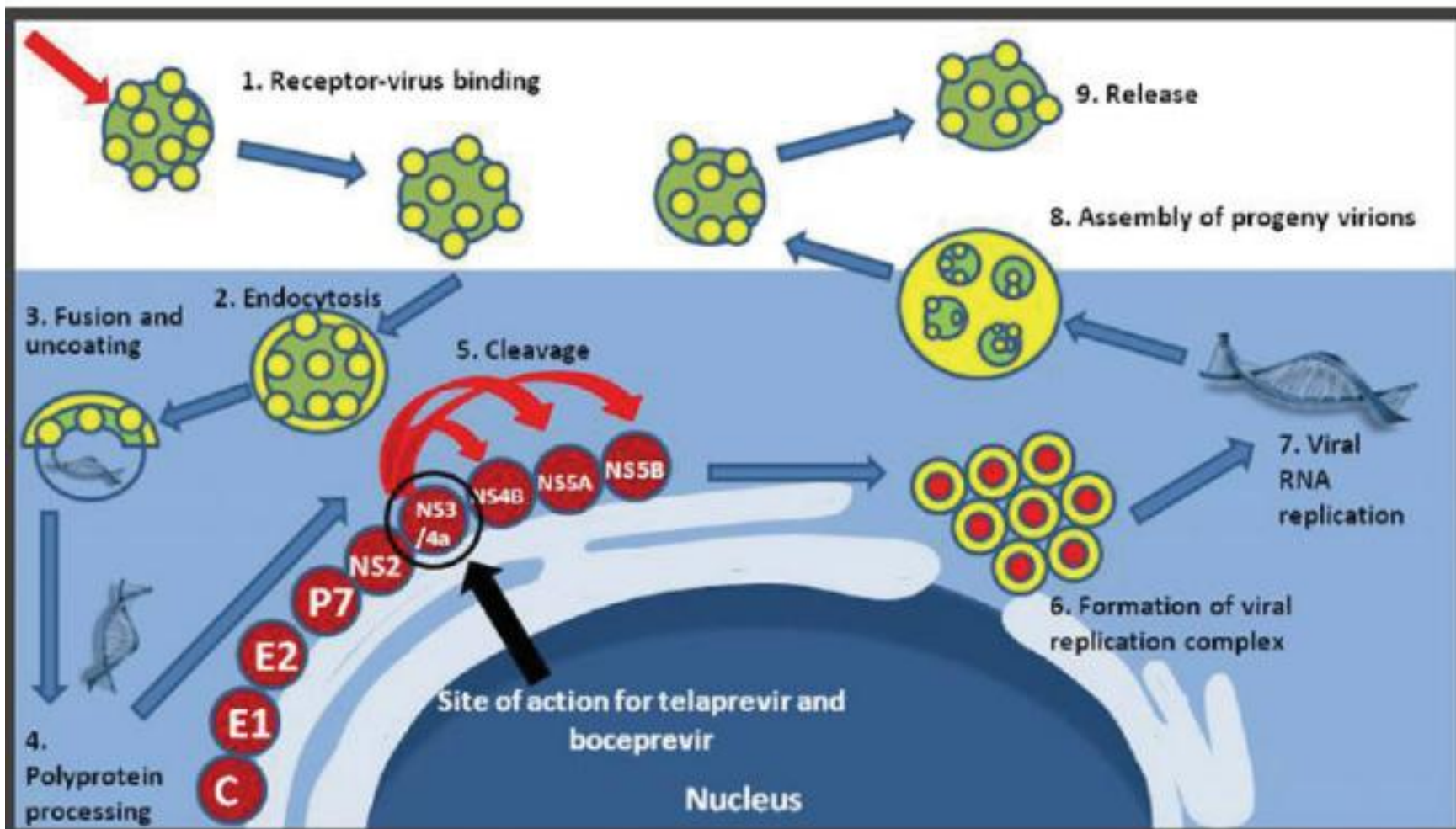
e

Boceprevir

# Targets degli inibitori della proteasi



# Boceprevir and Telaprevir in the Management of Hepatitis C Virus–Infected Patients

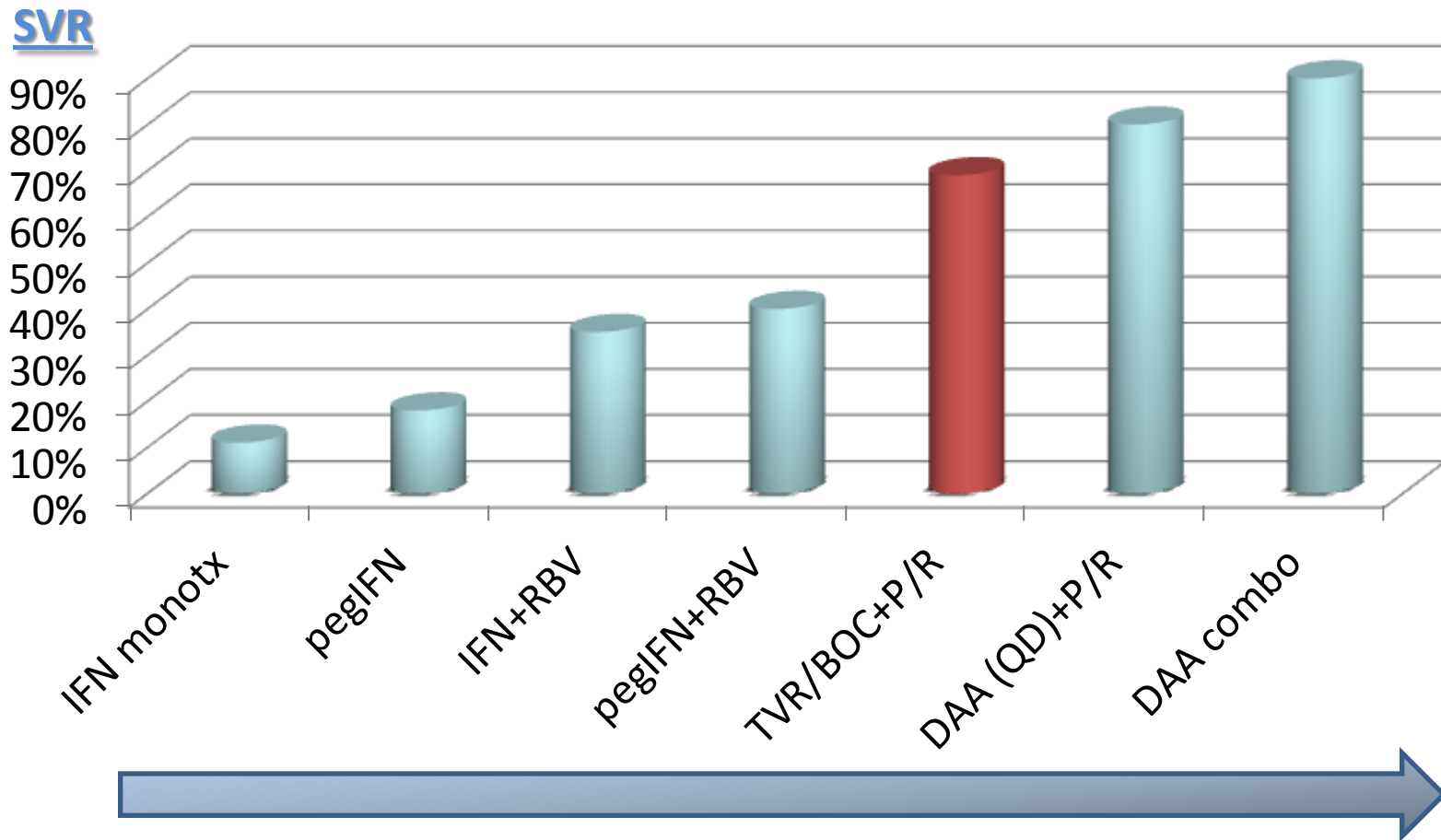


<b>FDA &amp; EMA</b>	<b>VICTRELIS® (boceprevir)</b>	<b>INCIVO® (telaprevir)</b>
<b>Naive</b>	<p><i>HCV-RNA Non rilevabile a 2 e 6 mesi</i></p> <p>1 mese di duplice (P/R)** + 6 mesi di triplice (P/R/B) } <b>7 mesi</b></p> <p><i>HCV-RNA rilevabile a 2 mesi e Non rilevabile a 6 mesi</i></p> <p>1 mese di duplice (P/R) +8 mesi di triplice (P/R/B) +3 mesi di duplice(P/R) } <b>1 anno</b></p>	<p><i>HCV-RNA Non rilevabile a 1 e 3 mesi</i></p> <p>3 mesi di triplice (P/R/T) + 3 mesi di duplice (P/R) } <b>6 mesi</b></p> <p><i>HCV-RNA rilevabile a 1 o 3 mesi</i></p> <p>3 mesi di triplice (P/R/T) + 9 mesi di duplice (P/R) } <b>1 anno</b></p>
<b>Experienced (partial resp) o Cirrotici</b>	<p><i>° HCV-RNA undetectable a 2 e 6 mesi</i></p> <p>1 mese di duplice(P/R) +8 mesi di triplice } <b>9 mesi</b></p> <p><i>HCV-RNA rilevabile a 2 mesi e Non rilevabile a 6 mesi</i></p> <p>1 mese di duplice (P/R) +8 mesi di triplice (P/R/B) +3 mesi di duplice(P/R) } <b>1 anno</b></p>	<p>3 mesi di triplice (P/R/T) + 9 mesi di duplice (P/R) } <b>1 anno</b></p>
<b>Experienced (null resp)</b>	<p>1 mese di (P/R) + 11 mesi di triplice (P/R/B) } <b>1 anno</b></p>	<p>“</p>

*° Only FDA Approval, \*\*P: IFN Pegilato, R: ribavirina, B:boceprevir, T: telaprevir*

# HCV - Trattamento negli ultimi 2 decenni

## *In Pazienti HIV negativi*





**Boceprevir o Telaprevir in  
combinazione con *peg-interferone* e  
*ribavirina* sono in grado di aumentare  
il tasso di ***Risposta Virologica***  
***Sostenuta*** nei soggetti con genotipo  
1 mai trattati per epatite da HCV**

<b>Telaprevir</b>	<b>45 %</b>	<b>→</b>	<b>74 %</b>
<b>Boceprevir</b>	<b>26 %</b>	<b>→</b>	<b>61 %</b>



## **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection**

European Association for the Study of the Liver\*

**In HIV infection Indications for HCV treatment are identical to those in patients with HCV mono-infection.**

*Journal of Hepatology* 2014 vol. 60 | 392-420

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients.

# Indications for HCV treatment in HCV/HIV co-infected persons

- The same pegylated IFN- $\alpha$  regimen can be used in HIV-co-infected patients as in patients without HIV infection, though prolongation of treatment can be considered for patients with genotypes 2 and 3 who exhibit slow early viral kinetics  
(**recommendation B2**)
- HIV patients who are co-infected with HCV genotype 1 should be considered for TVR-containing or BOC-containing triple therapy, but special care should be taken to minimise or avoid potential drug-drug interactions  
(**recommendation B1**)
- HIV patients with a diagnosis of acute HCV infection should be treated with PegIFN/RBV, with duration dependent on viral kinetics independent of HCV genotype  
(**recommendation B2**)

L'indicazione per il trattamento in  
paziente con **coinfezione HCV / HIV**  
dovrebbe **tener conto di :**

- **priorità del trattamento ,**
- **probabilità di risposta sostenuta ,**
- **potenziali tossicità ,**
- **opzioni terapeutiche antiretrovirali concomitanti ,**
- **motivazione del paziente,**
- **sostenibilità delle terapie.**

# Fattori che Influenzano la Scelta di Trattare

## Fattori del Paziente

- **Urgenza del trattamento**
- **Probabilità della risposta**
- Genotipo di HCV
- Trattamenti precedenti
- Genotipo di IL28B
- Grado della fibrosi
- **Motivazione del Paziente**

## Fattori del Trattamento

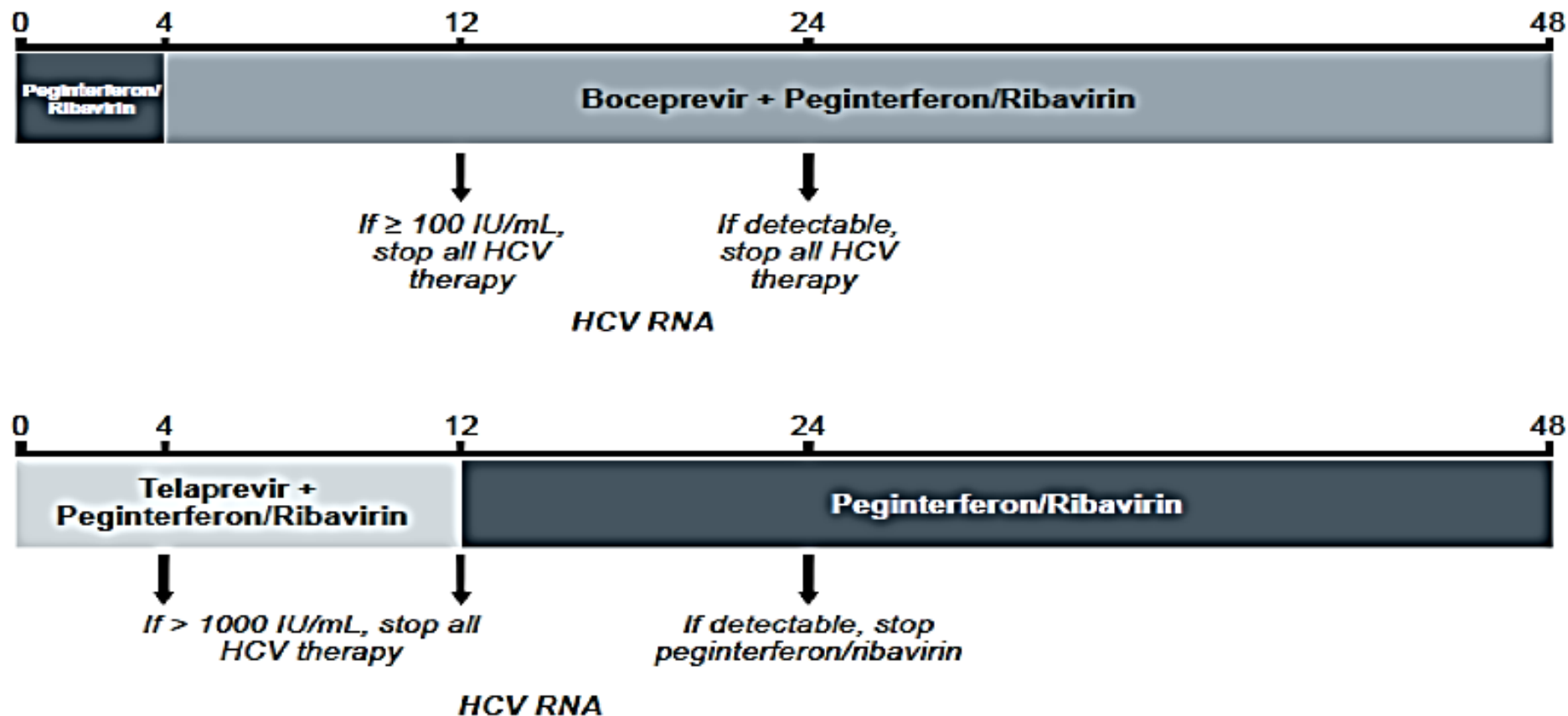
- **Attuali opzioni di Efficacy**
- **Attuali opzioni di Safety**
- **Durata della Terapia**
- ***Pill burden***
- **Frequenza delle dosi**
- **Tempo di Attesa di Opzioni Future**

# Oggi !

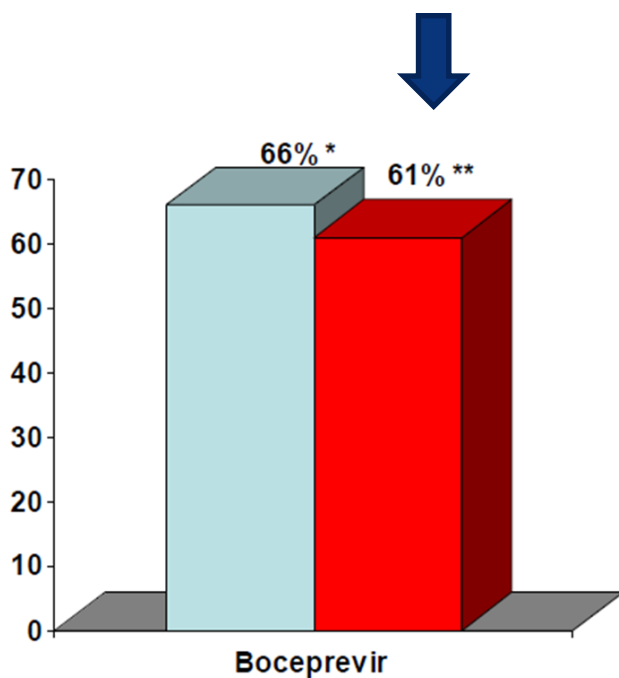
Pazienti co-infettati **HIV / HCV (gen. 1)**  
dovrebbero essere considerati per  
**terapia tripla** contenente **TVR** o **BOC** .

...Ma particolare attenzione deve  
essere presa per ridurre al minimo o  
evitare potenziali interazioni  
farmacologiche.

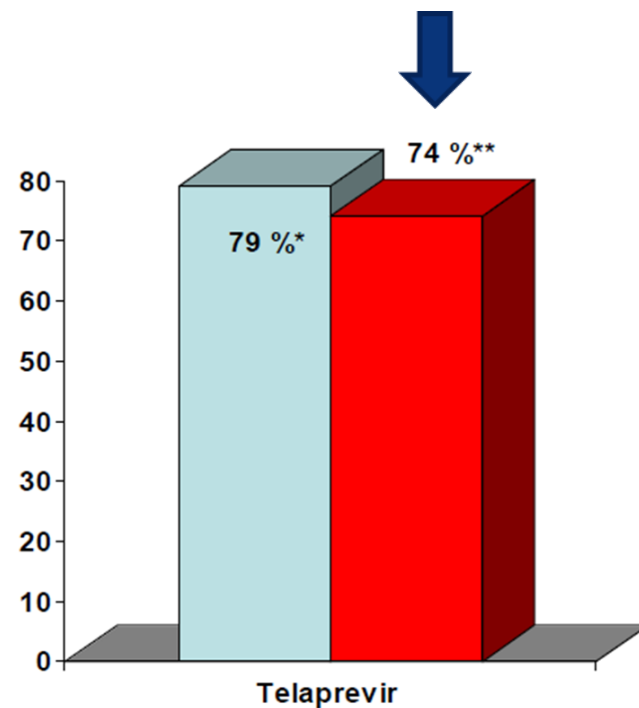
# Schema di trattamento proposto nei soggetti con co-infezione HIV/HCV



# Prevalenza di pazienti con genotipo 1 naive trattati con **BOC o TLV** + Peg IFN/Riba che raggiungono la SVR 12



•Poordad, NEJM 2011; \*\* Mallollas, EASL 21012

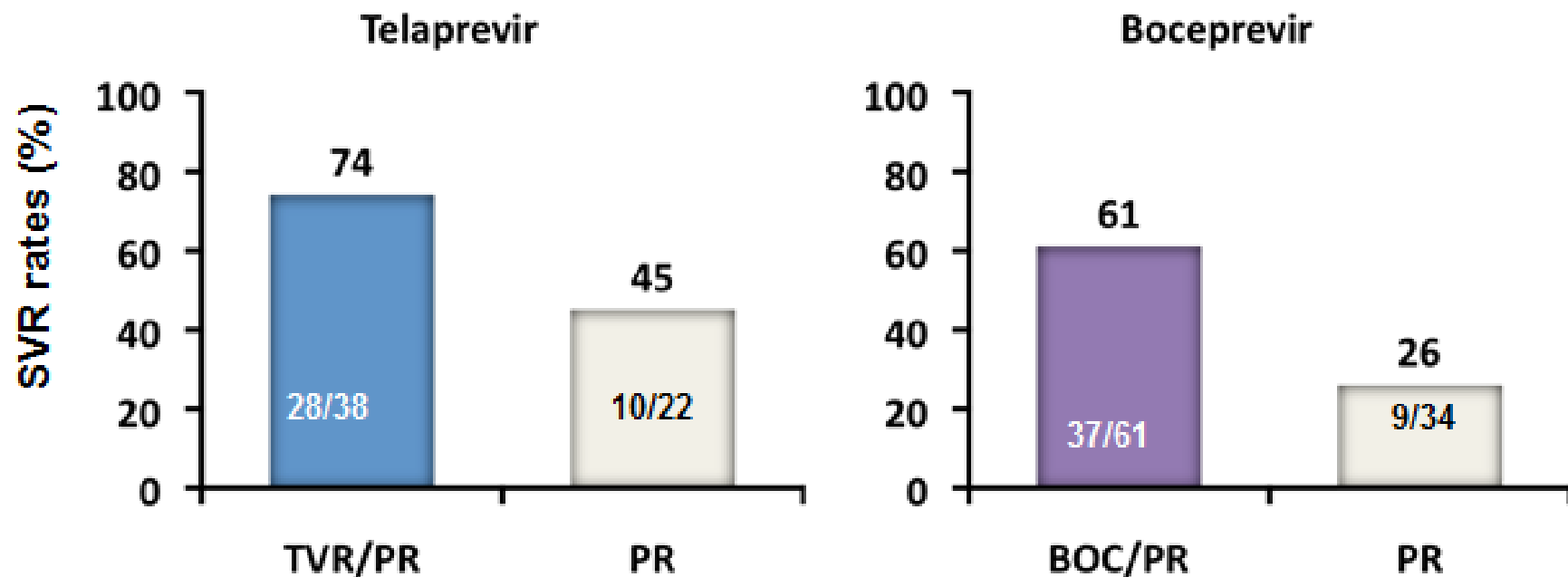


\*Jacobson NEJM, 2011; \*\* Dietrich , CROI 2012



# Telaprevir and boceprevir Phase II trials in G1 HCV/HIV1 co-infected treatment naïves

Variable	Telaprevir Study	Boceprevir Study
Not on cART	7	0
CD4 & HIVRNA	$\geq 500$ & HIVRNA $\leq 1000.000$ $\geq 300$ & HIVRNA $\leq 50$ c/mL	$\geq 200$ & HIVRNA $\leq 50$ c/mL



No new safety signal compared to mono-infected patients



Boston 3 – 6 marzo 2014

**CROI** 2014  
Conference on Retroviruses  
and Opportunistic Infections

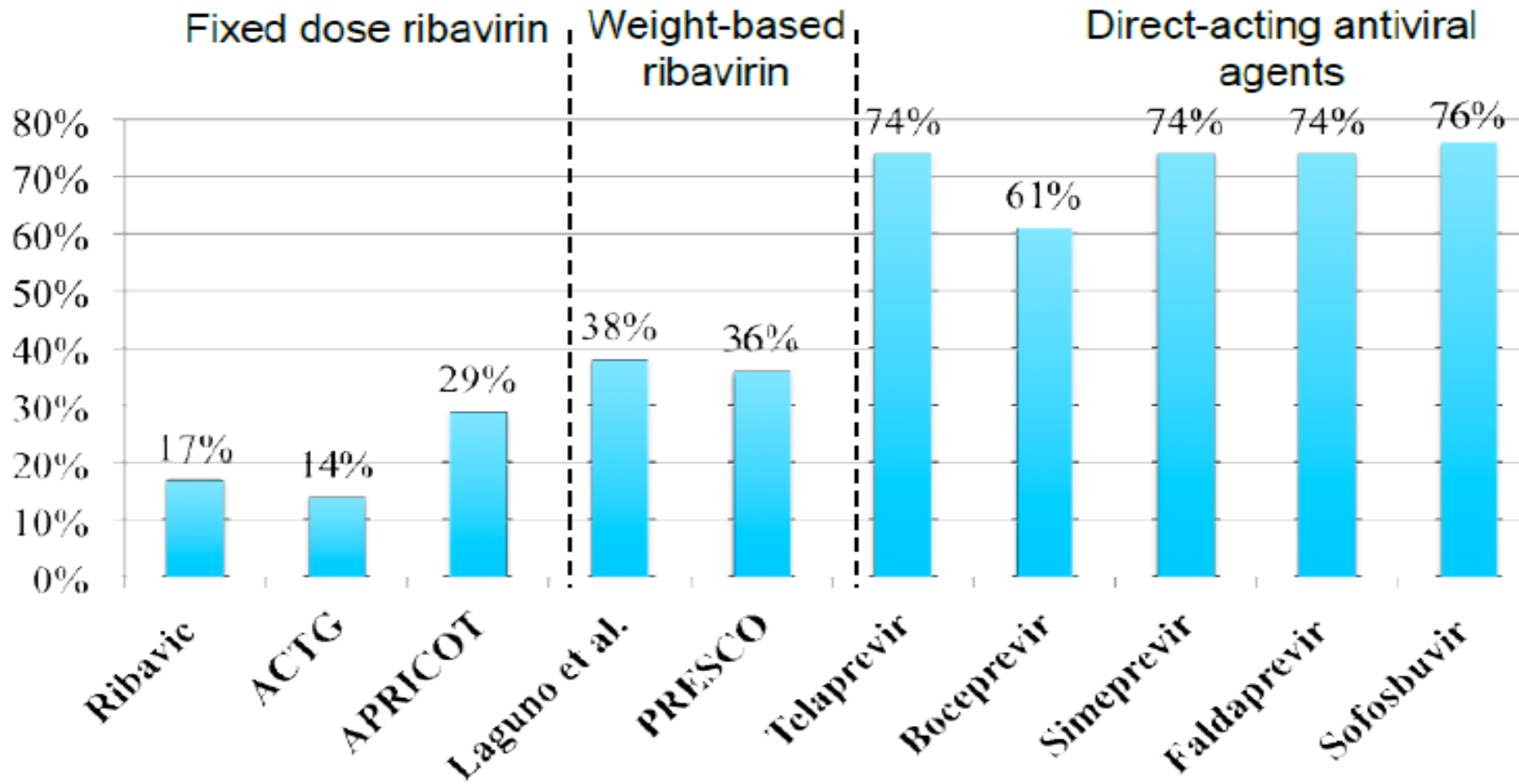
## TELAPREVIR IN TREATMENT-EXPERIENCED HIV-HCV G1 COINFECTED PATIENTS (ANRS HC26 TELAPREVIH) L. Cotte *FRANCE (abs.688)*

- **69** pazienti *experienced* a PR
- Trattati con PegIFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/weekly + Ribavirina +Telaprevir per 48 o 72 settimane.
- Tasso di risposta sostenuta (SVR 24) pari **al 79.7%**
- Questi tassi sono significativamente più alti rispetto ai tassi di SVR osservati nel paziente trattato con regimi terapeutici a base di PR

**Il regime terapeutico di scelta dovrebbe essere  
PR+Tel (750 mg x3 o 1125 mg x3 se EFV) per 48 settimane.**

# STUDI PRECEDENTI al CROI 2014

## SVR in pazienti coinfetti HVC/HIV





Boston 3 – 6 marzo 2014

**CROI** 2014  
Conference on Retroviruses  
and Opportunistic Infections

## TELAPREVIR TREATMENT OF HIV/HCV G1 PATIENTS WITH SEVERE FIBROSIS: EFFICACY RESULTS TO WEEK 16 (Abs. N 663)

**Andrea Gori et all.** ( *Italia, Portogallo, Russia, Francia, Germania, Ungheria , UK* )

- ❑ *On treatment-analysis* di efficacia e sicurezza alla settimana 16 (W16)  
**118** pazienti ***naive ed experienced*** coinfecti HIV/HCV (genotipo 1) **con fibrosi epatica severa** (F3/F4 sec. Metavir), **trattati con triplice terapia** (PegIFN + ribavirina (PR), e Telaprevir (TVR)).
- ❑ *I dati sono preliminari*
- ❑ Questo studio ha dimostrato un **elevato tasso di EVR12 (84%)** in pazienti difficili con coinfezione HIV / HCV e fibrosi severa o cirrosi, trattati con TVR-PegIFN-RBV. Il 65% erano inoltre pazienti che in precedenza avevano fallito a PegIFN-RBV.
- ❑ **Elevati tassi di SVR in una popolazione difficile da trattare !**

# Boceprevir/Telaprevir-Based Therapy in HIV-Infection: *Interim Analysis of a Multicenter Cohort*

K. Neukam, J. K. Rockstroh, J. A. Pineda **CROI 2014 abs.660**

- **Clinical trials** on triple therapy against HCV infection including telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC) plus pegylated interferon and ribavirin (PR)
- **Methodology:** HIV/HCV genotype 1-coinfected patients seen at **20 centers throughout Germany and Spain** who received therapy including TVR or BOC plus PR for at least 4 weeks .

**166** patients have been included in this study

**134 subjects** (80.7%) initiated treatment based on **TVR** and **32** (19.3%) on **BOC**.

**RESULTS.** In an intention-to-treat approach, proportions of patients with undetectable HCV RNA were:

- **72.1%** (106/147) at TW 4
- **87.5%** (126/144) at TW 12
- **73.8%** (104/141) at TW 24
- **64.3%** (74/115) at TW 48.

**Conclusions:** Response rates to triple therapy with TVR or BOC plus PR in HIV/HCV-coinfected patients **under real-life conditions**, are similar to that found in naive patients in clinical trials.

**Ma ... sia Telaprevir che Boceprevir hanno interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali , e le opzioni per la terapia antiretrovirale concomitante sono limitate.**

# cART and HCV PI interactions

ARV	Telaprevir	Boceprevir
Raltegravir	↔	↔
Efavirenz	↓ Telaprevir AUC Needs dose of 1125mg q8hr	↓ 20% BOC AUC/Cmin
Atazanavir/r	↓ 20% TPV AUC ↑ 17% ATV AUC	↓ 35% ATV AUC
Lopinavir/r	↓ 54% TPV AUC	↓ 45% BOC AUC ↓ 34% LPV AUC
Darunavir/r	↓ 35% TPV AUC ↓ 40% DRV AUC	↓ 32% BOC AUC ↓ 44% DRV AUC

# Telaprevir and Boceprevir

## Interazioni con HAART

TABLE 1. Acceptable Combinations Based on Pharmacokinetics Studies

	Telaprevir	Boceprevir	Simeprevir	Faldaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir
Tenofovir	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Efavirenz	✓*	No	No	✓*	✓*	✓
Etravirine	✓	Unclear				
Rilpivirine	✓	✓	✓			
Lopinavir/ritonavir	No	No				
Atazanavir/ritonavir	✓	No			✓†	
Darunavir/ritonavir	No	No	No	✓†		✓
Raltegravir	✓	✓	✓			✓

\*Increase dose of DAA.

†Decrease dose of DAA.

DAA indicates direct-acting antiviral agents.



# Problemi con la terapia *PI-Based*

## Pill burden



BOC = 12/day TVR = 6/day  
RBV = 4-7/day RBV = 4-7/day

## Food requirement



## Resistance



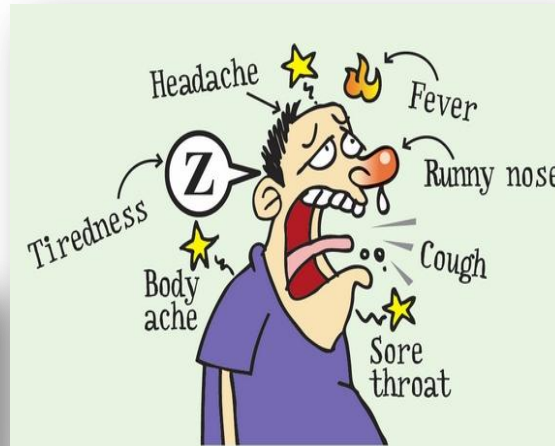
## Drug-drug interactions

PI **CYP3A4** metabolites

# Trattamento molto efficace

ma...

**Anemia**



**Rash**

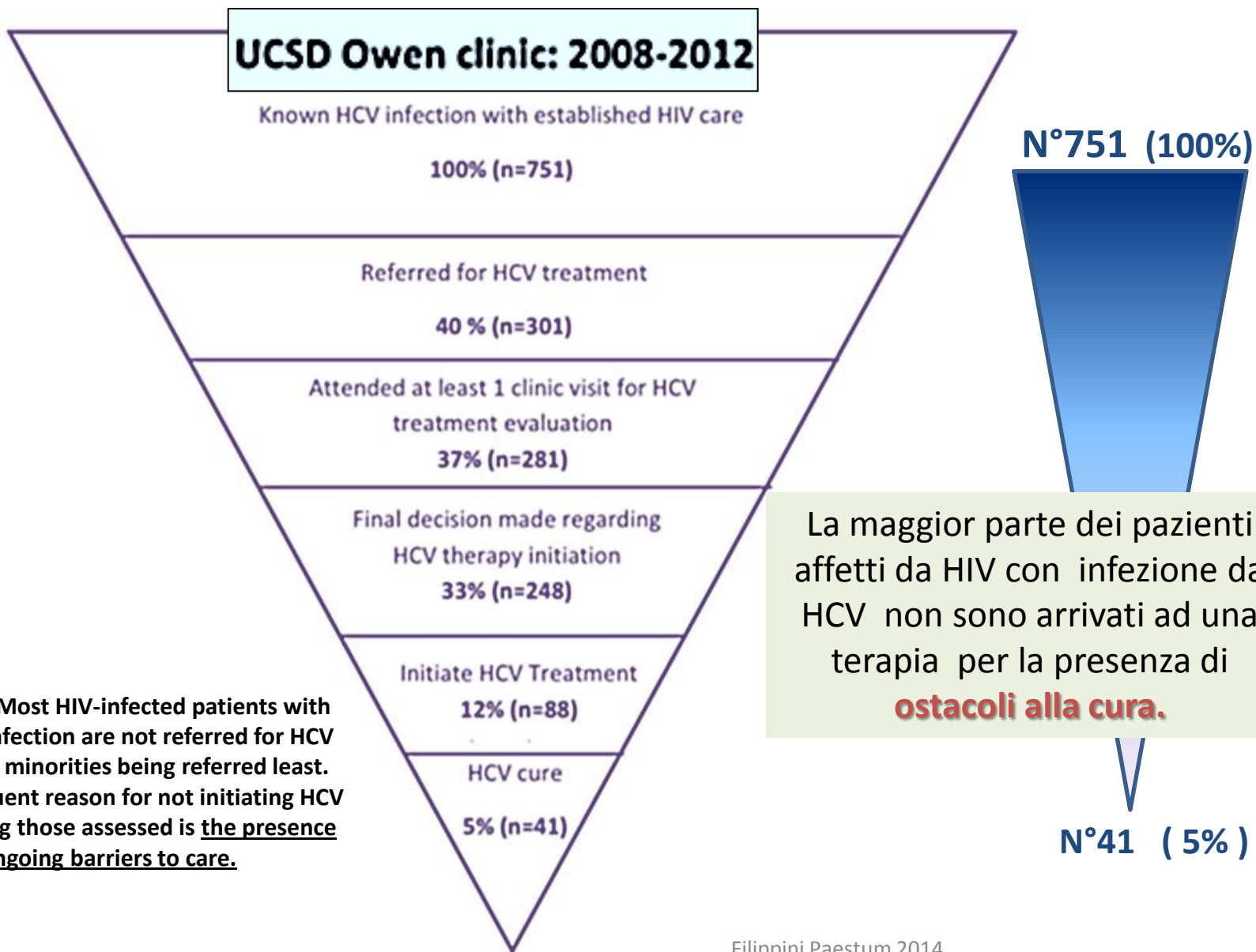


**Stomaco Pieno!**

<b>EVENTI AVVERSI</b>	<b>VICTRELIS® (boceprevir)</b>	<b>INCIVO® (telaprevir)</b>
<b>Rash</b>	16-17%	56%
<b>Fatigue</b>	55-58%	56%
<b>Prurito</b>	NR	47%
<b>Nausea</b>	43-46%	39%
<b>Anemia</b>	45-50%	36%
<b>Diarrea</b>	24-25%	26%
<b>Vomito</b>	15-20%	13%
<b>Bocca secca</b>	11-15%	NR
<b>Emorroidi</b>	NR	12%
<b>Fastidi anorettali</b>	NR	11%
<b>Disgeusia</b>	35-44%	10%
<b>Artralgia</b>	19-23%	0
<b>Prurito anale</b>	NR	6%



The Hepatitis C Cascade of Care Among HIV-Infected Patients  
Following Diagnosis of HCV Infection  
E. R. Cachay, CA, United States Abs. 672



**Conclusions:** Most HIV-infected patients with known HCV infection are not referred for HCV therapy, with minorities being referred least. The most frequent reason for not initiating HCV therapy among those assessed is the presence of ongoing barriers to care.



# COINFETTI IN CAMPANIA

**Centro**

**Fonte**

**N° paz. HIV / HCV**

**Pazienti Trattati**

**In trattamento**

<b>Cotugno</b>	<i>Chirianni</i>	<b>120</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	<i>Izzo</i>	<b>120</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	<i>Abrescia</i>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	<i>Perrella</i>	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Salerno</b>	<i>Boffa</i>	<b>150</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Avellino</b>	<i>Giglio</i>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Benevento</b>	<i>D'Alessio</i>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Caserta</b>	<i>Simeone</i>	<b>51</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>SUN</b>	<i>Martini</i>	<b>60</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Federico II</b>	<i>Borgia</i>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**TOTALE**

**768**

**4**

**4**

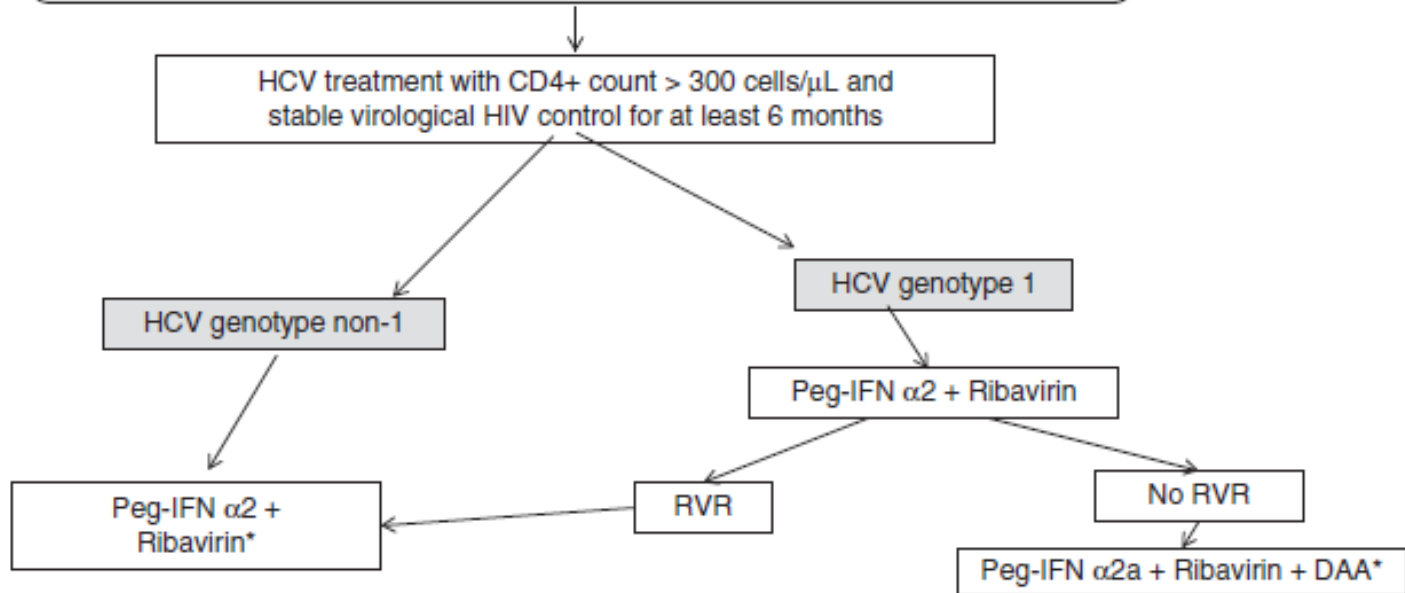
# In conclusione

- Tutti i pazienti con infezione da HIV devono essere screenati per anti HCV
- Poiché i Pazienti HCV / HIV co-infetti mostrano una accelerata progressione verso la cirrosi e un aumento della mortalità correlata al fegato, ogni paziente coinfetto dovrebbe essere valutato per la terapia di combinazione con interferone pegilato + ribavirina
- I nuovi inibitori della proteasi nella terapia HCV inducono una migliore possibilità di cura nei pazienti co-infetti HIV / HCV, ma l'uso di Telaprevir e Boceprevir insieme con la HAART provoca ulteriori sfide.
- HAART deve essere adattata alla terapia HCV concomitante
- Trattamento delle co-infezioni deve essere effettuata solo in centri infettivologici altamente specializzati.

# In poche parole...

- L'accesso al DAA sta migliorando
  - Dosaggio giornaliero / minor numero di eventi avversi
- E' in arrivo la terapia IFN-sparing
- Valutare la gravità della malattia epatica
- Considerare la terapia HCV
- **Trattare coloro che non possono aspettare**
  - o Trattare coloro che possono guarire
- Eseguire Clinical Trial

## Treatment of coinfection HIV /HCV



In the case of Peg-IFN + Riba, in HAART regimen avoid :

- NRTI: AZT, DDI and D4T;
- NNRTI: EFV and NVP
- PI: TPV

In the case of DAA, in HAART regimen prefer:

- BOC-based regimen: RAL, RIL or ETV combined with TDF/FTC or ABC/3TC
- TVR-based regimen: ATV, MVC, RIL or ETV combined with TDF/FTC or ABC/3TC

\*Second-generation DAA or interferon-free regimen when available.



# The **ideal ART** in HIV HCV co-infected patients

- Efficace sulla malattia da HIV per contrastare il peggioramento dell'impatto di HCV
- *Friendly* per rene, ossa e con attività nel SNC
- Non essere associata con insulino-resistenza, lipodistrofia e dislipidemia
- Senza notevole impatto metabolico ed epatotossicità
- Senza *drug–drug interaction* (come con Boceprevir e Telaprevir !)
- Con nuovi farmaci *pangenotipici* contro HCV

**Grazie per l'attenzione**

