

ENSAYOS ION-4, ALLY-2 Y C-EDGE CO-INFECTION

ION-4

Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1,

Naggie S, *et al*,

N Engl J Med 2015, 373(8):705-713,

ALLY-2

Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1,

Wyles DL, *et al*,

N Engl J Med 2015, 373(8):714-725,

C-EDGE CO-INFECTION

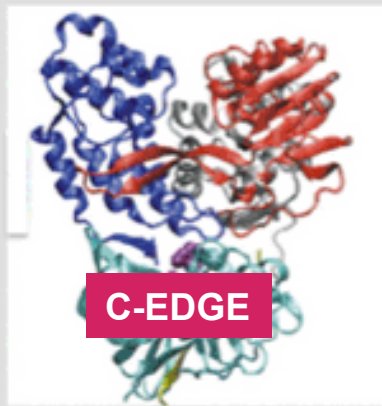
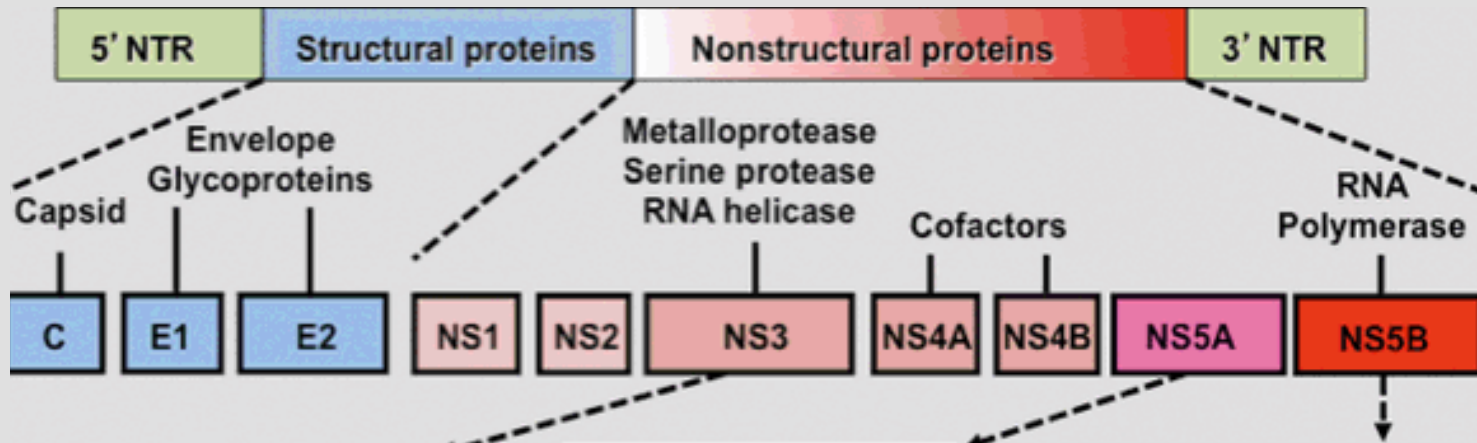
Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection: a non-randomised, open-label trial,

Rockstroh JK, *et al*,

The Lancet HIV 2015, 2(8):e319-e327

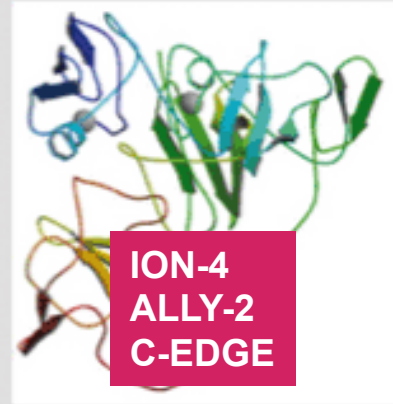
Antecedentes

- ▶ El desarrollo de regímenes orales de agentes antivirales de acción directa libres de interferón ha supuesto un gran avance del tratamiento de la infección por VHC,
- ▶ Estos regímenes han mostrado una gran eficacia y un excelente perfil de seguridad con la ventaja añadida de que la duración del tratamiento es muy corta
- ▶ En los últimos meses, se han publicado 3 ensayos clínicos de fase III en donde se comunica la eficacia y seguridad de 3 regímenes libres de interferón para el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC
 - ▶ ledipasvir y sofosbuvir
 - ▶ daclatasvir y sofosbuvir
 - ▶ grazoprevir y elbasvir,



**NS3/4A
Protease
Inhibitors**

Grazoprevir



**NS5A
Inhibitors**

Ledipasvir
Daclatasvir
Elbasvir



**NS5B
Polymerase
Inhibitors**

Sofosbuvir

Diseño I

Ensayos clínicos de fase III, multicéntricos y abiertos

Acrónimo	Fármacos	Características de los pacientes
ION-4 ¹	Ledipasvir Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none">▶ VHC genotipos 1 o 4▶ <i>Naïves</i> o previamente tratados,▶ con o sin cirrosis
Ally-2 ²	Daclatasvir Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none">▶ VHC genotipos 1, 2, 3 o 4▶ <i>Naïves</i> o previamente tratados▶ con o sin cirrosis
C-EDGE ³ Co-infection	Grazoprevir Elbasvir	<ul style="list-style-type: none">▶ VHC genotipos 1,4 o 6▶ <i>Naïves</i>▶ con o sin cirrosis

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713

2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725

3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Diseño II

ION-4 ¹

- ▶ Ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg
- ▶ Comprimido único durante 12 semanas

Ally-2 ²

- ▶ *Naïves*
- ▶ Aleatorizados 2:1 para recibir 12 u 8 semanas de
- ▶ Daclatasvir 60 mg* + sofosbuvir 400 mg al día

- ▶ *Pretratados*
- ▶ Daclatasvir 60 mg* + sofosbuvir 400 mg
- ▶ Durante 12 semanas

C-EDGE ³ Co-Infection

- ▶ Grazoprevir 100 mg + elbasvir 50 mg
- ▶ Comprimido único durante 12 semanas

Dosis de daclatasvir: Dosis estándar = 60 mg. Coadministrado con IPs = 30 mg. Coadministrado con ITINN 90 mg (excepto RPV)

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713
2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725
3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Características de los pacientes I

	LDV-SOF (N = 335)	DCV-SOF (N = 203)	GZR-EBR (N = 218)
Edad mediana (IQR) — yr	52 (48–58)	52 (47 – 58)	—
Edad media (SD) — yr	—	—	48,7 (8,9)
Varones — no (%)	276 (82)	177 (87)	187 (84)
Raza blanca— no. (%)	203 (61)	125 (62)	167 (77)
Genotipo VHC — no. (%)			
▶ 1a	250 (75)	139 (68)	144 (66)
▶ 1b	77 (23)	29 (14)	44 (20)
▶ 2	—	19 (9)	—
▶ 3	—	13 (6)	—
▶ 4	8 (2)	3 (1)	28 (13)
▶ 6	—	—	2 (1)
Mediana HCV RNA (IQR) — log10 IU/ml	6,9 (6,3–7,2)	6,5 (6,1 – 7,0)	—
Media HCV RNA (SD) — log10 IU/ml	—	—	6,03 (0,57)
Cirrosis — no. (%)	67 (20)	29 (14,3)	35 (16)
Tratamiento previo anti-VHC — no. (%)			
▶ No	150 (45)	150 (73,9)	218 (100)
▶ Si	185 (55)	53 (26,1)	0 (0)

Características de los pacientes II

	LDV-SOF (N = 335)	DCV-SOF (N = 203)	GZR-EBR (N = 218)
Tratº antirretroviral — no. (%)			
▶ SI	335 (100)	199 (98)	211 (97)
▶ NO	0 (0)	4 (2)	7 (3)
TAR 3er fármaco — no. (%)			
▶ Efavirenz	160 (48)	34 (17)	—
▶ Rilpivirina	146 (44)	7 (4)	38 (18)
▶ Nevirapina	—	9 (5)	—
▶ Raltegravir	29 (9)	40 (20)	113 (54)
▶ Dolutegravir	—	8 (4)	59 (28)
▶ Lopinavir/ritonavir	—	12 (6)	—
▶ Atazanavir/ritonavir	—	36 (18)	—
▶ Darunavir/ritonavir	—	51 (26)	—
Pareja análogos — no. (%)			
▶ FTC/TDF	335 (100)	ND	47 (22)
▶ 3TC/ABC	-	ND	164 (75)

Respuesta Viral Sostenida Pacientes Naïve

	LDV-SOF ¹ 12 sem N=150	DCV-SOF ² 12 sem N=101	GZR-EBR ³ 12 sem N=218
RVS n	142	98	210
RVS %	95,3	97,0	96,3
IC 95%	90,6 - 98,1	91,6 - 99,4	92,9 - 98,4

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713

2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725

3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Respuesta Viral Sostenida Pacientes Naïve

	LDV-SOF ¹	DCV-SOF ²		GZR-EBR ³
	12 sem N=150	12 sem N=101	8 sem N=50	12 sem N=218
RVS n	143	98	38	210
RVS %	95,3	97,0	76,0	96,3
IC 95%	(90,6 - 98,1)	91,6 - 99,4	61,8 - 86,9	92,9 - 98,4

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713
2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725
3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Características de los pacientes que no lograron RVS en el estudio Ally-2¹

#	Age	Sex	Race	Tx arm	GT	IL28	cART base	DCV dose (mg)	Cirrhotic	BL HCV RNA (million IU/mL)	Reason for no SVR
1	56	M	Black	12-wk Exp	1a	CT	Darunavir	30	Yes	14.38	Relapse
2	55	M	White	12-wk Naïve	1a	CT	Darunavir	30	Yes	10.28	Relapse
3	34	M	White	12-wk Naïve	1a	CT	Raltegravir	60	No	1.36	On-Tx failure
4	49	M	Black	8-wk Naive	1a	CC	Atazanavir	30	Yes	9.38	Relapse
5	40	M	White	8-wk Naive	1a	CC	Darunavir	30	No	2.13	Relapse
6	42	F	White	8-wk Naive	1a	CT	Darunavir	30	No	2.04	Relapse
7	50	M	White	8-wk Naive	1a	CT	Darunavir	30	No	17.08	Relapse
8	55	M	Black	8-wk Naive	1a	CT	Darunavir	30	No	14.87	Relapse
9	42	F	White	8-wk Naive	1a	CC	Darunavir	30	Yes	5.40	Relapse
10	50	M	Black	8-wk Naive	1a	TT	Efavirenz	90	No	2.34	Relapse
11	51	M	White	8-wk Naive	1b	TT	Darunavir	30	No	5.06	Relapse
12	75	M	Black	8-wk Naive	2	CT	Raltegravir	60	No	2.45	Relapse
13	56	M	White	8-wk Naive	3	CT	Darunavir	30	No	11.18	Relapse
14	24	F	White	12-wk Naïve	1a	CT	Raltegravir	60	No	1.01	Lost to follow-up
15	52	M	White	8-wk Naive	1b	CC	Rilpivirine	90	No	7.71	Died
16	49	F	White	8-wk Naive	1b	TT	Raltegravir	60	No	2.02	Lost to follow-up

* Noncompliant patient. Received 1.1 weeks of treatment and was <25 IU/mL with target detected at end-of-treatment measurement.

Respuesta Viral Sostenida Pacientes Pretratados

	LDV-SOF ¹	DCV-SOF ²	GZR-EBR ³
	12 sem N=185	12 sem N=52	N=0
RVS n	179	51	—
RVS %	96,8	98,1	—
IC 95%	93,1 – 98,8	89,7 - 100	—

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713
2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725
3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Acontecimientos adversos observados durante el tratamiento

Event — no. (%)	LDV-SOF ¹ N=335	DCV-SOF ² N=203	GZR-EBR ³ N = 218
Discontinuación por EA	0	0	0
EA graves	8 (2)	4 (2)	2 (1)
Muerte	1 (<1)*	2 (1) #	0

* Un paciente falleció por endocarditis por *Staphylococcus*

Un hombre de 53 años falleció a las 24 semanas de terminado el tratamiento secundariamente a una miocardiopatía. Otro hombre de 52 años falleció a las 4 semanas de haber suspendido el tratamiento por parada cardíaca.

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713

2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725

3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Conclusiones

ION-4 ¹

- ▶ Ledipasvir and sofosbuvir for 12 weeks provided high rates of sustained virologic response in patients coinfecting with HIV-1 and HCV genotype 1 or 4.

Ally-2 ²

- ▶ Among previously untreated HIV-HCV coinfecting patients receiving daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection, the rate of sustained virologic response across all genotypes was 97.0% after 12 weeks of treatment and 76.0% after 8 weeks.

C-EDGE ³ Co-Infection

- ▶ This HCV treatment regimen seems to be effective and well tolerated for patients co-infected with HIV with or without cirrhosis. These data are consistent with previous trials of this regimen in the mono-infected population. This regimen continues to be studied in phase 3 trials

1. Naggie S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713
2. Wyles DL, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 714-725
3. Rockstroh JK, et al. *The Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327

Comentarios

Los resultados del ION-4, Ally-2 y C-EDGE muestran que la combinación de LDV/SOF, DCV/SOF y GZR/EBR son muy eficaces y seguros para el tratamiento del VHC genotipo 1 en pacientes coinfectados por VIH/VHC

Los resultados de estos ensayos clínicos confirman que la eficacia y seguridad del tratamiento con estos 3 regímenes terapéuticos no son diferentes entre los pacientes mono infectados por VHC y los coinfectados por VIH y VHC

Necesitamos más información procedente de ensayos clínicos con estos regímenes (o con otros) para el tratamiento de otros genotipos del VHC como el 3 o el 4 en pacientes coinfectados

Los resultados insuficientes del brazo de 8 semanas con DCV/SOF del Ally-2 es una llamada de atención para investigar las pautas de 8 semanas en pacientes coinfectados por VIH/VHC