

HIV/HBV Koenfeksiyonu Olan ART Naif Yetişkinlerde B/F/TAF ile DTG+F/TDF Karşılaştıran Faz 3, Randomize Kontrollü Çalışmanın 48. Hafta Sonuçları (ALLIANCE)

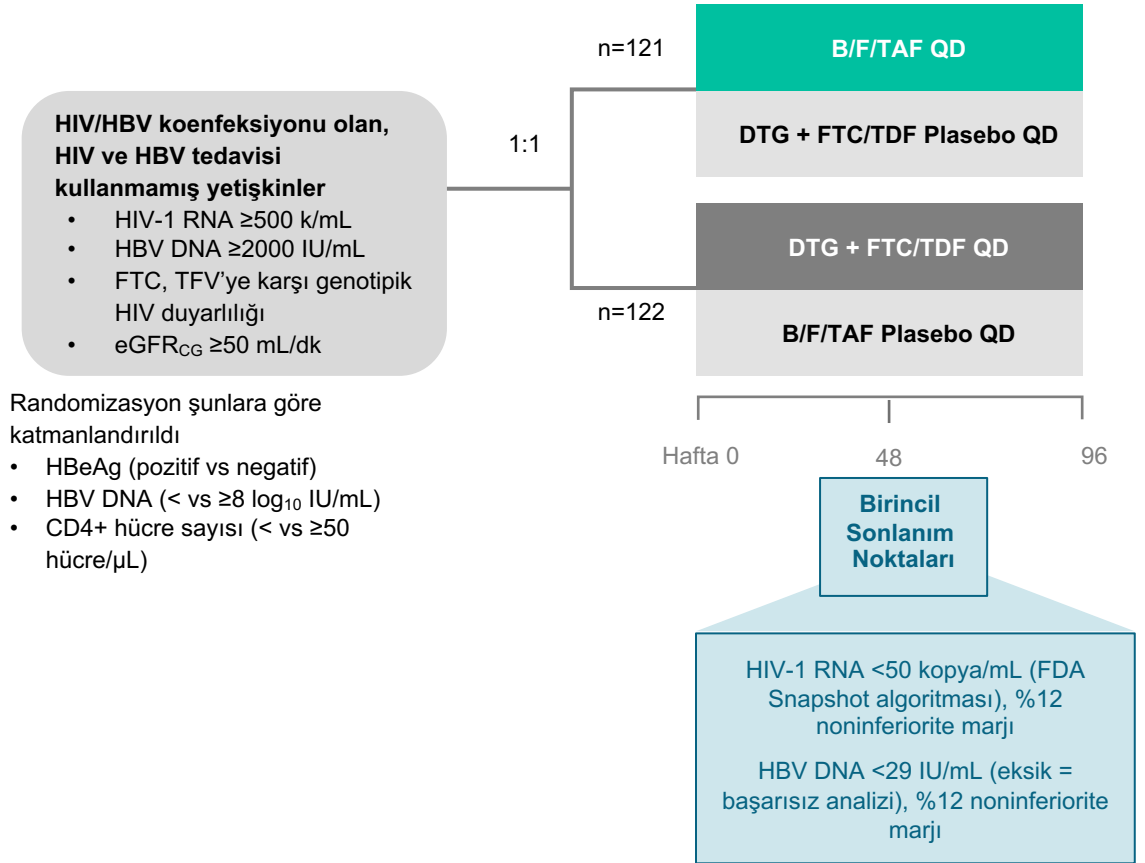
Anchalee Avihingsanon,¹ Hongzhou Lu,² Chee Loon Leong,³ Chien-Ching Hung,⁴ Ellen Koenig,⁵ Sasisopin Kiertiburanakul,⁶ Man-Po Lee,⁷ Khuanchai Supparatpinyo,⁸ Fujie Zhang,⁹ Hongyuan Wang,¹⁰ Jason Hindman,¹⁰ Hal Martin,¹⁰ Jared Baeten,¹⁰ Taisheng Li¹¹

Sunumu yapacak olan merkez araştırmacısı: **Prof. Dr. Volkan Korten**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi

¹HIV-NAT, Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok; ²Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai; ³Department of Medicine, Kuala Lumpur General Hospital, Kuala Lumpur; ⁴National Taiwan University Hospital, Taipei; ⁵Instituto Dominicano de Estudio Virologicos – IDEV, Santo Domingo; ⁶Ramathibodi Hospital, Bangkok; ⁷Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong; ⁸Chiang Mai University, Chiang Mai; ⁹Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing; ¹⁰Gilead Sciences, Inc., Foster City; ¹¹Peking Union Medical College Hospital, Beijing

- ◆ Kronik hepatit B (KHB), HIV ile yaşayan bireylerin ~%8'ini etkiler ve HIV/HBV koenfeksiyonu oranları, her iki virüsün de endemik olduğu bölgelerde %25'e ulaşabilir¹⁻³
 - Koenfeksiyon, morbidite ve mortaliteyi kötüleştirir. HIV/HBV koenfeksiyonu olan bireyler, yalnızca HBV ile enfekte olanlara kıyasla daha yüksek HBV DNA düzeylerine sahiptir, siroz ve karaciğer kanseri riskleri daha yüksektir
- ◆ HIV/HBV koenfeksiyonu olan bireyler, her iki virüsü de baskılamak için tedavi görmelidir
 - Uluslararası kılavuzlar, HIV/HBV koenfeksiyonu olan çoğu birey için NRTI omurgası olarak 3TC veya FTC ile kombinasyon halinde TDF veya TAF temelli bir ARV rejim önermektedir⁴⁻⁷
- ◆ TDF ve TAF, HBV tedavisinde onaylıdır ve her ikisi de HIV tedavisinde ARV rejiminin parçası olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Ancak HIV/HBV koenfeksiyonu olan ve tedaviye yeni başlayan yetişkinlerde, TDF ile TAF temelli ART'leri karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır



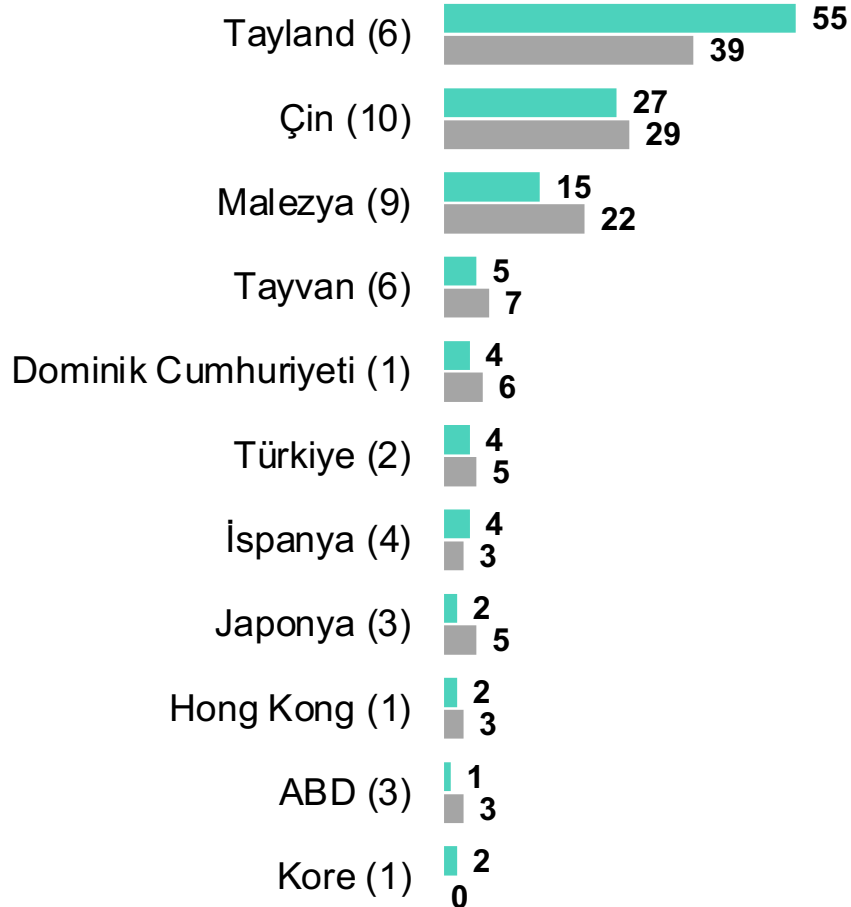
3TC, lamivudin; B/F/TAF, biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; FTC, emtrisitabin; NRTI, nükleos(t)id revers transkriptaz inhibitörü; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

1. Leumi S, et al. Clin Infect Dis. 2020;71:2799-806; 2. Kellerman SE, et al. J Infect Dis, 2003;188:571-7; 3. Kourtis AP, et al. N Engl J Med. 2012;366:1749-52; 4. WHO. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach; 2021; 5. EACS Guidelines v11.0, October 2021; 6. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV; Accessed 30 Jun 2022; 7. Saag MS, et al. JAMA, 2020;324:1651-69.

DTG, dolutegravir; eGFR_{CG}, Cockcroft-Gault denkleminde tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HBeAg, hepatit B e antijeni; TFV, tenofovir. ClinicalTrials.gov NCT03547908.

Çalışmaya Kayıt ve Başlangıç Özellikleri

Katılımcıların Coğrafi Dağılımı (Aktif Merkezler), n

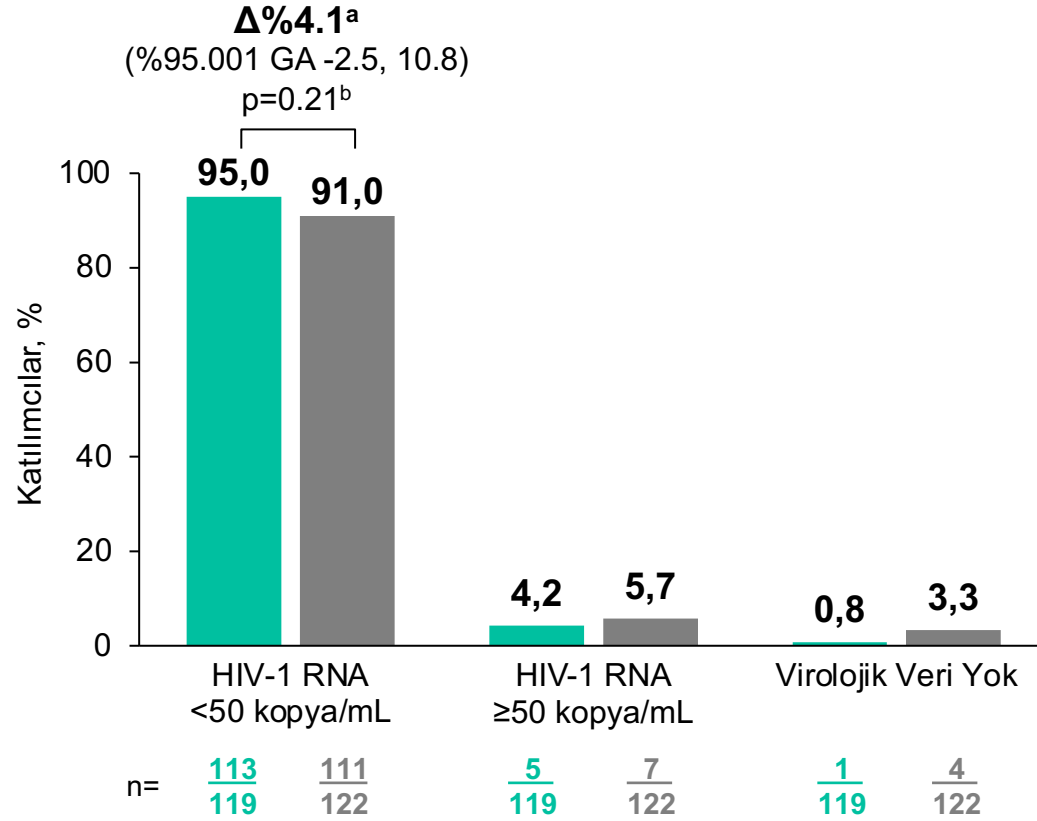


	B/F/TAF n=121	DTG + F/TDF n=122
Medyan yaş, yıl (IQR)	31 (27, 39)	32 (25, 38)
Doğumda kadın cinsiyet, n (%)	9 (7)	2 (2)
Irk/etnik köken, n (%)		
Asyalı	108 (89)	106 (87)
Beyaz	10 (8)	9 (7)
Siyahi	2 (2)	6 (5)
Diğer	1 (1)	1 (1)
Medyan vücut kitle indeksi, kg/m ² (IQR)	22.2 (19.9, 24.7)	21.7 (19.3, 23.7)
Medyan HIV-1 RNA, log ₁₀ kopya/mL (IQR)	4.7 (4.2, 5.1)	4.7 (4.3, 5.0)
HIV-1 RNA >100,000 kopya/mL, n (%)	38 (31)	34 (28)
Medyan CD4 hücre/μL (IQR)	245 (127, 383)	236 (121, 380)
CD4 sayısı <200 hücre/μL, n (%)	46 (38)	52 (43)
Medyan HBV DNA, log ₁₀ IU/mL (IQR)	8.0 (6.5, 8.4)	8.1 (6.6, 8.5)
HBV DNA ≥8 log ₁₀ IU/mL, n (%)	60 (50)	66 (54)
HBeAg pozitif, n (%)	92 (76)	97 (80)
ALT >ULN, n (%)*	60 (50)	47 (39)

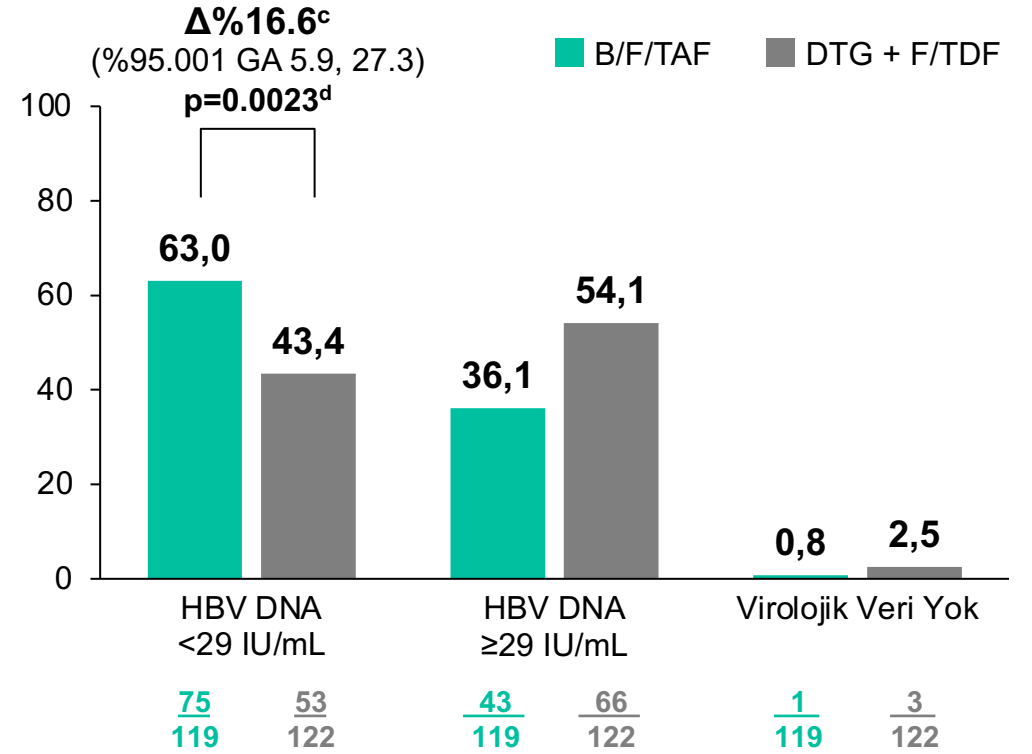
*Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterleri: 25 U/L (kadınlarda), 35 U/L (erkeklerde). IQR, çeyrekler arası aralık; ULN, normalin üst sınırı.

48. Haftada Virolojik Sonuçlar: Ortak Birincil Sonlanım Noktaları

HIV-1 RNA <50 kopya/mL
(FDA Snapshot algoritması)



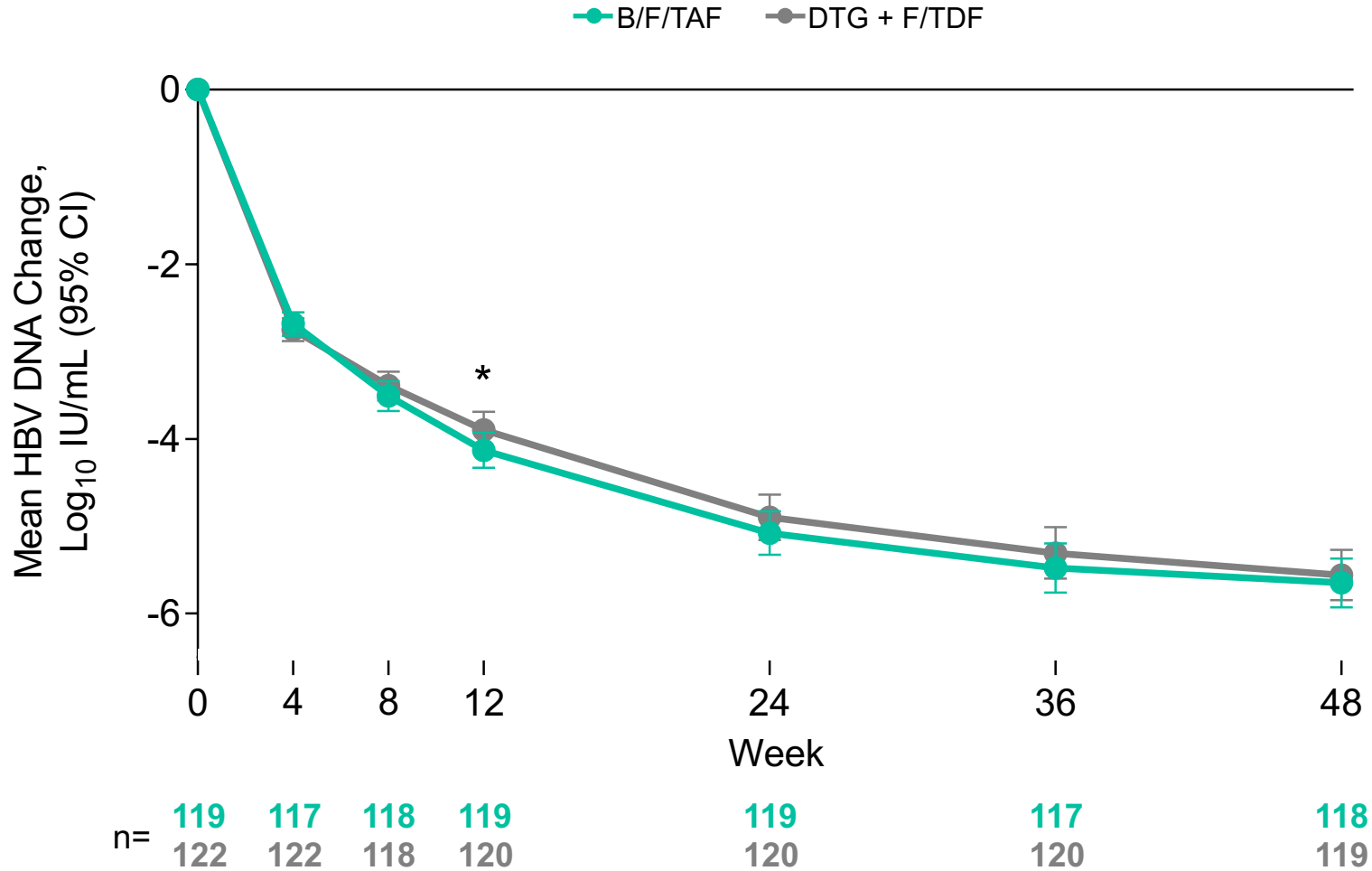
HBV DNA <29 IU/mL
(M=F analizi)



- ◆ Başlangıca kıyasla ortalama CD4 değişimi, hücre/ μ L (%95 GA): B/F/TAF +200 (175, 226), DTG + F/TDF +175 (152, 198)

^aBaşlangıçtaki HIV-1 RNA katmanına göre düzeltilmiş Mantel-Haenszel (MH) oranlarına dayalıdır (< vs ≥ 100.000 kopya/mL); ^bBaşlangıçtaki HIV-1 RNA düzeyine göre katmanlandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi; ^cBaşlangıçtaki HBeAg durumuna (pozitif vs. negatif) ve HBV DNA kategorisine (< vs $\geq 8 \log_{10}$ IU/mL) göre düzeltilmiş MH oranlarına dayalıdır; ^dBaşlangıçtaki HBeAg durumu ve başlangıçtaki HBV DNA kategorisine göre katmanlandırılmış CMH testi. Tam analiz seti. M=F, eksik = başarısız, GA, güven aralığı.

48. Haftada Virolojik Sonuçlar: HBV DNA Değişimleri



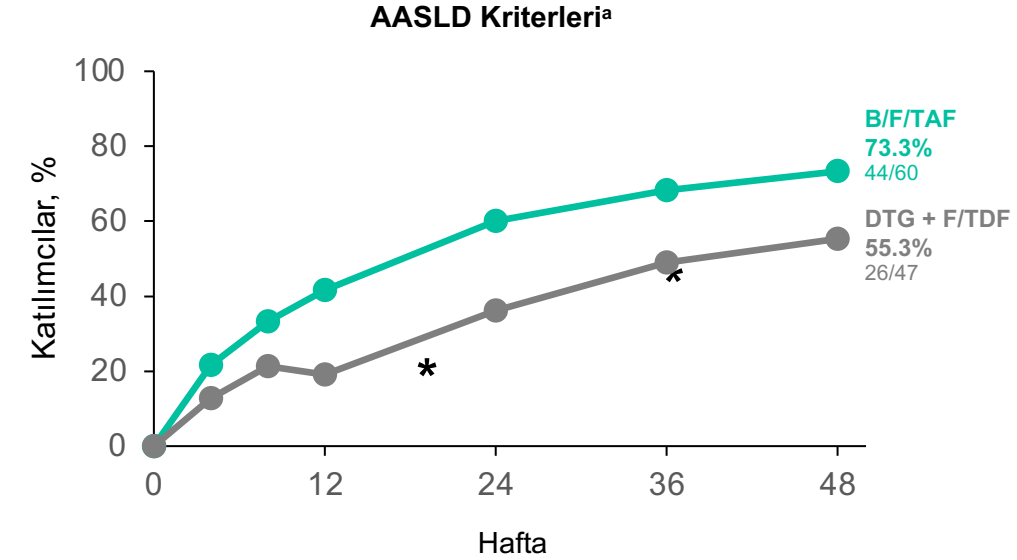
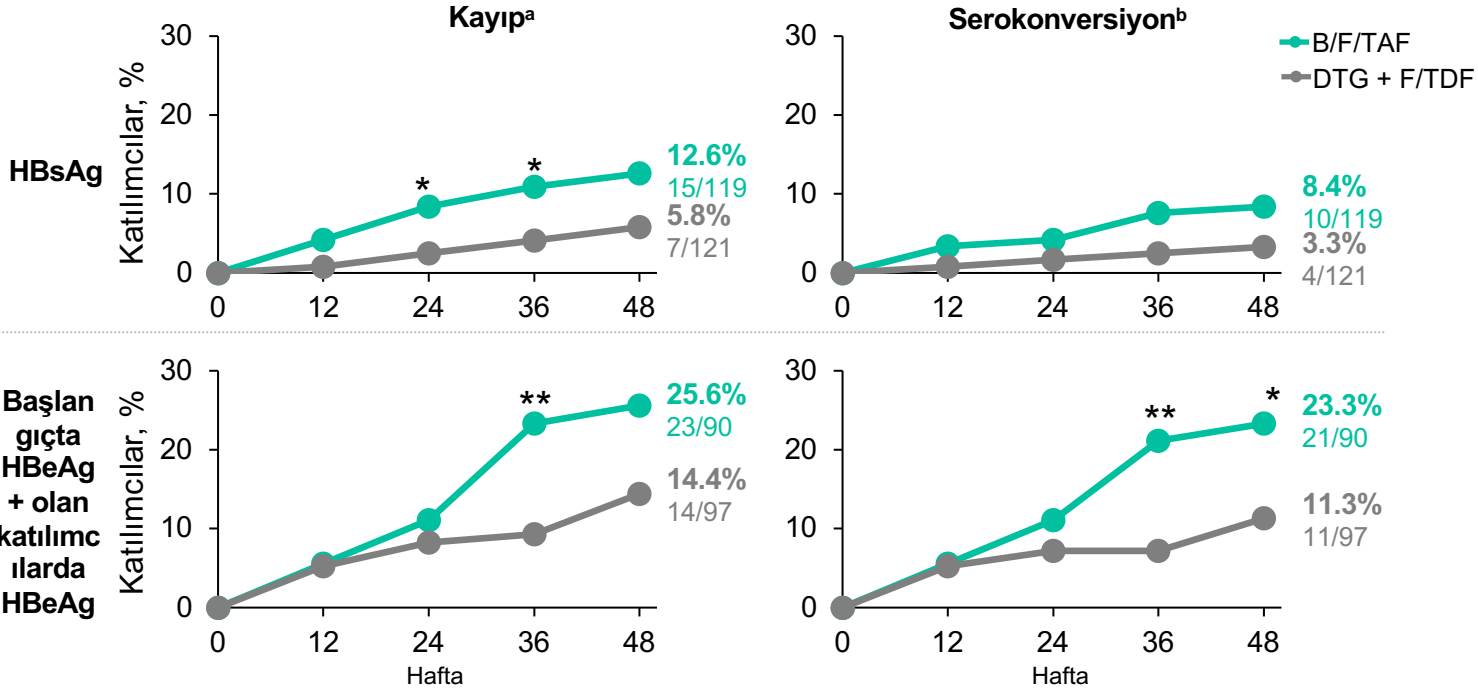
*p<0.05, başlangıçtaki HBeAg katmanı ve HBV DNA katmanına göre düzeltilmiş varyans analizi (ANOVA) modeli kullanılarak.

48. Haftada HBs/eAg Kaybı ve Serokonversiyonu

M=F Serolojisi Değerlendirilebilen Tam Analiz Seti

48 Haftada ALT Normalizasyonu

M=F (Başlangıç ALT > ULN Tam Analiz Seti)



*p<0.05, **p<0.01, HBsAg kaybı ve serokonversiyon için başlangıçtaki HBeAg durumuna (pozitif vs negatif) ve başlangıçtaki HBV DNA'ya (< vs ≥8 log₁₀ IU/mL) göre katmanlandırılmış CMH testleri, HBeAg kaybı ve serokonversiyon için başlangıçtaki HBV DNA'ya göre katmanlandırılmış (< vs ≥8 log₁₀ IU/mL) testler; aBaşlangıçta HBs/eAb -/eksik olanlarda başlangıçta HBs/eAg+ olup başlangıç sonrası -'e değişim; bBaşlangıçta -/eksik olup başlangıç sonrası vizitte HBs/eAg kaybı ve HBs/eAb'nin +'e değişimi.

*p<0,05, başlangıçtaki HBeAg durumuna (pozitif vs. negatif) ve başlangıçtaki HBV DNA'ya (< vs ≥8 log₁₀ IU/mL) göre katmanlandırılmış CMH testleri; aALT ULN 25 U/L (kadınlarda), 35 U/L (erkeklerde).

48 Haftada HIV Direnci

48 Haftada Görülen Advers Olaylar: Genel Özet

Katılımcılar, n	B/F/TAF n=119	DTG + F/TDF n=122
Direnç testi kriterlerini karşılayanlar ^a	3	4
NRTI direnci saptanan	0	1
INSTI direnci saptanan	0	0

- ◆ Direnç analizi popülasyonunda B/F/TAF'ın herhangi bir bileşenine karşı tedaviye bağlı direnç gelişimi olmadı
- ◆ DTG + F/TDF kullanan bir katılımcıda 24. haftada NRTI'a dirençli K70E ve 36. haftada M184V/I geliştirdi (K70E yokluğunda). 36. haftadaki test tekrarında yeniden baskılanmış olan katılımcı, daha sonra takipten çıktı

^aDoğrulanmış virolojik başarısızlıkta, 48. Haftada veya tedavi sırasındaki son ziyarette HIV-1 RNA \geq 200 kopya/mL olması. (Tam Analiz Seti). INSTI, integras zincir transfer inhibitörü.

	% Katılımcılar	
	B/F/TAF n=121	DTG + F/TDF n=122
Tedaviye bağlı gelişen AO	89	86
Derece 3 veya 4	14	16
Tedaviye bağlı gelişen, çalışma ilacıyla ilişkili AO	24	27
Derece 3 veya 4	5	1
Tedaviye bağlı gelişen ciddi AO	12	12
Tedaviye bağlı gelişen, çalışma ilacıyla ilişkili ciddi AO	1 ^a	0
Tedaviye bağlı gelişen, tedavinin kesilmesine yol açan AO	1 ^b	0
Ölüm	1 ^c	1 ^c

^a32. Günde bir Kriptokok menenjitisi vakası (40. Günde düzeldi); ^b1115. Günde Hepatoselüler karsinom (daha sonra bakımında öldü); ^cSırasıyla 28 ve 38. günlerde, bilinmeyen bir nedenle.

48 Haftada Tüm Derecelerden ve Çalışma İlacıyla İlişkili AO'lar

Tercih Edilen Terim		% Katılımcılar	
		B/F/TAF n=121	DTG + F/TDF n=122
Tedaviye bağlı gelişen herhangi bir AO		89	86
Tüm Derecelerden AO'lar, Terimlerin $\geq\%10$ 'u	Üst solunum yolu enfeksiyonu	17	11
	COVID-19	13	11
	Pireksi	9	12
	ALT artışı	7	11
	Nazofarenjit	11	4
Çalışma ilacıyla ilişkili herhangi bir AO		24	27
Çalışma ilacıyla ilişkili AO'lar, Terimlerin $\geq\%2$ 'si	Kilo artışı ^a	6	7
	ALT artışı	1	5
	Baş ağrısı	3	2
	Bulantı	1	4
	Baş dönmesi	2	2

^aTercih edilen terimler 'kilo artışı' ve 'anormal kilo alımı'nı içerir. 48. Haftada başlangıca kıyasla medyan VKİ değişimi (IQR), kg/m²: B/F/TAF +1.3 (0.3, 2.7), DTG + F/TDF +0.8 (-0.5, 1.5).

48 Haftada Derece 3 veya 4 Laboratuvar Anomalileri

Maksimum Tedaviye Bağlı Gelişen Toksikite Derecesi	% Katılımcılar	
	B/F/TAF n=120	DTG + F/TDF n=121
Herhangi Derece 3 veya 4	34	31
Her iki grubun $\geq\%2$ 'sinde Derece 3 veya 4		
ALT artışı ^a	20	13
AST artışı ^a	13	12
LDL (açlık, artış)	8	2
Amilaz artışı ^b	5	7
İdrarda glükoz artışı ^c	3	2
Total kolesterol (açlık, artış)	3	0
Nötrofillerde düşüş	0	2

^aGeçiciydi ve tedavinin kesilmesine neden olmadı; ^bPankreatit vakası görülmedi; ^cEşzamanlı hiperglisemisi olmayan non-diyabetiklerde glükozüri vakası görülmedi

Sonuçlar

HIV-1/HBV koenfeksiyonu olan ve birinci basamak antiviral tedavi başlanan yetişkinlerde 48 haftalık tedavi sonrası:

- ◆ B/F/TAF, HIV-1 RNA < 50 k/mL'ye ulaşmak açısından DTG + F/TDF'e noninferiordü (%95 vs. %91)
- ◆ B/F/TAF, HBV DNA < 29 IU/mL'ye ulaşmak açısından DTG + F/TDF'ten üstündü (%63 vs. %43)
- ◆ B/F/TAF, DTG + F/TDF'e kıyasla daha yüksek HBeAg serokonversiyon oranlarıyla ilişkilendirildi (%23 vs. %11), HBsAg kaybı/serokonversiyonu, HBeAg kaybı ve ALT normalizasyonu görülenlerin sayısı daha yüksekti ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu
- ◆ Hiçbir katılımcıda B/F/TAF kullanırken tedaviye bağlı HIV-1 ilaç direnci gelişmedi
- ◆ B/F/TAF ve DTG + F/TDF iyi tolere edildi, çalışma ilacıyla ilişkili AO ve tedavinin kesildiği vaka sayısı azdı

B/F/TAF, HIV-1/HBV koenfeksiyonu olan bireyler için güvenli ve etkili bir tedavidir



B/F/TAF ile tedavi başlanan yetişkinlerde 5 yıllık sonuçlar için bkz. Sax P ve ark. EPB150

Teşekkür

ALLIANCE Araştırmacılarına, Çalışma Ekibine ve Tüm Katılımcılara Teşekkürler

Amerika

GE Crofoot
E Koenig
MN Ramgopal
L Santiago

Avrupa / Batı Asya

JG Garcia
MG Hernandez-Mora
V Korten
M Laguno
L Martin-Carbonero
O Tabak

Doğu Asya

S-H Cheng
L Dai
S He
C-C Hung
SI Kim
M-P Lee
L Li
T Li
H Lu
P-L Lu
H Nakajima
S Oka
T Shirasaka
H-C Tsai
H Wang
M Wang
C-C Wang
H Wei
C-J Yang
F Zhang
B Zhu

Güneydoğu Asya

A Avihingsanon
P Chetchotisakd
TS Chow
HH Chua
AM Jelani
HB Ker
S Khusuwan
S Kiertiburanakul
CS Kumar
HG Lee
CL Leong
SFBS Omar
AKA Rahman
W Ratanasuwan
K Supparatpinyo