

# HIV ile Yaşayan Bireylerin Tedavisinde Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid (B/F/TAF): Çok Ülkeli Bir Kohort Çalışmasında Yaşa, Irka, Cinsiyete, Tedaviye Uyuma ve Geç Başvuru Durumuna Göre 24. Ay Analizi

Benoit Trottier,<sup>1</sup> Andrea Antinori,<sup>2</sup> Joss De Wet,<sup>3</sup> Claudine Duvivier,<sup>4,5</sup> Hila Elinav,<sup>6</sup> Stefan Esser,<sup>7</sup> Jade Ghosn,<sup>8</sup> Jan den Hollander,<sup>9</sup> Jack S Lambert,<sup>10,11</sup> Celia Miralles,<sup>12</sup> Sven Schellberg,<sup>13</sup> Berend van Welzen<sup>14</sup>

Sunumu yapacak olan merkez araştırmacısı: **Prof. Dr. Volkan Korten**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

1. Clinique de Médecine Urbaine du Quartier Latin, Montreal, QC, Canada; 2. National Institute of Infectious Diseases, L. Spallanzani, IRCCS, Rome, Italy; 3. Spectrum Health, Vancouver, BC, Canada; 4. AP-HP - Necker-Enfants Malades Hospital, Infectious Diseases Department, Necker-Pasteur Infectiology Center, Paris, France; 5. IHU Imagine, Institut Cochin - CNRS 8104 - INSERM U1016 - RIL (Retrovirus, Infection and Latency) Team, University of Paris, Paris, France; 6. Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; 7. University Hospital Essen, Essen, Germany; 8. Bichat University Hospital, Paris, France; 9. Maastricht Hospital, Rotterdam, the Netherlands; 10. Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland; 11. University College Dublin, Dublin, Ireland; 12. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain; 13. Novopraxis Berlin GbR, Berlin, Germany; 14. University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

SS-106

KLIMIK 2023,  
13- 16 Mart 2023  
Sözlü Sunum

# Ek bilgi

- Bu setteki slaytlar, ana posterde sunulmayan ek analiz sonuçlarını içerir

## Yöntemler

- HIV-1 RNA < 50 k/mL Eksik = Dahil Edilmeyen (M = E) ve Tedavi Kesilmesi = Başarısızlık (D = F) yaklaşımları kullanılarak analiz edilmiştir
  - M = E: Eksik veriler analize dahil edilmemiştir, yalnızca 24. ay zaman penceresinde çalışma ilacı kullanılırken toplanan HIV-1 RNA verileri analiz edilmiştir
  - D = F: Tedavinin kesildiği hastalarda tedavi başarısız sayılmıştır
- İstatistiksel analizler
  - Birincil sonlanım noktası analizleri için *P*-değerleri, Fisher exact veya ki kare testlerinden uygun olanlar kullanılarak hesaplanmıştır
  - 24. ayda CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranında meydana gelen değişimlerin *P*-değerleri, başlangıca göre mutlak değişim için işaret (sign) testi kullanılarak hesaplanmıştır
  - Güvenlilik ve kilo alt grup analizlerinin *P*-değerleri Fisher exact, ki kare veya Wilcoxon testlerinden uygun olanlar kullanılarak hesaplanmıştır

# Ek başlangıç özellikleri (I)

	Tedavi naif n = 135	Tedavi deneyimli n = 703
<b>Devam eden komorbiditeler, n (%)*</b>	[n = 134]*	[n = 703]*
Yok	63 (47)	188 (27)
1	30 (22)	154 (22)
2	15 (11)	118 (17)
≥ 3	26 (19)	243 (35)
<b>Başlangıçta eşzamanlı kullanılan ARV dışı ilaçlar</b>	[n = 127]*	[n = 689]*
Yok	67 (53)	268 (39)
1	32 (25)	146 (21)
2	12 (9)	86 (13)
≥ 3	16 (13)	189 (27)
<b>Geçmişte kullanılan ART rejimi sayısı, medyan (Q1, Q3)</b>	–	2 (1, 4)
<b>HIV-1 RNA, k/mL, medyan (Q1, Q3)</b>	4.76 (4.03, 5.28) [n = 133]*	1.59 (1.28, 1.59) [n = 628]*
> 100,000 k/mL, n (%)	50 (38)	3 (1)
<b>Virolojik başarısızlık öyküsü, n (%)</b>	–	74 (11)
<b>HIV tanısından B/F/TAF başlanmasına kadar geçen süre, gün, medyan (Q1, Q3)</b>	17 (7, 41) [n = 114]*	–

\*[n değerleri] verileri mevcut olan katılımcıları temsil eder  
ART, antiretroviral tedavi; ARV, antiretroviral; B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid

## Ek başlangıç özellikleri (II)

### B/F/TAF ile başlama veya B/F/TAF'a geçme nedenleri

B/F/TAF ile başlama nedeni, n (%)	TN n = 135
Kılavuzlara uygun şekilde erken tedavi	100 (74)
Önleme amaçlı tedavi	29 (22)
Katılımcının isteği	42 (31)
Diğer	7 (5)

B/F/TAF'a geçiş nedeni, n (%)	TD n = 703
ART'nin sadeleştirilmesi	418 (60)
Katılımcının tercihi	210 (30)
Mevcut ART'nin yan etkisi	181 (26)
Diğer	133 (19)

### Çalışmaya başlamadan hemen önceki ART

	TD n = 703
Önceki ART rejimleri, medyan (Q1, Q3)	2 (1, 4) [n = 698]*
Önceki ART rejimleri, n (%)	
1	197 (28)
2	186 (27)
3	102 (15)
4	76 (11)
En yaygın kullanılan ( $\geq 5$ ) önceki ART rejimleri	
E/C/F/TAF	143 (20)
DTG + F/TAF	83 (12)
DTG/ABC/3TC	57 (8)
DTG + F/TDF	49 (7)
RAL + F/TDF	33 (5)
RAL + F/TAF	32 (5)
TDF kullanım öyküsü	
Herhangi bir zamanda, n (%)	473 (67)
B/F/TAF başlangıcından hemen önce, n (%)	241 (35)

\*[n-değeri], verileri mevcut olan katılımcıları temsil eder  
3TC, lamivudin; ABC, abakavir; B, biktegravir; C, kobisistat; DTG, dolutegravir; E, elvitegravir; F, emtrisitabin; RAL, raltegravir; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

# 24 aylık dönemde B/F/TAF tedavisinin kesilme nedenleri

Tedavi kesilenler, n (%)	TN n = 135	TD n = 703
<b>Herhangi bir nedenle tedavisi kesilenler</b>	<b>15 (11)</b>	<b>103 (15)</b>
Advers olay	9 (7)	59 (8)
Katılımcının kararı	2 (1)	14 (2)
Gebelik	0	1 (< 1)
Ölüm	2* (1)	8† (1)
<b>Etkililik görülmemesi</b>	<b>0</b>	<b>5 (1)</b>
Eksik	0	4 (1)
Araştırmacının kararı	2 (1)	10 (1)
Yeni tedavi	0	2 (< 1)

## 'Etkililik görülmemesi' nedeniyle B/F/TAF kesilenler

Katılımcı	BL VY	B/F/TAF kullanırken ölçülen son VY (k/mL)	B/F/TAF kullanılan süre (gün)	BL mutasyonları	Çalışmada ölçülen son VY (k/mL)	BL sonrası mutasyonlar	Switch ART
1	77	131 (M6)	275	Veri yok	< 50 (M24)	Veri yok	DRV/COBI/F/TAF
2	< 50	222 (M6)	245	K103N	< 50 (M24)	K103N	ABC/DTG/3TC
3	1.088	57 (M6)	298	Yok	1,060 (M24)	Veri yok	DOR/3TC/TDF (B/F/TAF'a geri döndü)
4	< 50	740 (M3)	119	Veri yok	< 50 (M24)	Veri yok	DRV/r + DTG
5	Veri yok	148 (M6)	211	Yok	< 50 (M12)	Veri yok	DOR/3TC/TDF

\*TN grubundaki ölümler: kardiyopulmoner arrest (n = 1), bilinmiyor (n = 1), ölümler B/F/TAF ile ilişkili değildi; †TD grubundaki ölümler: kalp yetmezliği (n = 1), meningeal karsinomatosis (n = 1), beyin metastazları (n = 1), solunum yetmezliği (n = 1), sepsis (n = 1), bilinmiyor (n = 3), ölümler B/F/TAF ile ilişkili değildi  
B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; BL, başlangıç; M, ay; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif; VY, viral yük

# Kilit popülasyonlarda etkililik: HIV-1 RNA < 50 k/mL

## Tedaviye uyuma göre HIV-1 RNA < 50 k/mL (TD)

	< %80 n = 7	≥ %80 n = 310
n (%)	7 (100)	295 (95)
%95 GA	59, 100	92, 97
<i>P</i> -değeri*	1.000	

## Yaşa göre HIV-1 RNA < 50 k/mL (TD)

	< 65 yaş n = 478	≥ 65 yaş n = 43
n (%)	454 (95)	43 (100)
%95 GA	93, 97	92, 100
<i>P</i> -değeri*	0.247	

## Başlangıçta VY >50 k/mL olan TD katılımcılarda (n = 48) HIV-1 RNA <50 k/mL

	3 ay n = 37 <sup>†</sup>	6 ay n = 39 <sup>†</sup>	12 ay n = 34 <sup>†</sup>	24 ay n = 32 <sup>†</sup>
n (%)	30 (81)	29 (74)	27 (79)	27 (84)
%95 GA	65, 92	58, 87	62, 91	67, 95

\**P*-değerleri Fisher exact testi ile hesaplanmıştır; <sup>†</sup>VY verisi mevcut olanların sayısı  
TD, tedavi deneyimli; VY, viral yük

# CD4 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı değişimi: Cinsiyet ve yaş

## Cinsiyete göre başlangıçtan 24. aya kadar CD4 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranındaki değişimler (TD katılımcılar)

	Kadınlar	Erkekler
<b>CD4 hücre sayısı</b>		
n	44	380
Medyan (Q1, Q3) değişim, hücre/ $\mu$ L	58.5 (-93.0, 136.5)	43.0 (-62.0, 157.5)
<i>P</i> -değeri*	0.096	< 0.001
<b>CD4/CD8 oranı</b>		
n	39	339
Medyan (Q1, Q3) değişim	0.07 (-0.10, 0.16)	0.05 (-0.06, 0.20)
<i>P</i> -değeri*	0.047	< 0.001

## Yaş grubuna göre başlangıçtan 24. aya kadar CD4 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranındaki değişimler (TD katılımcılar)

	$\geq 50$ yaş	< 50 yaş	$\geq 65$ yaş	< 65 yaş
<b>CD4 hücre sayısı</b>				
n	206	218	33	391
Medyan (Q1, Q3) değişim, hücre/ $\mu$ L	43.0 (-54.0, 156.0)	49.5 (-67.0, 157.0)	31 (-50.0, 220.0)	50.0 (-65.0, 155.0)
<i>P</i> -değeri*	< 0.001	0.002	0.150	< 0.001
<b>CD4/CD8 oranı</b>				
n	184	194	30	348
Medyan (Q1, Q3) değişim	0.03 (-0.07, 0.15)	0.06 (-0.06, 0.20)	0.04 (-0.13, 0.10)	0.05 (-0.06, 0.20)
<i>P</i> -değeri*	0.002	< 0.001	0.572	< 0.001

\*Başlangıçtan itibaren mutlak değişim için *P*-değerleri sign testi kullanılarak hesaplandı  
M, Ay; TD, tedavi deneyimli

# Majör direnç mutasyonlarının prevalansı

# İlaç ile ilişkili AO'lar ve CAO'lar

## Başlangıçtaki prevalans

Başlangıçta $\geq 1$ primer mutasyonu olan katılımcılar, n (%) <sup>*</sup>	TN n = 83	TD n = 326
Yok	74 (89)	243 (75)
Var	9 (11)	83 (25)

Dikkate alınması gereken başlıca mutasyonlar, n <sup>†</sup>	TN	TD
<b>NNRTI</b>	7	45
K103N/S	3	20
<b>PI</b>	2	20
M46I/L	0	9
<b>NRTI</b>	1	48
M41L	0	11
K65R	1	1
D67N	0	10
T69ins	0	0
M184V/I	0	29
T215Y/F	0	11
K219Q/E/N/R	0	8
<b>INSTI</b>	1	0
T97A	1	0

Katılımcıların %48'inin başlangıçta genotip testi verisi yoktu

B/F/TAF bileşenlerine karşı tedaviye bağlı gelişen herhangi bir direnç tanımlanmadı

<sup>\*</sup>Başlangıçta genotip testi verisi bulunan katılımcı sayısı; <sup>†</sup>Bir katılımcıda > 1 mutasyon olabilir  
INSTI, integras zincir transfer inhibitörü; NNRTI, non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleo[s/t]id revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

Genel popülasyonun $\geq 1$ 'inde meydana gelen ilaç ile ilişkili AO'lar, n (%)	Toplam N = 838 <sup>*</sup>	TN n = 135 <sup>*</sup>	TD n = 703 <sup>*</sup>
Kilo artışı	39 (5)	10 (7)	29 (4)
Depresyon	15 (2)	1 (1)	14 (2)
Bulantı	9 (1)	2 (2)	7 (1)
Diyare	8 (1)	0	8 (1)
Bitkinlik	8 (1)	1 (1)	7 (1)

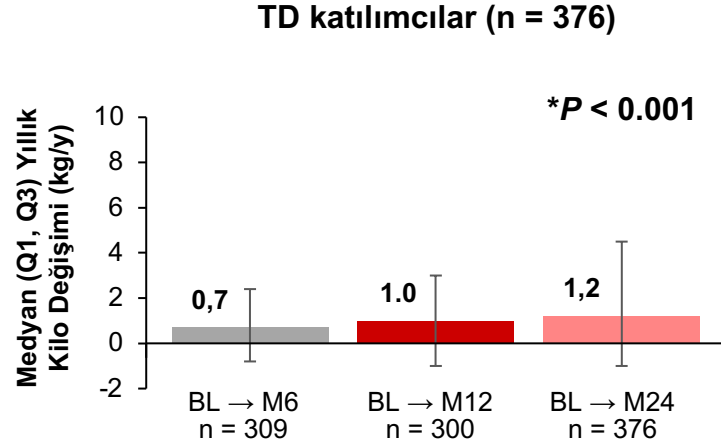
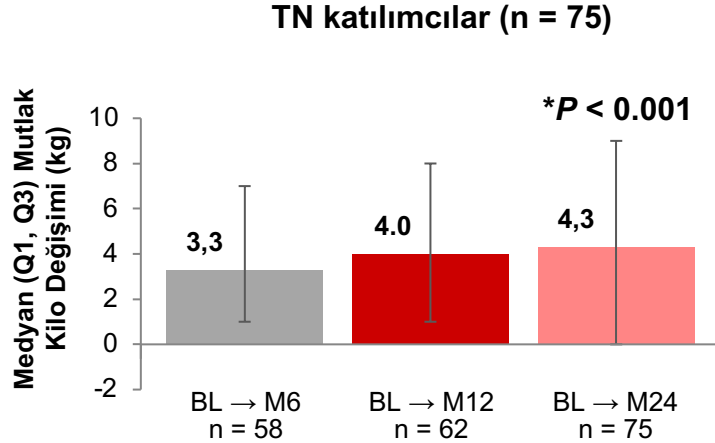
2 katılımcıda, ilaç ile ilişkili CAO olarak depresyon gözlemlendi, ikisi de TD grubundaydı

<sup>\*</sup>Aynı kişide aynı tercih edilen terimden birden fazla olayın bildirilmesi durumunda, o terim altında o kişi bir kez sayılmıştır.  
AO, advers olay; CAO, ciddi advers olay; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif



# Başlangıçtan itibaren 24 ay içinde kilo değişimi

Başlangıçtan itibaren medyan kilo değişimi (BL ve 24. ayda kilo ve VKİ verisi olan popülasyon)



\*Başlangıçtan 24. aya kadar mutlak değişim için P-değerleri sign testi kullanılarak hesaplandı  
BL, başlangıç; M, Ay; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

# Açıklamalar

- **BT:** danışmanlık ücretleri, Gilead, Merck, ViiV'den konuşmacı ödemeleri; Merck'ten başış; ViiV'den eğitim amaçlı sunumlar geliştirilmesine karşılık ödeme
- **AA:** AstraZeneca, Gilead, GSK, Janssen, Merck, Roche, Theratechnologies, ViiV'den danışmanlık ücretleri; AstraZeneca, Gilead, GSK, Janssen, Merck, Pfizer, Roche, Theratechnologies, ViiV'den eğitim amaçlı sunumlar geliştirilmesine karşılık ödeme
- **JDW:** Gilead, Merck, ViiV'den danışmanlık ücretleri
- **CD:** Gilead, MSD'den danışmanlık ücretleri; Gilead, MSD, ViiV'den başış
- **HE:** danışmanlık ücretleri, Gilead, GSK, ViiV'den konuşmacı ödemeleri; Gilead'dan başış; MSD'den ilaç, ekipman desteği veya idari destek
- **SE:** Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV'den danışmanlık ücretleri; Gilead, Janssen, MSD, ViiV'den başış, konuşmacı ödemeleri
- **JG:** AstraZeneca, Gilead, Theratechnologies, ViiV'de yönetim kurulu üyeliği; Gilead, ViiV'den başış
- **JdH:** AbbVie, AstraZeneca, Gilead, ViiV'den danışmanlık ücretleri
- **JSL:** bildirilecek bir destek yok
- **AM:** Gilead, Janssen, MSD'den danışmanlık ücretleri, başış ve konuşmacı ödemeleri; Gilead, MSD'den eğitim amaçlı sunum

- geliştirilmesine karşılık ödeme
- **CM:** bildirilecek bir destek yok
- **SS:** Gilead, Janssen, MSD, ViiV'den danışmanlık ücretleri; Gilead için inceleme faaliyetlerine katılım; MSD, ViiV'den konuşmacı ödemeleri; Gilead, MSD'den eğitim amaçlı sunum geliştirilmesine karşılık ödeme
- **BvW:** danışmanlık ücretleri, Gilead, ViiV'den konuşmacı ödemeleri; Gilead'dan başış
- **CE, TS, RH, DT ve AM:** Gilead çalışanlarıdır ve Gilead'da kendi hisseleri bulunmaktadır

# Teşekkür

- Çalışmanın tüm katılımcılarına ve araştırmacılarına teşekkür ederiz.
- Gilead'dan Tali Cassidy ve Vera Sterlemann'a veri analizine verdikleri destek için özel teşekkürlerimizi sunarız.