

HIV ile Yaşayan ve KBH Öyküsü olan Tedavi Deneyimli (TD) Kişilerde Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid'in (BIC/FTC/TAF) Gerçek Yaşamdaki Etkililiği ve Tolerabilitesi

Ansgar Rieke, ¹ Joss De Wet, ² Vincenzo Esposito, ³ Ana Silva Klug, ⁴ Itzchak Levy, ⁵ John S Lambert, ⁶ Marta Boffito, ⁷ Berend Van Welzen, ⁸ Rachel Rogers, ⁹ Nathan Unger, ⁹ Tali Cassidy, ¹⁰ Rebecca Harrison, ¹⁰ [Güniz Kayahan](#), ¹¹ Christine Katlama, ¹²

¹Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof Koblenz, Koblenz, Almanya; ²Spectrum Health, Vancouver, BC, Kanada; ³Infectious Diseases and Gender Medicine Unit, Cotugno Hospital, AO dei Colli, Napoli, İtalya; ⁴HIV and STD Unit (Infectious Disease Service), Hospital Universitari de Bellvitge-Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barselona, İspanya; ⁵Infectious Disease Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, İsrail; ⁶Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, İrlanda; ⁷HIV Department, Chelsea and Westminster Hospital Foundation Trust, Londra, Birleşik Krallık; ⁸Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Hollanda; ⁹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, ABD; ¹⁰Gilead Sciences, Stockley Park, Birleşik Krallık; ¹¹Gilead Sciences Türkiye Medikal İlişkiler, İstanbul, Türkiye; ¹²Infectious Diseases Department, Sorbonne University, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, Fransa

Türkiye'de KLİMİK Kongresi'nde Sunulmuştur
Türkiye
4-6 Mart 2024

Açıklamalar

- ◆ **Güniz Kayahan:** Gilead çalışanlarıdır

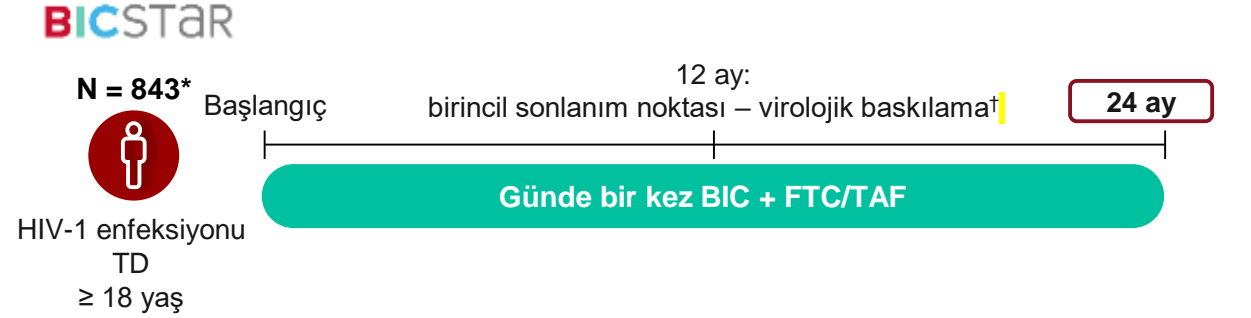
Giriş ve Yöntemler

- ◆ TAF temelli rejimler DHHS'nin klinik uygulama kılavuzlarında önerilmektedir ve devam eden KBH'si olan HİYK'de (tahmini CrCl 30-60 mL/dk*) kullanımları FDA tarafından onaylıdır^{1,2}
- ◆ HIV ile yaşayan 9322 yetişkin ve çocuktan elde edilen klinik çalışma verilerinin birleştirilmiş bir analizinde, TAF temelli rejim kullanan katılımcıların hiçbirinde proksimal renal tübülopati görülmemiştir. Ayrıca TAF temelli olmayan rejimler kullanan katılımcılara kıyasla, TAF temelli rejim kullananlarda renal AO'lara bağlı tedavi bırakma oranı anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur ($P < 0.001$)³
- ◆ HIV ve KBH ile yaşayan kişilerde TAF temelli rejimlerin gerçek yaşamdaki etkililiği ve güvenliliğine ilişkin veriler sınırlıdır.
- ◆ Devam eden, uluslararası (AB/Birleşik Krallık, İsrail, Asya, Kanada) BICSTaR kohort çalışması, tedavi naif (TN) ve tedavi deneyimli (TD) HİYK'de, TAF temelli bir tek tablet rejimi olan ve günde bir kez alınan BIC/FTC/TAF'ın gerçek yaşamdaki etkililiğini ve güvenliliğini araştırmaktadır.
 - BIC/FTC/TAF'ın kreatininin tübüler sekresyonunu inhibe ederek serum kreatinin düzeylerini artırdığı gösterilmiş olsa da, bu durum gerçek renal glomerüler fonksiyonu etkilememektedir¹

BICSTaR verilerini kullanarak, KBH öyküsü olan TD HİYK'de BIC/FTC/TAF'ın renal güvenlilik profilini ve etkililiğini değerlendirdik

*DHHS klinik uygulama kılavuzlarında, tahmini CrCl <30 mL/dk olan bireylerin TAF içeren rejimleri kullanmaları, kronik hemodiyaliz uygulanmadığı müddetçe önerilmemektedir.

Çalışma Tasarımı



*Başlangıç ve 24. ay verileri olan veya analizin veri kesme tarihinden önce (Şubat 2022) BIC/FTC/TAF'ı veya çalışmayı bırakan ve başlangıçta eGFR verileri olan katılımcılar;†HIV-1 RNA < 50 k/mL.

Çalışmadaki Değerlendirmeler

- ◆ Renal sonuçlar: MDRD⁴ ve CKD-EPI⁵ formüllerine göre 24 aylık dönemde medyan eGFR
- ◆ Etkililik (virolojik sonuçlar): 24. ayda plazma HIV-1 RNA düzeyi
- ◆ Güvenlilik ve tolerabilite: 24 aylık dönemde AO'lar, CAO'lar, renal veya üriner AO'lar, İİAO'lar ve renal veya üriner İİAO'lar

1. Biktarvy USPI, Gilead Sciences, Ekim 2022. 2. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv> (erişim tarihi 18 Eylül 2023). 3. Gupta SK ve ark. AIDS 2019;33:1455-1465. 4. National Kidney Foundation. [MDRD Study Equation](#) (erişim tarihi 22 Eylül 2023). 5. National Kidney Foundation. [CKD-EPI Creatinine Equation \(2021\)](#) (erişim tarihi 22 Eylül 2023).

Demografik Özellikler ve Başlangıç Özellikleri

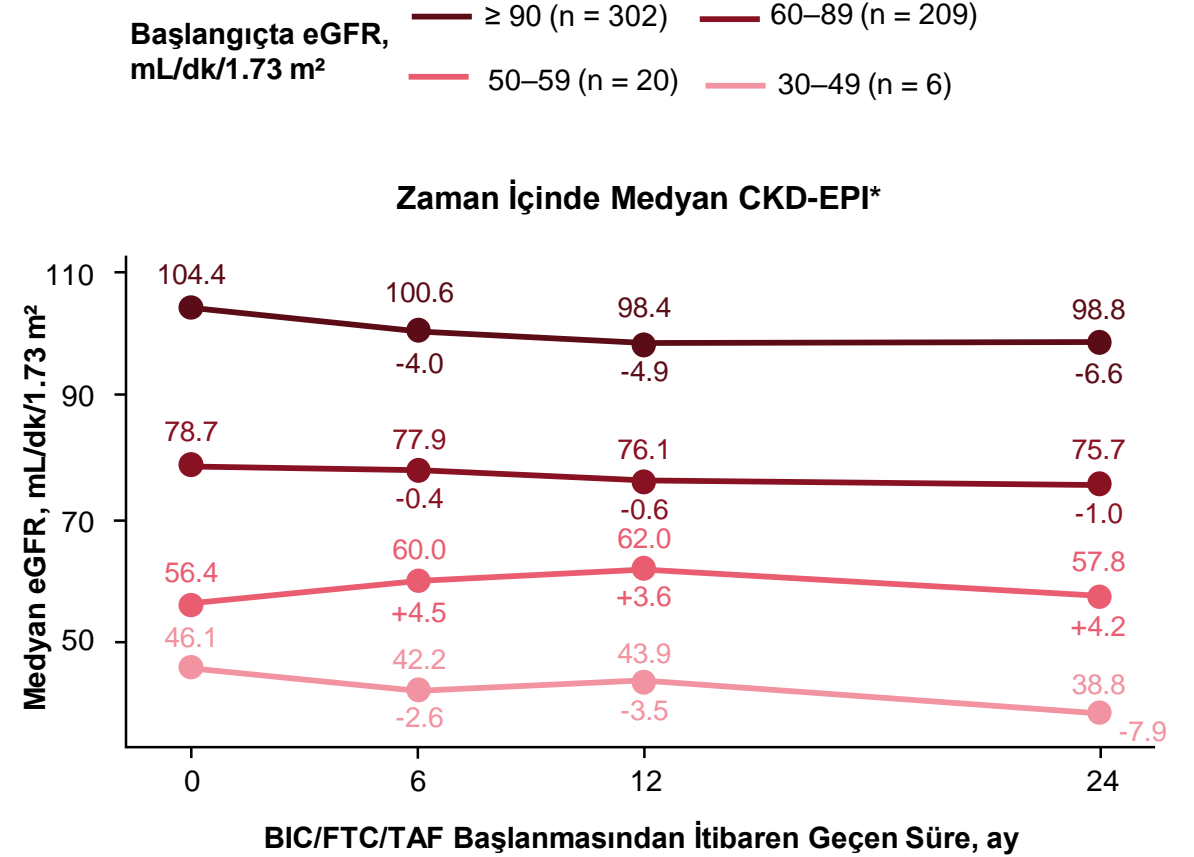
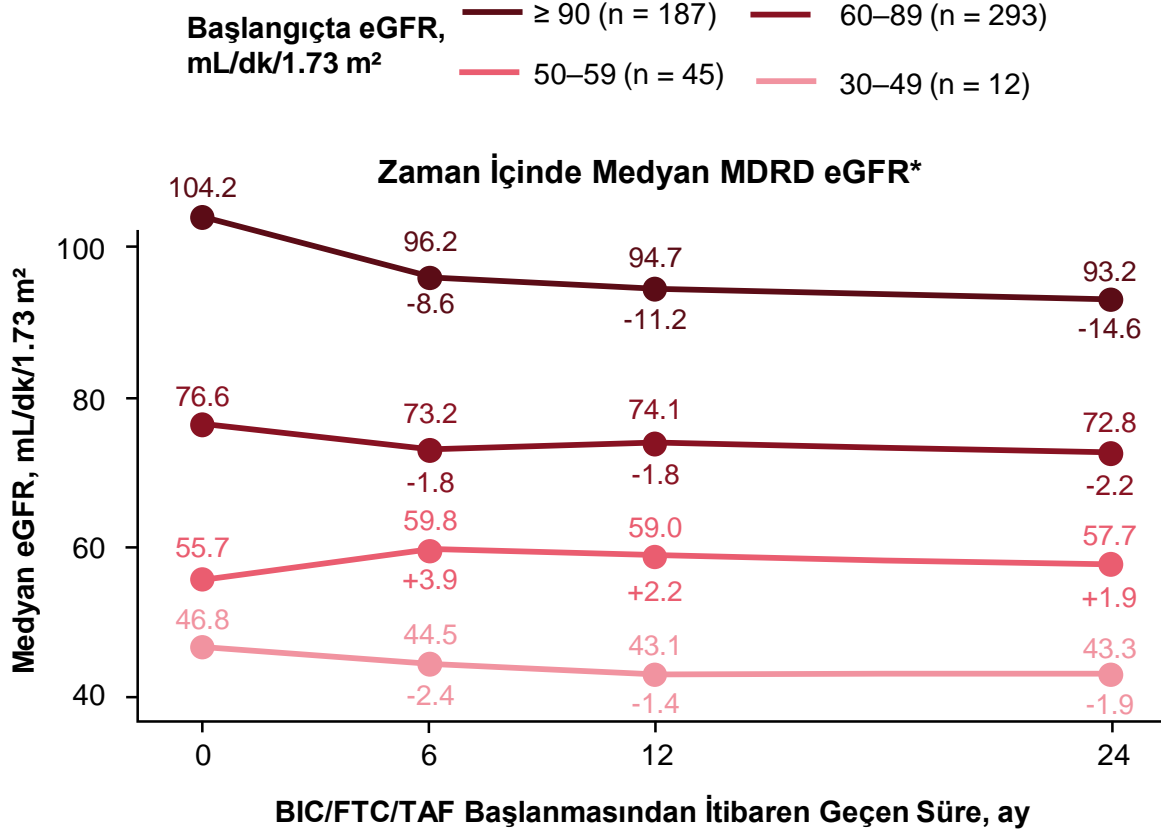
| Özellik | Başlangıçta MDRD eGFR aralığı, * mL/dk/1.73 m ² | | | | |
|--|--|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| | < 50 n = 18 | 50–59 n = 72 | 60–89 n = 451 | ≥ 90 n = 302 | Toplam N = 843 |
| Erkek cinsiyet, n (%) | 16 (89) | 61 (85) | 396 (88) | 229 (76) | 702 (83) |
| BIC/FTC/TAF başlandığında ≥ 50 yaş, n (%) | 17 (95) | 54 (75) | 234 (52) | 90 (30) | 395 (47) |
| Beyaz ırk, n (%) | 17 (94) | 66 (92) | 379 (84) | 190 (63) | 652 (77) |
| HIV-1 RNA < 50 k/mL, n (%) [†] | 16 (89) | 64 (94) | 423 (95) | 253 (87) | 756 (92) |
| MDRD eGFR, mL/dk/1.73 m ² (sayısal), medyan (Q1, Q3) | 44.4 (40.2, 47.8) | 56.0 (53.9, 57.9) | 76.9 (70.4, 82.4) | 104.2 (96.0, 116.5) | 82.2 (70.8, 97.6) |
| BIC/FTC/TAF başlandığında var olan rahatsızlıklar, n (%) | | | | | |
| ≥ 1 KVH [‡] | 14 (78) | 35 (49) | 113 (25) | 40 (13) | 202 (24) |
| Diabetes mellitus | 6 (33) | 5 (7) | 26 (6) | 20 (7) | 57 (7) |
| Hipertansiyon | 10 (56) | 30 (42) | 89 (20) | 32 (11) | 161 (19) |
| Renal ve üriner bozukluk | 2 (11) | 1 (1) | 15 (3) | 4 (1) | 22 (3) |
| Daha önce kullanılan rejim sayısı, medyan (Q1, Q3) | 4.0 (2.0, 6.0) | 3.0 (2.0, 5.0) | 2.0 (2.0, 4.0) | 2.0 (1.0, 3.0) | 2.0 (1.0, 4.0) |
| BIC/FTC/TAF başlanmadan önceki rejimin omurgası, n (%) | | | | | |
| TDF temelli | 5 (28) | 26 (36) | 153 (34) | 111 (37) | 295 (35) |
| TAF temelli | 5 (28) | 31 (43) | 222 (49) | 134 (45) | 392 (47) |
| Diğer | 8 (44) | 15 (21) | 75 (17) | 55 (18) | 153 (18) |
| Herhangi bir rejim kullanırken virolojik başarısızlık öyküsü, n (%) | 5 (28) | 9 (13) | 55 (12) | 26 (9) | 95 (11) |
| HIV tanısından BIC/FTC/TAF başlanmasına kadar geçen süre, yıl, medyan (Q1, Q3) [§] | 14.5 (11.2, 26.8) | 14.0 (7.0, 21.2) | 11.0 (5.0, 18.0) | 9.0 (4.0, 17.0) | 11.0 (5.0, 18.0) |

Gösterilen veriler başlangıçta eGFR verileri olan TD katılımcıların verileridir.

*MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır; [†]Eksik = dahil edilmeyen analiz; [‡]IA7 tanımı; [§]TD katılımcılar.

- ◆ Başlangıçta eGFR verileri mevcut 843 katılımcının 90'ında (%11) KBH vardı (MDRD eGFR < 60 mL/dk/1.73 m² tanımına göre)
- ◆ Başlangıçta KBH olan katılımcılar arasında, olmayanlara kıyasla 50 yaş üzeri olanların, komorbiditesi olanların (hipertansiyon, diyabet, KVH) ve uzun süredir HIV ile yaşayanların sayısı daha fazlaydı.

24 Aylık Dönemde Renal Sonuçlar

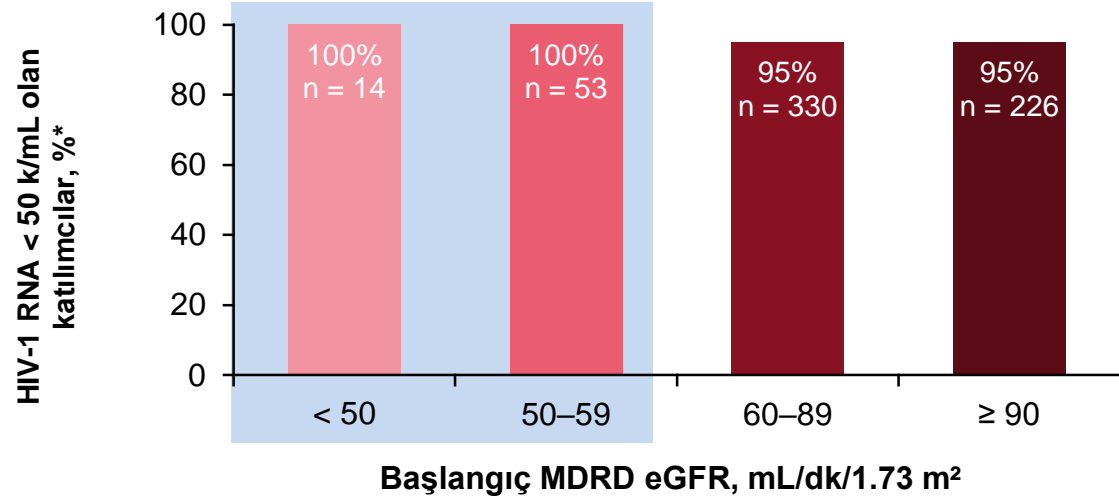


*Tüm zaman noktalarında sonuçları olan katılımcılar için.

- ◆ Başlangıçta KBH olan kişilerde, 24 aylık dönemde medyan eGFR stabil kaldı
- ◆ eGFR'da başlangıçtan 24. aya kadar meydana gelen toplam medyan değişimler (Q1, Q3), MDRD ve CKD-EPI formülleri kullanıldığında benzer bulundu: sırasıyla -4.8 (-14.0, 2.6) mL/dk/1.73 m² ve -4.3 (-12.8, 1.5) mL/dk/1.73 m²

Sonuçlar (devamı)

24. Ayda Etkililik



*Eksik = dahil edilmeyen analizi.

- ◆ Toplamda, katılımcıların %95'i 24. ayda virolojik olarak baskılanmıştı (HIV-1 RNA <50 k/mL)
- ◆ Başlangıçta KBH olan tüm katılımcılar 24. ayda virolojik olarak baskılanmıştı
- ◆ BIC/FTC/TAF'ın herhangi bir bileşenine karşı tedaviye bağlı direnç gelişimi gözlemlenmedi

24 Aylık Dönemde Güvenlilik

| | Başlangıçta MDRD eGFR aralığı,* mL/dk/1.73 m ² | | | | | P-değeri† |
|--|---|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------|
| | < 50 n = 18 | 50-59 n = 72 | 60-89 n = 451 | ≥ 90 n = 302 | Toplam N = 843 | |
| Herhangi bir AO, n (%) | 8 (44) | 53 (74) | 318 (71) | 171 (57) | 550 (65) | < 0.001 |
| Herhangi bir CAO, n (%) | 2 (11) | 8 (11) | 45 (10) | 27 (9) | 82 (10) | 0.932 |
| Herhangi bir renal veya üriner AO, n (%) | 1 (6) | 7 (10) | 22 (5) | 5 (2) | 35 (4) | 0.012 |
| İİAO, n (%) | 1 (6) | 13 (18) | 81 (18) | 30 (10) | 125 (15) | 0.011 |
| Renal veya üriner İİAO, n (%) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) | 0.392 |
| İİAO nedeniyle tedaviyi bırakanlar | 1 (6) | 4 (6) | 41 (9) | 17 (6) | 63 (8) | 0.299 |

*MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır;†Sunulan P-değerleri, kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılarak hesaplanmıştır

- ◆ Başlangıçta KBH olan bir katılımcıda tek bir renal veya üriner İİAO (proteinüri) bildirildi ve bu İİAO, BIC/FTC/TAF'ın kesilmesine yol açmadı
- ◆ Renal veya üriner İİAO'lar nedeniyle BIC/FTC/TAF'ı bırakan katılımcı olmadı

Önemli Bulgular & Sonuçlar

Önemli Bulgular

- ◆ Medyan eGFR, çoğunluğu başlangıçta renal AO riskini artıran özelliklere sahip (örn. diyabet ve hipertansiyon), eGFR'ı <50 mL/dk/1.73 m² olan katılımcıların da aralarında bulunduğu HIV ile yaşayan kişilerde (HİYK) 24 ay boyunca stabil kaldı
- ◆ Toplamda katılımcıların %95'i 24. ayda virolojik olarak baskılanmıştı (HIV-1 RNA <50 k/mL); başlangıçta KBH olan tüm katılımcılarda 24. ayda virolojik baskılama sağlandı veya korundu
- ◆ Toplamda katılımcıların %3'ünde renal veya üriner İİAO meydana geldi; KBH öyküsü olan katılımcıların hiçbirinde renal veya üriner ilaç ilişkili ciddi advers olay (CAO) meydana gelmedi
- ◆ Renal veya üriner İİAO'lar nedeniyle BIC/FTC/TAF'ı bırakan katılımcı olmadı

Sonuçlar

- ◆ HIV ile yaşayan ve KBH olan, BIC/FTC/TAF'a geçen tedavi deneyimli (TD) kişilerden oluşan bu gerçek yaşam çalışmasında, BIC/FTC/TAF etkili olmuş ve renal sonuçlar açısından iyi tolere edilmiştir
- ◆ Bu veriler, KBH olan ve renal fonksiyonun kötüleşmesine yol açan risk faktörleri bulunan (örn. diyabet, hipertansiyon) kişilerde TAF temelli rejimlerin, eGFR'ın 30 mL/dk/1.73 m² kadar düşük olduğu durumlarda bile güvenle kullanımını desteklemektedir

- **Kısaltmalar:** AO, advers olay; BICSTaR, Bictegravir Tek Tablet Rejimi; BIC/FTC/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; k, kopya; KBH, kronik böbrek hastalığı; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CrCl, kreatinin klirensi; KVH, kardiyovasküler hastalık; DHHS, Department of Health and Human Services; İİAO, ilaç ilişkili advers olay; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; HİYK, HIV ile yaşayan kişiler; Q, çeyrek; CAO, ciddi advers olay; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif.
- **Açıklamalar:** **AR:** Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, ViiV Healthcare'den honoraryum; Gilead Sciences'tan bağış/araştırma desteği. **JdW:** Gilead Sciences, Merck, ViiV Healthcare'den honoraryum ve bağış/araştırma desteği. **VE:** Angelini Pharma, AstraZeneca, Gilead Sciences, MSD, Theratechnologies, ViiV Healthcare'den honoraryum; Gilead Sciences ve MSD'den bağış/araştırma desteği. **AS-K:** ilgili açıklama yok. **IL:** Gilead Sciences, MSD, Pfizer, Teva, ViiV Healthcare/GSK'dan honoraryum; Gilead Sciences, MSD, ViiV Healthcare/GSK'dan bağış/araştırma desteği. **JSL:** Gilead Sciences, ViiV Healthcare'den honoraryum. **MB:** AstraZeneca, ATEA, Gilead Sciences, GSK, MSD, Pfizer, ViiV Healthcare'den honoraryum; Gilead Sciences, GSK, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Roche, Valneva, ViiV Healthcare'den bağış/araştırma desteği. **BvW:** Gilead Sciences ve ViiV Healthcare'den honoraryum; Gilead Sciences'ten bağış/araştırma desteği. **CK:** MSD ve ViiV Healthcare'den honoraryum. **RR, NU, TC ve RH:** Gilead Sciences çalışanlarıdır ve Gilead Sciences hisseleri bulunmaktadır.
- **Teşekkür:** Bu çalışma, Gilead Sciences desteği ile yürütülmüştür. Çalışmanın tüm katılımcılarına, ailelerine ve araştırmacılarına teşekkür ederiz. Dr. Olivia Morris (Aspire Scientific Ltd, Birleşik Krallık) medikal yazarlık desteği sağlamıştır (Gilead sponsorluğunda).