

Antiretroviral Tedavi Naif (TN) ve Deneyimli (TD) HIV ile Yaşayan Kişilerde (HİYK) Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid (B/F/TAF): BICSTaR Gözlemsel Kohortunda 3 Yıllık Etkililik ve Güvenlilik Sonuçları

Michael Sabranski,¹ Matteo Vassallo,² Joss De Wet,³ Ansgar Rieke,⁴ Alex Wong,⁵ David Thorpe,⁶
Tali Cassidy,⁶ Andrea Marongiu,⁶ Ahmet Yılmaz,⁷ Olivier Robineau,⁸

¹ICH Study Center, Hamburg, Almanya, ²Department of Infectious Diseases, Cannes General Hospital, Cannes, Fransa, ³Spectrum Health, Vancouver, BC, Kanada, ⁴Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof Koblenz, Koblenz, Almanya, ⁵Department of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, SK, Kanada, ⁶Gilead Sciences Europe Ltd, Stockley Park, Uxbridge, Birleşik Krallık, ⁷Gilead Sciences Türkiye Medikal İlişkiler, İstanbul, Türkiye, ⁸University of Lille, Lille, Fransa

Açıklamalar

- ◆ **MS:** AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD ve ViiV Healthcare'in eğitim amaçlı etkinliklerine konuşmacı veya danışma kurullarına danışman olarak katılım için honorarium
- ◆ **MV:** beyan edilecek bir ilişki yok
- ◆ **JdW:** Gilead, Merck ve ViiV Healthcare'den konuşmacı/danışma kurulu ücretleri
- ◆ **AR:** Gilead, Janssen-Cilag, MSD ve ViiV Healthcare'den honorarium; Gilead'dan bağış/araştırma desteği
- ◆ **AW:** AbbVie, Gilead, Merck ve ViiV Healthcare'den honorarium
- ◆ **DT, TC, AM ve AY (Ahmet Yılmaz):** Gilead çalışanlarıdır
- ◆ **OR:** Gilead, MSD ve ViiV Healthcare danışmanı

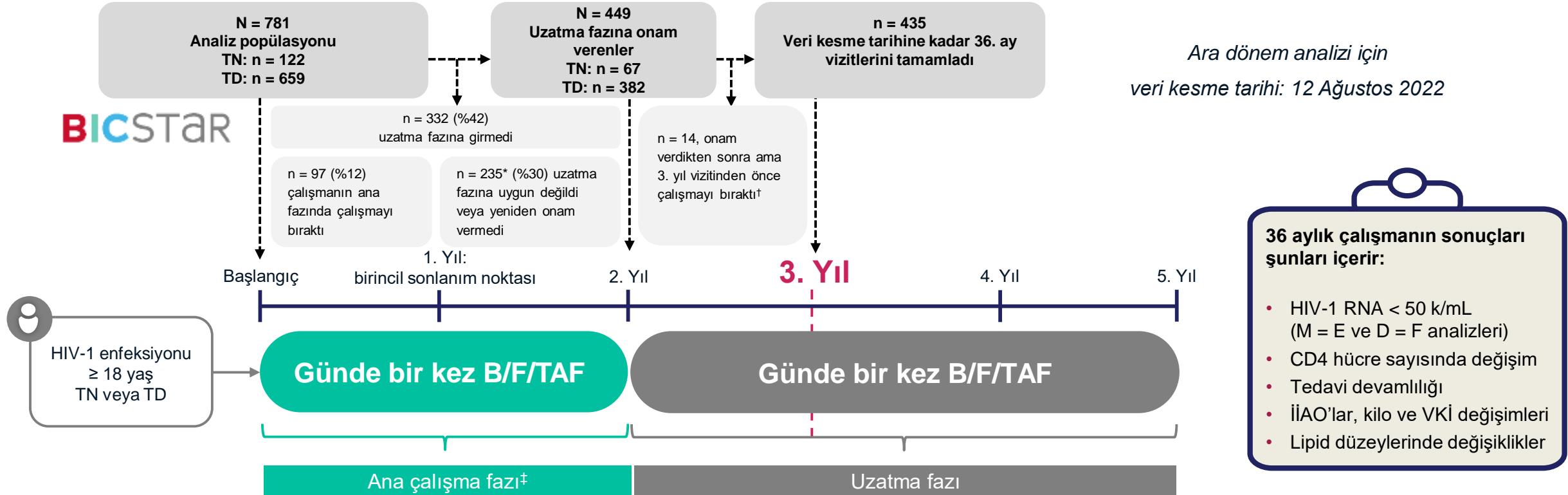
Giriş

- ◆ BICSTaR, TN ve TD HİYK'de B/F/TAF'ın gerçek yaşamdaki etkililiğini ve güvenliliğini değerlendiren prospektif, çok uluslu, gözlemsel, 2 yıllık bir kohort çalışmasıdır.
- ◆ Ana BICSTaR çalışmasının 2 yıllık takibi yakın zamanda tamamlandı
- ◆ Almanya, Fransa ve Kanada'daki katılımcılara, ilave 3 yıllık bir uzatma fazına katılma fırsatı sunuldu
- ◆ BICSTaR'ın planlanan ara dönem analizinde, B/F/TAF gerçek yaşamda iki yıl boyunca etkililik ve tolerabilite gösterdi^{1,2}
- ◆ 11 Temmuz 2023 itibarıyla, yaklaşık 5164 katılımcı B/F/TAF içeren çalışmalara dahil edildi, bu katılımcıların yaklaşık 4442'si B/F/TAF kullandı
 - İlk pazarlama onayından bu yana, kümülatif B/F/TAF kullanımının 2,792,693 hasta-yıl olduğu tahmin edilmektedir³

Amaç

- ◆ Bu havuzlanmış ara dönem analiz, 3 yıllık bir dönemde (2 yıl ana çalışma artı bir yıl uzatma fazı) Almanya, Fransa ve Kanada'dan HİYK'de B/F/TAF'ın **etkililiğini ve güvenliliğini**, ayrıca **kilit gruplarda etkililiğini** değerlendirdi.

Yöntemler



Analiz popülasyonu, 36. ayda viziti yapılmış olan ve veri kesme tarihinden en az 30 ay önce tedaviye başlamış olup (36. ay vizit penceresinin alt sınırı) çalışmayı bırakan katılımcıları içermektedir |

*24. ayda 69 katılımcı (%9) B/F/TAF'ı bırakmasına rağmen çalışmaya devam ediyordu, 166'sı (%21) uzatma fazına uygun bulundu ancak yeniden onam vermedi;[†]Katılımcı kararı (n = 6), katılımcının takipten çıkması (n = 5), çalışma ilacının bırakılması (n = 2) ve ölüm (n = 1); †Katılımcılar B/F/TAF kullanırken veya B/F/TAF kesildikten sonra alternatif ART rejimi kullanırken ana çalışma fazını tamamlamış olabilir

ART, antiretroviral tedavi; B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; VKİ, vücut kitle indeksi; k, kopya; CD, cluster of differentiation; D = F, tedaviyi bırakma = başarısızlık; İİAO, ilaç ilişkili advers olay;

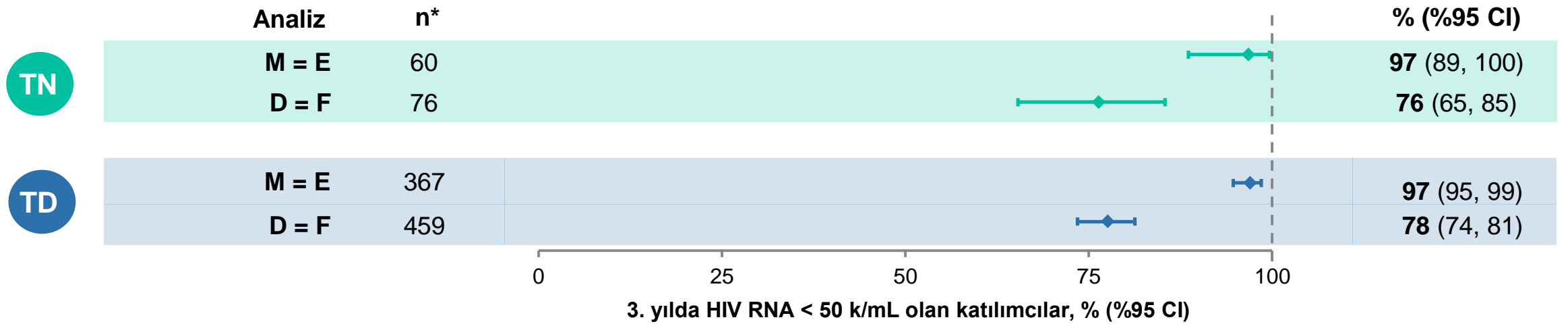
M = E, eksik = dahil edilmeyen; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

Ana Çalışmaya Girişte Başlangıç Özellikleri

Özellik	TN (n = 122)		TD* (n = 659)	
	Uzatma fazına uygun olmayan† (n = 55)	Uzatma fazına onam veren (n = 67)	Uzatma fazına uygun olmayan† (n = 277)	Uzatma fazına onam veren (n = 382)
Demografik Özellikler				
Cinsiyet: Erkek / kadın, n (%)	48 (87) / 7 (13)	62 (93) / 5 (7)	233 (84) / 44 (16)	338 (88) / 44 (12)
İrk: Beyaz / Siyahi, n (%)	39 (72) / 8 (15)	59 (91) / 4 (6)	219 (80) / 32 (12)	318 (84) / 34 (9)
Yaş, yıl, medyan (Q1, Q3)	37 (30, 51)	40 (32, 50)	48 (37, 55)	50 (41, 56)
Kilo, kg, medyan (Q1, Q3)	69 (61, 79)	72 (67, 83)	77 (68, 88)	78 (67, 87)
VKİ, kg/m ² , medyan (Q1, Q3)	22 (20, 25)	24 (22, 27)	25 (23, 28)	25 (22, 28)
≥ 1 eş zamanlı ilaç kullananlar, n (%)	27 (49)	30 (45)	167 (60)	245 (64)
HIV viral yükü > 100,000 k/mL, n (%)	25 (46)	22 (33)	1 (< 1)	1 (< 1)
Devam eden herhangi bir komorbidite, n (%)	29 (53)	36 (54)	193 (70)	310 (81)
Nöropsikiyatrik bozukluk	7 (13)	16 (24)	86 (31)	128 (34)
Metabolik bozukluk	12 (22)	13 (19)	81 (29)	140 (37)
Hipertansiyon	7 (13)	4 (6)	56 (20)	77 (20)
Geç tanı, n (%)				
CD4 < 350 hücre/μL ve/veya ≥ 1 AIDS tanımlayıcı olay	27 (51)	24 (38)	NA	NA
CD4 < 200 hücre/μL ve/veya ≥ 1 AIDS tanımlayıcı olay	17 (32)	16 (25)	NA	NA
≥ 1 primer direnç mutasyonu, n (%)	3 (9)	6 (13)	31 (23)	41 (23)
B/F/TAF ile ilgili en yaygın primer direnç mutasyonları, n (%)				
NRTI genel / M184V/I	1 (3) / 0	1 (2) / 0	18 (12) / 9 (6)	23 (12) / 16 (8)
INSTI genel/ T97A	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 (1) / 1 (1)
eGFR, n (%)‡				
< 60 mL/dk/1.73 m ²	3 (7)	0	5 (2)	21 (7)
≥ 60 mL/dk/1.73 m ²	43 (94)	59 (100)	214 (98)	284 (93)

*TD katılımcıların sırasıyla %68 / %18 / %14'ü INSTI- / NNRTI- / PI temelli rejimlerden, %50 / %34 / %14'ü TAF / TDF / ABC temelli rejimlerden geçmişti; †Onam vermeyen, çalışmayı/çalışma ilacını bırakan veya takipten çıkan hastaları içerir; ‡eGFR verileri mevcut olan katılımcılarda. ABC, abakavir; B/F/TAF, biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; VKİ, vücut kitle indeksi; k, kopya; CD, cluster of differentiation; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; INSTI, integraz zincir transfer inhibitörü; NNRTI, non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; Q, çeyrek; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

3. Yılda Virolojik Etkililik (M = E ve D = F Analizleri)

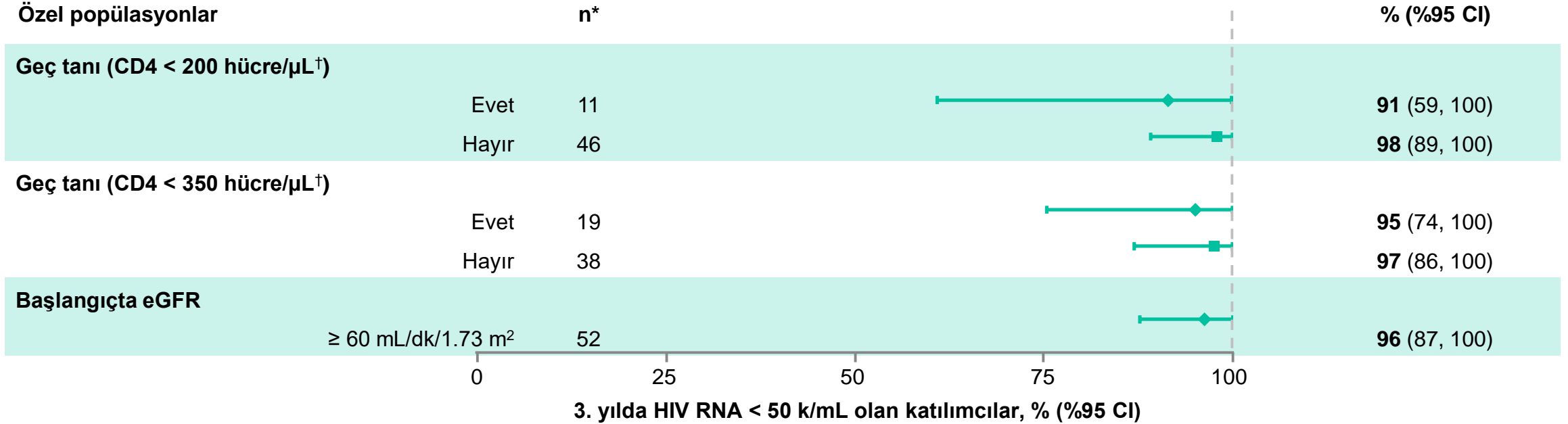


*Viral yük verileri mevcut olan katılımcıların sayısı D = F için payda, ziyaret penceresinden önce B/F/TAF'ı bırakan katılımcıları içerir, bu durumda viral yük değeri ≥ 50 k/mL olarak girilmiştir. D = F ile sonuçlanan 36. ay penceresinden önce tedavinin bırakılmasının sebepleri, TN ve TD için n-değerleri sırasıyla: AO'lar, 8 ve 52; ölüm, 2 ve 7; araştırmacının kararı, 1 ve 11; etkililik görülmemesi, 0 ve 5; yeni tedavinin mevcut olması, 0 ve 2; gebelik, 0 ve 1; katılımcının kararı, 3 ve 11

AO, advers olay; B/F/TAF, biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; k, kopya; CI, güven aralığı; D = F, tedaviyi bırakma = başarısızlık; M = E, eksik = dahil edilmeyen; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

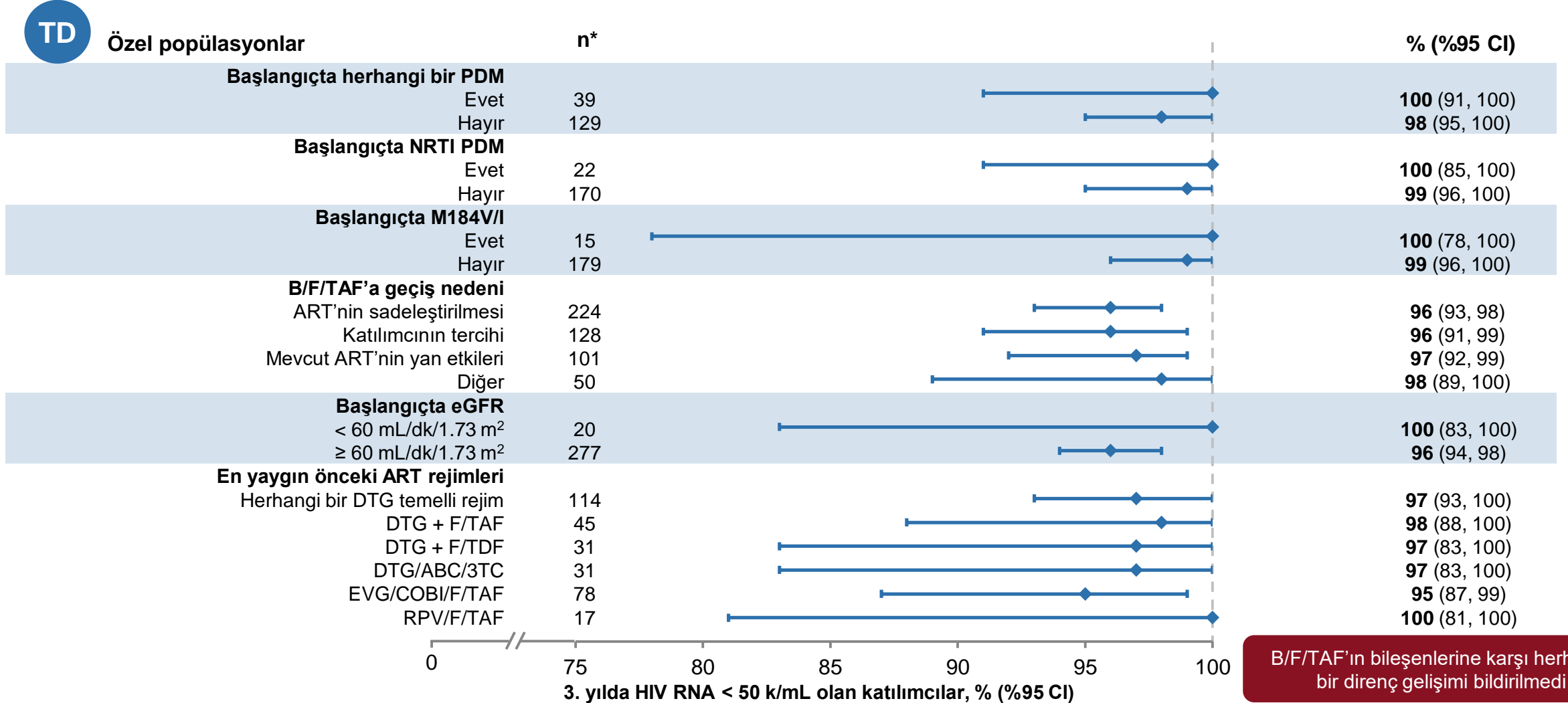
3. Yılda TN ve TD Kilit Popülasyonlarda Virolojik Etkililik (% HIV-1 RNA < 50 k/mL) (M = E Analizi)

TN



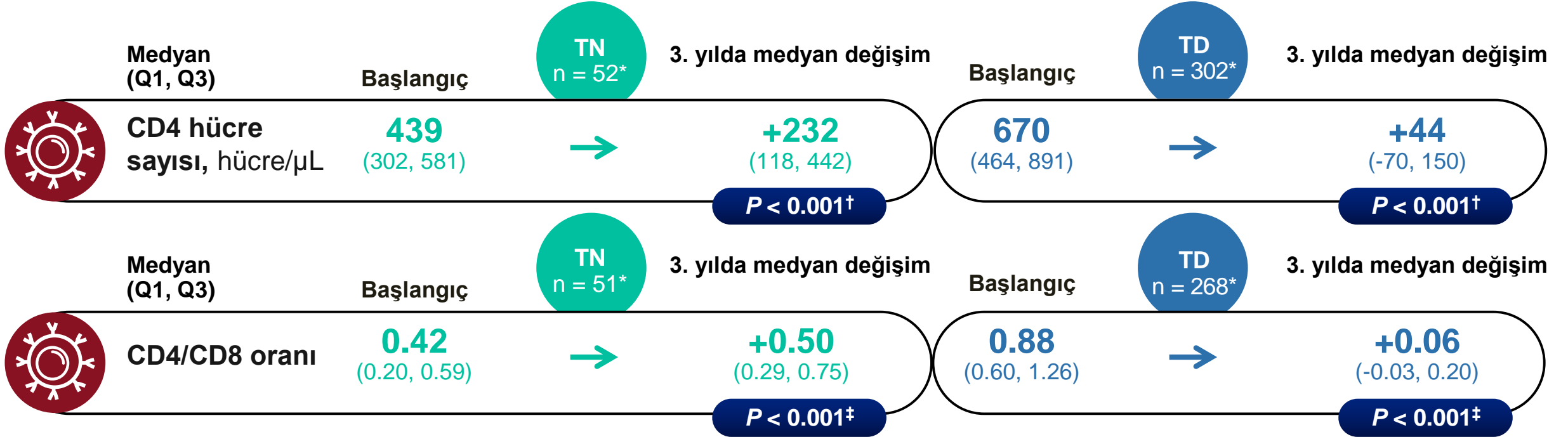
*Viral yük verisi mevcut olan katılımcıların sayısı; [†]ve/veya başlangıçta ≥ 1 AIDS tanımlayıcı olay
k, kopya; CD, cluster of differentiation; CI, güven aralığı; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; M = E, eksik = dahil edilmeyen; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

3. Yılda TN ve TD Kilit Popülasyonlarda Virolojik Etkililik (% HIV-1 RNA < 50 k/mL) (M = E Analizi) (devamı)



*Viral yük verileri mevcut olan katılımcıların sayısı 3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; B/F/TAF, biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; k, kopya; CI, güven aralığı; COBI, kobisistat; DTG, dolutegravir; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; EVG, elvitegravir; F, emtrisitabin; M = E, eksik = dahil edilmeyen; NRTI, nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörü; PDM, primer direnç mutasyonu; RPV, rilpivirin; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

3. Yılda İmmünolojik Sonuçlar



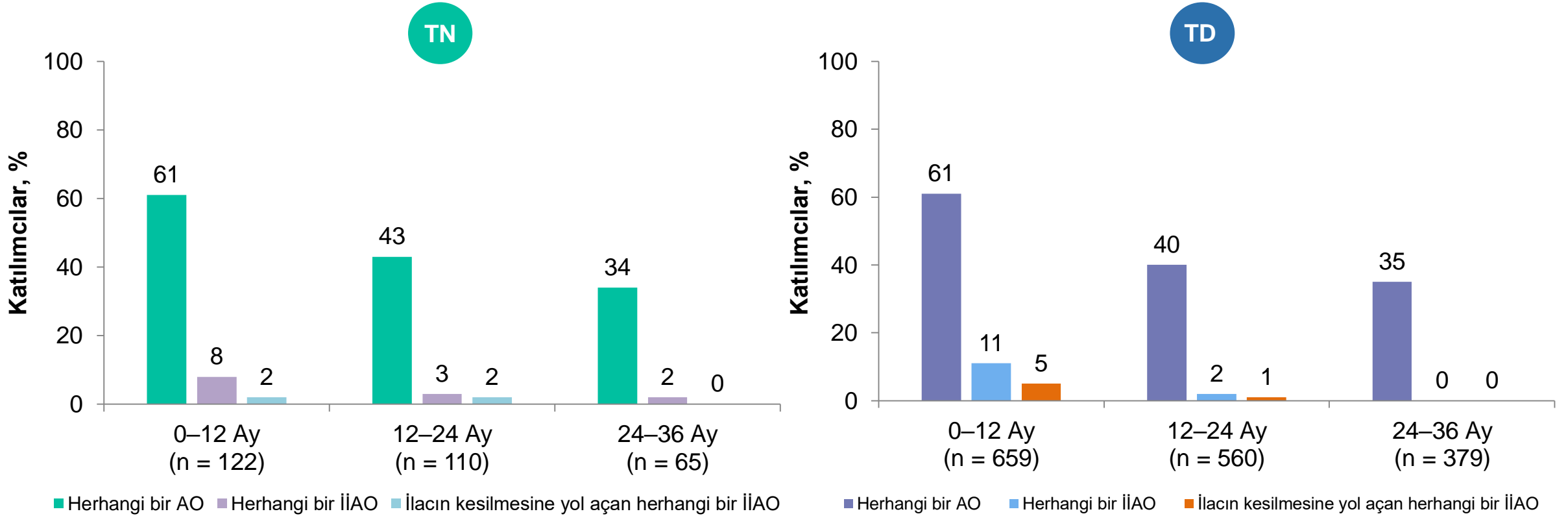
Medyan değışiklikler, bireysel katılımcılarda başlangıçtan 3. yıla kadar meydana gelen değışimlerden hesaplandı

*Başlangıçta ve 3 yılda verileri bulunan popülasyon; † İşaretili sıralar testi (sıfır hipotezi medyan = 0); ‡ İşaret testi (sıfır hipotezi medyan = 0)
CD, cluster of differentiation; Q, çeyrek; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

Tedaviyi bırakma

Başladıktan sonraki 36 ay içinde B/F/TAF'ı bırakanlar, n (%)	Tümü (N = 781)	TN (n = 122)	TD (n = 659)
Başlangıçtan 36. aya kadar herhangi bir nedenle tedaviyi bırakanlar	119 (15)	17 (14)	102 (16)
Tedaviyi bırakma nedeni			
AO	60 (8)	8 (7)	52 (8)
Katılımcının kararı	19 (2)	4 (3)	15 (2)
Araştırmacının kararı	16 (2)	2 (2)	14 (2)
Ölüm	11 (1)	3 (2)	8 (1)
Yeni tedavinin mevcut olması	6 (1)	0	6 (1)
Etkililik görülmemesi	5 (1)	0	5 (1)
Gebelik	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Eksik	1 (< 1)	0	1 (< 1)

3 Yılda AO'lar



- ◆ Toplamda, TN katılımcıların %7'sinde ve TD katılımcıların %10'unda B/F/TAF'a başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde İİAO meydana geldi

3 Yılda İlaç İlişkili AO'lar

İİAO türü, n (%)	Tümü (N = 781)	TN (n = 122)	TD (n = 659)
İİAO'lar	108 (14)	19 (16)	89 (14)
Sık bildirilen İİAO'lar (herhangi bir grupta ≥ %1)			
Kilo artışı*	31 (4)	9 (7)	22 (3)
Depresyon†	12 (2)	1 (1)	11 (2)
Bulantı	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Bitkinlik	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Karın ağrısı	3 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)
Ciddi İİAO'lar			
Depresyon	2 (< 1)	0	2 (< 1)
B/F/TAF'ın bırakılmasına yol açan İİAO'lar	54 (7)	6 (5)	48 (7)
B/F/TAF'ın bırakılmasına yol açan sık bildirilen İİAO'lar (herhangi bir grupta ≥ %1)			
Kilo artışı	19 (2)	4 (3)	15 (2)
Depresyon	7 (1)	0	7 (1)
24 ve 36. aylar arasında B/F/TAF'ın bırakılmasına yol açan İİAO'lar	0	0	0

*TD kişilerin daha önce kullandığı ART'ler: efavirenz/F/TDF (n = 1), EVG/COBI/F/TAF (n = 3), ABC + RAL (n = 1), atazanavir + F/TAF 200 mg/10 mg (n = 1), darunavir + COBI + F/TAF (n = 1), darunavir + F/TDF + ritonavir (n = 1), F/TAF 200/25 mg + nevirapin (n = 1), F/TAF 200/25 mg + RAL (n = 1), DTG + RPV + F/TDF (n = 1), DTG + F/TAF 200/25 mg (n = 4), DTG + F/TDF (n = 2), DTG + F/TAF (n = 1), stavudin + F/TDF + nevirapin (n = 1), F/TDF + lopinavir/ritonavir (n = 1), F/TDF + nevirapin (n = 1), F/TDF + RAL (n = 1); †Depresyon İİAO olan 8 kişinin başlangıçta devam eden bir nöropsikiyatrik bozukluğu vardı
ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; B/F/TAF, biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; COBI, kobisistat; İİAO, ilaç ilişkili advers olay; DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; F, emtrisitabin; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

3 Yılda Kilit Gruplarda İİAO'lar

İİAO, n/N (%)	TN (n = 122)	TD (n = 659)
Geç tanı CD4 (CD4 < 350 hücre/ μ L*)	7/51 (14)	NA
Geç tanı CD4 (CD4 < 200 hücre/ μ L*)	4/33 (12)	NA
Başlangıçta eGFR		
< 60 mL/dk/1.73 m ²	0/3 (0)	4/26 (15)
\geq 60 mL/dk/1.73 m ²	18/102 (18)	64/498 (13)

*ve/veya başlangıçta \geq 1 AIDS tanımlayıcı olay
CD, cluster of differentiation; İİAO, ilaç ilişkili advers olay; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

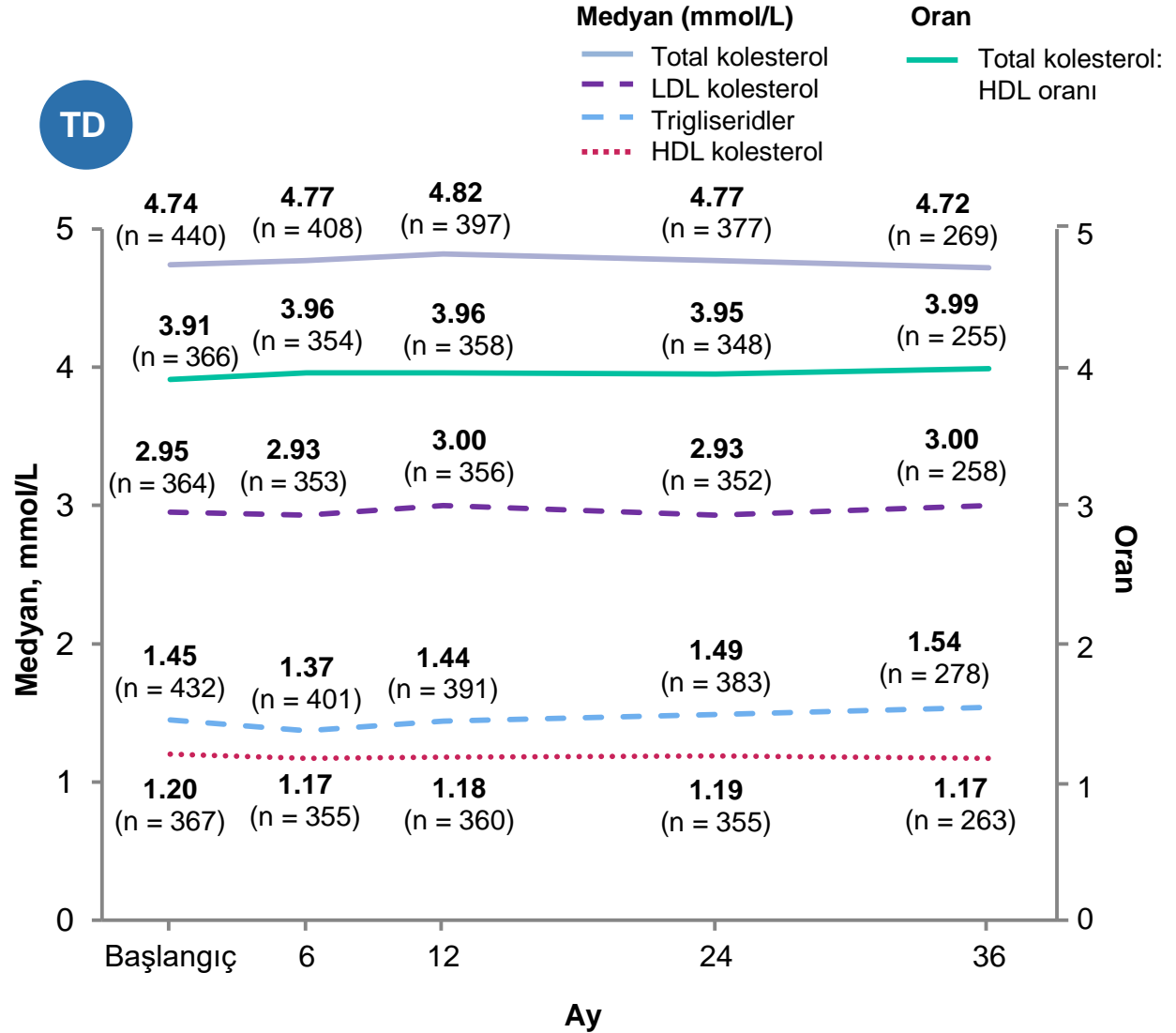
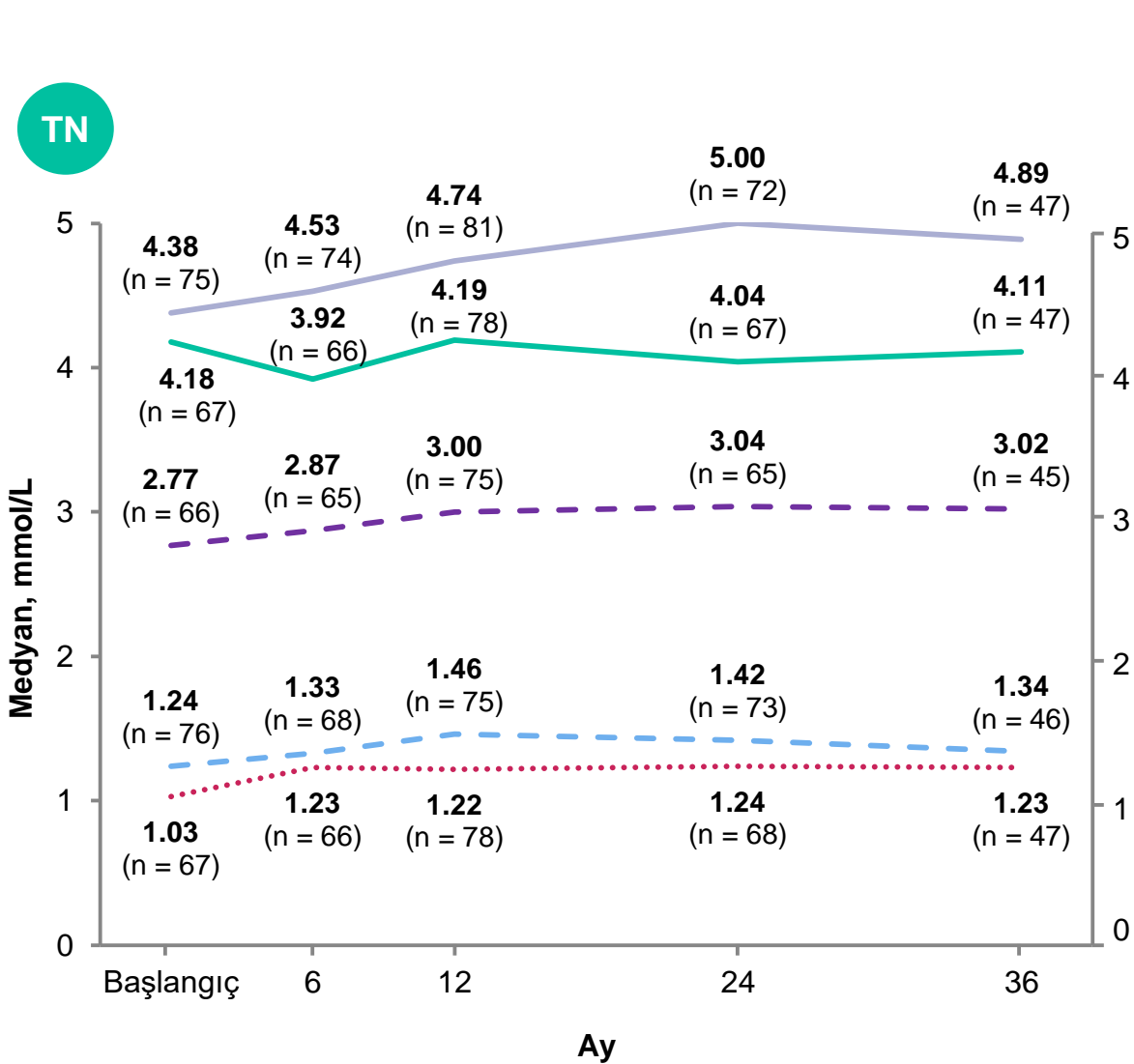
3. Yılda Kilo Değişimi

Başlangıca göre değişim	n	TN (n = 122)	n	TD (n = 659)
Başlangıca göre kilodaki değişim, kg, medyan (Q1, Q3)[†]				
6 ay	77	3.0 (0.4, 6.0)	430	0.7 (-1.0, 2.5)
12 ay	69	4.0 (1.0, 7.6)	385	0.9 (-1.2, 3.0)
24 ay	67	4.0 (0.0, 8.6)	343	1.0 (-1.0, 4.0)
36 ay	40	4.3 (-0.5, 7.3), <i>P</i> = 0.003*	265	1.7 (-1.0, 4.3), <i>P</i> < 0.001*
İlaç ile ilişkili kilo artışı İİAO'su yaşayan kişiler, n	9		22	
Başlangıca göre kilodaki değişim, kg, medyan (Q1, Q3)[‡]				
12 ay	8	8.8 (6.6, 14.2)	12	6.0 (3.7, 8.8)
24 ay	5	16.2 (13.0, 19.0)	5	10.0 (2.0, 11.0)
36 ay	3	8.0 (4.0, 24.2)	1	13.0 (13.0, 13.0)
Başlangıca göre VKİ'de değişim, kg/m², medyan (Q1, Q3)[‡]				
12 ay	8	3.2 (2.0, 5.2)	12	2.0 (1.4, 2.9)
24 ay	5	4.8 (3.7, 8.4)	5	3.2 (0.9, 3.9)
36 ay	3	2.7 (1.1, 7.2)	1	4.6 (4.6, 4.6)

- ◆ Kilo artışı İİAO'su olan katılımcılardan TN olanların 7/9'u (%78) ve TD olanların 9/22'si (%41) 3 yıla kadar herhangi bir noktada \geq %10 kilo artışı yaşadı
- ◆ 3. yılda, TN (n = 40) ve TD (n = 263) katılımcılarda (başlangıç ve 3 yıllık verileri olan), başlangıca kıyasla sırasıyla medyan (Q1, Q3) 1.5 (-0.1, 2.5) kg/m² (*P* = 0.003) ve 0.5 (-0.3, 1.5) kg/m² VKİ değişimi meydana geldi (*P* < 0.001).
 - VKİ artışına rağmen, 3. yılda TN katılımcıların %48'inde VKİ normaldi (\geq 18.5 ila < 25 kg/m²)

**P*-değeri, başlangıçla karşılaştırma içindir ve İşaret testi kullanılarak hesaplanmıştır; [†]Başlangıçta ve takip viziti dönemi içinde kilosu kaydedilen katılımcılar için; [‡]Başlangıçta ve 3. yılda kilosu kaydedilen katılımcılar için
VKİ, vücut kitle indeksi; İİAO, ilaç ilişkili advers olay; Q, çeyrek; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif

3 Yılda Lipid Düzeyleri



3. Yılda Renal Değerlendirme

Başlangıca kıyasla eGFR değişimi	Uzatma fazına onam veren TN katılımcılar (n = 67)	Uzatma fazına onam veren TD katılımcılar (n = 382)
n	36*	235*
eGFR'da değişim, mL/dk/1.73 m ² , medyan (Q1, Q3), <i>P</i> -değeri	-11.4 (-21.9, 0.6), <i>P</i> = 0.011	-4.1 (-11.6, 3.9), <i>P</i> < 0.001

- ◆ TN katılımcılarda görülen eGFR değişimleri, biktegravirin, kreatininin tübüler sekresyonunu inhibe ettiği bilinen ama gerçek eGFR'ı etkilemeyen etkisiyle tutarlıdır¹

*Başlangıçta ve 3 yılda verileri mevcut olan katılımcılar için
eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; Q, çeyrek; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif
1. Biktarvy UK SmPC. Gilead Sciences Ltd, Haziran 2023

Önemli Bulgular

- ◆ Rutin klinik bakım alan HİYK'de B/F/TAF'ın sağladığı virolojik ve immünolojik yararlar 3 yıllık tedavi boyunca devam etti
- ◆ Kilit gruplarda (geç tanı alan, azalmış renal fonksiyonları olan ve önceden direnç mutasyonları olan katılımcılar), B/F/TAF'a geçiş sebebinden veya önceki ART rejimlerinden bağımsız olarak benzer virolojik baskılama oranları gözlemlendi
- ◆ B/F/TAF iyi tolere edildi, İİAO'ların çoğu ilk 6 ayda meydana geldi
- ◆ İİAO'lar nedeniyle B/F/TAF nadiren bırakıldı
- ◆ Proksimal renal tübülopati vakası olmadı; renal veya kemik AO'ları nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı
- ◆ TN bireylerde 3 yıllık dönemin tamamında bildirilen kilo alımı vakalarının çoğu, B/F/TAF tedavisinin ilk 6 ayında meydana geldi
- ◆ Lipidlerde küçük değişimler gözlemlendi; medyan total kolesterol:HDL oranı 3 yıllık dönemde stabil kaldı

Sonuç

- ◆ B/F/TAF, 3 yıllık dönemde tüm gruplarda yüksek etkililik düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Direnç gelişimi veya herhangi bir yeni ya da beklenmedik güvenlilik bulgusu meydana gelmemiştir. Bu gerçek yaşam verileri, B/F/TAF'ın klinik pratikte yaygın kullanımını desteklemeye devam etmektedir

Teşekkür

- ◆ Çalışmanın tüm katılımcılarına, araştırmacılara ve personele teşekkür ederiz. BICSTaR Gilead'ın desteğiyle yürütülmektedir (GS-EU-380-4472/GS-CA-380-4574/GS-IL-380-5335). Medikal yazarlık desteği Josh Lilly ve Anna Chapman-Barnes (Aspire Scientific Ltd, Birleşik Krallık) tarafından sunulmuş, Gilead tarafından finanse edilmiştir