

19 MAYIS ATATÜRK'Ü ANMA
GENÇLİK VE SPOR
BAYRAMINIZ KUTLU OLSUN!

K. Atatürk



BIKTARVY®: Bugün, yarın ve gelecek günler için



Moderatör

**Dr. Hayat Kumbasar
Karaosmanoğlu**



Konuşmacılar

Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

BIKTARVY®, HIV ile Yaşayan Kişilerin
İhtiyaçlarını Bugün Nasıl Karşılıyor?



Dr. Hülya Özkan Özdemir

BIKTARVY® ile Yarın İçin Direncin
Önünde Güvenle Gitmek



Dr. Behice Kurtaran

BIKTARVY®, HIV ile Yaşayan Kişilerin
İhtiyaçlarını Gelecek İçin Nasıl Karşılıyor?



**19 Mayıs 2024,
Pazar**



10:15-11:15



**Susesi Kongre
Merkezi, ANTALYA**



BIKTARVY®

biktegravir 50mg/emtrisitabin 200mg/
tenofovir alafenamid 25mg tablet



GSI

BIKTARVY®:
Bugün, Yarın ve
Gelecek Günler İçin

Dr. Hayat Kumbasar
Karaosmanoğlu



HIV tedavisinin hedefleri, HIV ile yaşıyan bireylerin **değişen ihtiyaçlarını** karşılayabilmek için değişti.^{1,2}

Saptanamayan viral yükün ötesine geçmekten, uzun dönem sağlık ve HRQoL'yi optimize etmenin yanı sıra, **HIV ile yaşıyan bireyleri yaşamları boyunca desteklemeye doğru bir geçiş olmuştur**^{4,5}

Güncel HIV tedavisindeki amaçlar³



Hızlı tedavi başlangıcı



İlaç ilaç etkileşimini azaltmak ve uyumu artırmak için tedavi kolaylığı



Direnç gelişimi olmadan uzun dönem etkililik



Daha iyi kısa ve uzun dönem tedavi güvenliliği



Komorbiditesiz yaşam, Yaşam kalitesinde artış ve stigmatizasyonda azalma

HRQoL, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi.

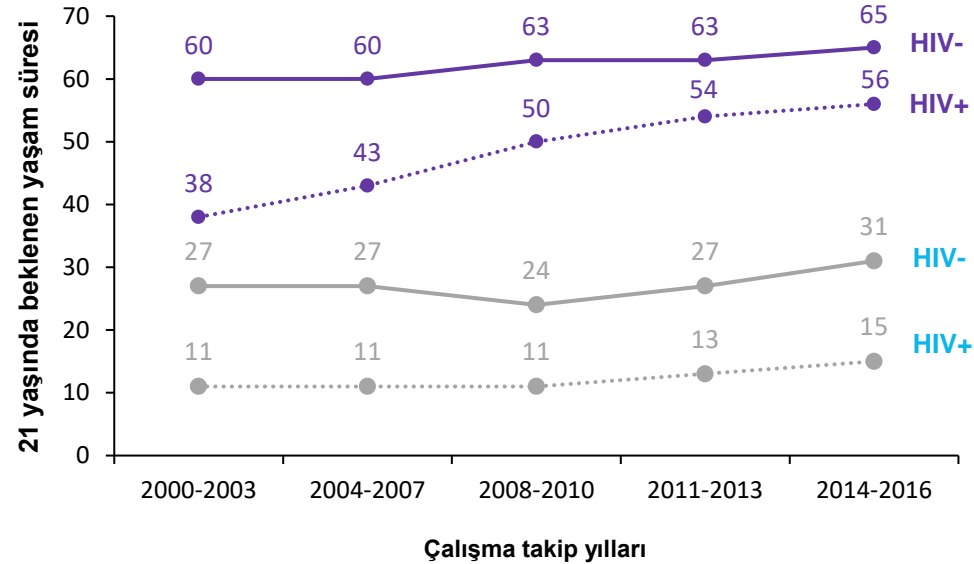
1. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 2021. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf (Last Accessed: July 2022); 2. Saag MS, et al. *JAMA*. 2020;324:1651–69; 3. Antela A, et al. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(10):2501–18; 4. Lazarus JV, et al. *BMC Med*. 2016;14:94; 5. Prevention Access Campaign. Available at: www.preventionaccess.org/about-introduction (Last Accessed: July 2022).



HIV durumuna göre genel ve komorbiditesiz sağkalım

HIV olan (n=39,000) ve olmayan (n=387,767) bireylerde komorbidite kohort analizi (ABD, 2000-2016)

21 yaşında Genel ve Komorbiditesiz Yaşam Beklentisi



- HIV ile yaşayan bireylerde HIV olmayanlara kıyasla **yaşam beklentisi artmıştır**
- Genel olarak **komorbiditesiz geçen yıllar zaman içinde önemli ölçüde iyileşmemiş** olsa da, HIV ile yaşayan bireyler ve HIV olmayanlar arasındaki fark diyabet, kanser ve KVH için daralmaktadır



Uzun dönem tedavi başarısı, tedaviye yönelik bütüncül bir yaklaşımı temsil eder

Contents lists available at ScienceDirect
Pharmacological Research
journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs

Pillars of long-term antiretroviral therapy success

Lucia Taramasso^{1,*}, Massimo Andreoni², Andrea Antinori³, Alessandra Bandera⁴, Paolo Bonfanti⁵, Stefano Bonora⁶, Marco Borderi⁷, Antonella Castagna⁸, Anna Maria Cattelan⁹, Benedetto Maurizio Ceslea¹⁰, Stefania Cicalini¹¹, Antonella Cingolani¹², Andrea Cossarizza¹³, Antonella D'Arminio Monforte¹⁴, Gabriella D'Ettore¹⁵, Antonio Di Biagio¹⁶, Simona Di Giambenedetto¹⁷, Giovanni Di Perri¹⁸, Vincenzo Esposito¹⁹, Emanuele Foca²⁰, Cristina Gervasoni²¹, Andrea Gori²², Nicola Gianotti²³, Giovanni Guaraldi²⁴, Roberto Gulminetti²⁵, Sergio Lo Caputo²⁶, Giordano Madeddu²⁷, Paolo Maggi²⁸, Giorgio Marandola²⁹, Giulia Carla Marchetti³⁰, Claudio Maria Mastroianni³¹, Cristina Mussini³², Carlo Federico Perno³³, Giuliano Rizzardini³⁴, Stefano Rusconi³⁵, Maria Santoro³⁶, Loredana Sarmati³⁷, Maurizio Zazzi³⁸, Franco Maggiolo³⁹

¹IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, Genova, Italy
²Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italy
³Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura delle infezioni Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma, Italy
⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano, Italy
⁵Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori - Monza, Monza, Italy
⁶Ospedale Amadeo di Sesto, Università degli Studi di Torino, Torino, Italy
⁷Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinica S. Croce-Medaglie, Bologna, Italy
⁸IRCCS Ospedale San Raffaele Università Vita-Salute, Milano, Italy
⁹AIRCCG Garibaldi - P.O. Garibaldi-Neoma, Catania, Italy
¹⁰IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma, Italy
¹¹Università degli Studi di Milano, Milano, Italy
¹²Department of Public Health and Infectious Diseases AOU Policlinico Umberto I Sapienza, Rome, Italy
¹³Department of Health Sciences, Clinic of Infectious Diseases, University of Genoa, Genoa, Italy
¹⁴Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy
¹⁵UOC di Malattie infettive e Medicina di Genere P.O. Campagna-A.O. dei Colli, Napoli, Italy
¹⁶Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy
¹⁷ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacconi, Milano, Italy
¹⁸IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy
¹⁹Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinica di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy
²⁰Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
²¹A.O.U. Policlinico Foggia, Università di Foggia, Foggia, Italy
²²Department of Medicine, Surgery and Pharmacy, University of Sassari, Sassari, Italy
²³Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, AORN S. Anna e S. Sebastiano Caserta, Caserta, Italy
²⁴Innovazione Conoscenza, Milano, Italy
²⁵Department of Health Sciences, Clinic of Infectious Diseases, University of Milan, ASST Santi Paolo e Carlo, Milan, Italy
²⁶IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy
²⁷Ospedale Civile di Legnano ASST Ovest Milanese - Università degli Studi di Milano, Legnano, Italy
²⁸Università degli Studi di Siena, Siena, Italy
²⁹ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

* Correspondence to: Clinica di Malattie Infettive, Policlinico IRCCS San Martino, Largo B. Benzi n 10, 16132 Genova, Italy.
E-mail address: lucia.taramasso@basamartino.it (L. Taramasso).

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106898>

Available online 28 August 2023
1043-6618/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Received: 15 September 2022 | Accepted: 16 January 2023
DOI: 10.1111/hiv.13448

REVIEW ARTICLE

Why we need to re-define long-term success for people living with HIV

Maria J. Fuster-Ruiz de Apodaca^{1,2} | David A. Wohl³ | Mario Cascio⁴ | Giovanni Guaraldi⁵ | Jürgen Rockstroh⁶ | Matthew Hodson⁷ | Bruce Richman⁸ | Gina Brown⁹ | Jane Anderson¹⁰ | Jeffrey V. Lazarus^{11,12}

¹ISESIDA, Spanish AIDS Interdisciplinary Society, Madrid, Spain
²Faculty of Psychology, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain
³Division of Infectious Diseases, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁴European AIDS Treatment Group (EATG), Palermo, Italy
⁵University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
⁶Department of Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
⁷NAM aistmap, London, UK
⁸Prevention Access Campaign, Brooklyn, New York, USA
⁹Southern AIDS Coalition, Chalmette, Louisiana, USA
¹⁰Centre for the Study of Sexual Health and HIV, Homerton Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK
¹¹Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
¹²City University of New York Graduate School of Public Health and Health Policy (CUNY SPH), New York, New York, USA

Correspondence
Prof. Jeffrey V. Lazarus, Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: jeffrey.lazarus@isglobal.org

Funding information
Gilead Sciences

Abstract
Over the past few decades, the life expectancy of people living with HIV has markedly improved due to the advances in HIV diagnosis, linkage to care, and treatment. However, with these advances, a new set of challenges has emerged that must be addressed to ensure the long-term well-being of people living with HIV. In this article, as part of a wider journal supplement, we explore the unmet needs and challenges across the HIV continuum of care and re-define what long-term success looks like to support the healthy ageing of all people affected by HIV.

KEYWORDS
AIDS, antiretroviral therapy, health-related quality of life, HIV, person-centred health systems, stigma, well-being

Globally, approximately 38 million people are living with HIV, and an estimated 1.5 million new infections occur each year [1]. This translates to 4000 new HIV infections every day [1]. Despite a substantial reduction in the number of new annual infections from a peak of 3.2 million in 1996 [1], the number of people living longer with HIV has been increasing due to the successful scale-up of antiretroviral therapy (ART) and subsequent gains in life expectancy [2].

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *HIV Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British HIV Association.

HIV Med. 2023;24(suppl. 2):3-7. wileyonlinelibrary.com/journal/hiv | 3

Received: 15 September 2022 | Accepted: 16 January 2023
DOI: 10.1111/hiv.13448

ORIGINAL ARTICLE

Long-term success for people living with HIV: A framework to guide practice

Jeffrey V. Lazarus^{1,2} | David A. Wohl³ | Mario Cascio⁴ | Giovanni Guaraldi⁵ | Jürgen Rockstroh⁶ | Matthew Hodson⁷ | Bruce Richman⁸ | Gina Brown⁹ | Jane Anderson¹⁰ | Maria J. Fuster-Ruiz de Apodaca^{11,12}

¹Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
²City University of New York Graduate School of Public Health and Health Policy (CUNY SPH), New York, New York, USA
³Division of Infectious Diseases, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁴European AIDS Treatment Group (EATG), Palermo, Italy
⁵University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
⁶Department of Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
⁷NAM aistmap, London, UK
⁸Prevention Access Campaign, Brooklyn, New York, USA
⁹Southern AIDS Coalition, Chalmette, Louisiana, USA
¹⁰Centre for the Study of Sexual Health and HIV, Homerton Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK
¹¹ISESIDA, Spanish AIDS Interdisciplinary Society, Madrid, Spain
¹²Faculty of Psychology, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

Correspondence
Jeffrey V. Lazarus, Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: jeffrey.lazarus@isglobal.org

Funding information
Gilead Sciences

Abstract
Objectives: In recent decades, the needs of people living with HIV have evolved as life expectancy has greatly improved. Now, a new definition of long-term success (LTS) is necessary to help address the multifaceted needs of all people living with HIV.
Methods: We conducted a two-phase research programme to delineate the range of experiences of people living with HIV. The insights garnered from these research phases were explored in a series of expert-led workshops, which led to the development and refinement of the LTS framework.
Results: The insights generated from the research phases identified a series of themes that form a part of LTS. These themes were subsequently incorporated into the LTS framework, which includes five outcome pillars: sustained undetectable viral load, minimal impact of treatment and clinical monitoring, optimized health-related quality of life, lifelong integration of healthcare, and freedom from stigma and discrimination. A series of supporting statements were also developed by the expert panel to help in the achievement of each of the LTS pillars.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *HIV Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British HIV Association.

HIV Med. 2023;24(suppl. 2):8-19. wileyonlinelibrary.com/journal/hiv | 8

1. Taramasso L, et al. *Pharmacol Res* 2023; 196:106898.
2. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, et al. *HIV Med* 2023; 24 (suppl. 2):3-7.
3. Lazarus JV, et al. *HIV Med* 2023; 24 (suppl. 2):8-19.



HIV yönetiminde **birey merkezli** bir yaklaşım kilit öneme sahiptir^{1,2}

ART'ye başlarken veya değiştirirken PWH ve doktorları tarafından çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:^{1,2}



Yaş



Cinsiyet



Tıbbi geçmiş



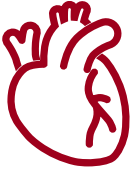
Yaşam Tarzı



Uyuşturucu kullanımı



Laboratuvar sonuçları



Komorbiditeler



İlaç-ilaç etkileşimleri



Tercih



Hazır olma durumu



Sosyo-ekonomik arka plan

Birey merkezli bir yaklaşım benimsemek, HIV ile yaşayan kişilerin zorlukları daha iyi anlamasına yardımcı olabilir ve uzun dönem sağlıklarına kavuşmaları için gerekli adımları atmalarını sağlayabilir¹

ART: antiretroviral tedavi; PWH: HIV ile yaşayan kişiler

1. Lazarus JV, et al. *BMC Med* 2016; 14:94. 2. ClinicalInfoHIV.gov. HIV'li Yetişkin ve Ergenlerde Antiretroviral Ajanların Kullanımına İlişkin Kılavuzlar. Erişim adresi:

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv> (Son erişim tarihi: Ekim 2023).



GSI

**BIKTARVY® HIV ile
yaşayan kişilerin
ihtiyaçlarını bugün
için nasıl karşılıyor?**

Dr. Ahmet Çağkan İnkaya



Hızlı ART başlangıcı:

ART'nin hem HIV ile yaşayan bireyler hem toplum için faydalarını iyileştirmek için gelişen yaklaşım



BIKTARVY® tedavi kılavuzlarında tedavi naiv hastaların çoğu için önerilmektedir¹⁻³

EACS 2023 ¹
BIC/FTC/TAF
DTG/ABC/3TC
DTG + TDF/XTC
RAL + TDF/XTC
XTC + DTG veya 3TC/DTG
DOR + TDF/XTC veya TDF/3TC/DOR

IAS-USA 2022 ²
BIC/FTC/TAF
DTG + TDF/(FTC veya 3TC)
DTG/3TC

DHHS 2023 ³
BIC/FTC/TAF
DTG/3TC/ABC
DTG + TDF + (FTC veya 3TC)
DTG/3TC
DRV/b + TDF + (FTC veya 3TC)

Aşağıdaki durumlarda DTG/3TC (veya DTG+3TC) önerilmemektedir^{2,3}

1

Genotip (direnç) testi öncesinde ART başlanması gerekiyorsa²⁻⁴

2

Kronik hepatit B enfeksiyonu^{1,2,3}

3

HIV/RNA düzeyi >500.000 k/mL^{1,2,3}

4

PrEP başarısızlığında¹

DTG/3TC ile tedavi uyumu ve virolojik yanıt için yakın takip önerilir²

*EACS: primer HIV enfeksiyonunda genotip test sonucu öncesinde tedavi başlarken TDF veya TAF, FTC ve DRV/b DTG veya BIC'den birinin kombinasyonu önerilir.

†FTC yerine 3TC (veya tam tersi) kullanılabilir.

§Hızlı tedavi başlangıcı için değerlendirilebilecek diğer rejimler: DHHS: (DRV/r veya DRV/c) + (TAF veya TDF) + (3TC veya FTC); EACS: PI/b + TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC veya ABC/3TC.



BIKTARVY kılavuzlar tarafından hızlı ART başlangıcında önerilmektedir

DHHS 2023 ¹	IAS-USA 2022 ²	EACS 2023 ³
BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF
DTG + TAF/FTC veya TDF/(FTC veya 3TC)	DTG + TAF/FTC veya TDF/(FTC veya 3TC)	DTG + (TAF/FTC veya TDF/XTC)
DRV/b + TAF/FTC veya TDF/(FTC veya 3TC) ^a		PI/b + (TAF/FTC veya TDF/XTC)
		XTC + DTG veya 3TC/DTG (Akut HIV enfeksiyonu dışında)

- "ART, her yaşta yetişkin ve çocuk için tanı konulduktan hemen sonra veya mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır"

- "Akut HIV+ kişilerde aynı gün veya hızlı ART başlangıcının güvenli, kabul edilebilir ve etkili olduğu gösterilmiştir"
- "HIV RNA ve CD4 sayısı da elde edilmelidir, ancak sonuçların ART'ye başlamadan önce mevcut olması gerekmez"

- "ART, CD4 sayılarına bakılmaksızın tüm yetişkin bireylerde önerilmektedir."
- Genotipik test sonuçları elde edilmeden önce ART'ye başlanacaksa, direnç bariyeri yüksek bir birinci basamak rejim, tercihen ikinci nesil INSTI veya alternatif olarak bir PI/b seçilmesi önerilir."



HBV ko-enfeksiyonu hızlı başlangıç için önemli bir husustur

^a PrEP olarak CAB-LA kullanma öyküsü olan ve INSTI genotipik direnç testi sonuçları alınmadan önce tedaviye başlanan PWH için 3TC: lamivudin; ABC: abakavir; BIC: bicitegravir; DHHS: Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı; DRV/b: darunavir/bicitegravir; DTG: dolutegravir; FTC: emtrisitabin; PI/b: güçlendirilmiş proteaz inhibitörü; TAF: tenofovir alafenamid; TDF: tenofovir disoproksil fumarat

1. EACS Guidelines Version 12.0, 2023. Available at: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> Erişim tarihi: Ekim 2023.. 2. Gandhi RT et al. JAMA. 2023;329(1):63-84. 3. DHHS.Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayıs 2023. Erişim Tarihi Kasım 2023.



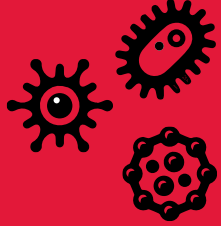
Türkiye HIV/AIDS El Kitabı

Hızlı ART başlangıcına ilişkin öneriler

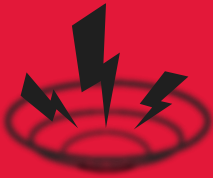
Hızlı ART başlangıcı tanı anından itibaren **yedi gün içerisinde** ilaçlara başlanmasıdır



Antiretroviral tedaviye, **viral replikasyonun hızla baskılanmasını** sağlamak, dolayısıyla **bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak** ve hastanın **tedaviye bağlılığını artırmak** açısından, mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.



Özellikle **AIDS tanımlayan hastalığı** olanlar, HIV ile ilişkili nefropatisi (**HIVAN**), HBV veya HCV **ko-enfeksiyonu** olanlar, **akut** veya **gebe** olgularda tedavinin gecikmesi morbidite, mortalite ve HIV bulaşı açısından **yüksek risk** taşımaktadır.



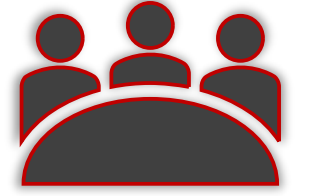
Hızlı tedavi başlangıcı **kronik yangı ve yandaş hastalıkların gelişme riskini azaltır** ve rezervuar büyüklüğünü sınırlar.

Tüberküloz ve kriptokok menenjit olan hastalarda ART'ye en uygun başlama zamanı için ilgili bölümlere bakılması önerilir.



Hızlı ART başlangıcı

ART'nin hem HIV ile yaşayan bireyler hem toplum için faydalarını iyileştirmek için gelişen yaklaşım



Klinik uygulamanızda hızlı ART başlangıcının tanımı ve önemi nedir?



Hızlı tedavi başlangıcı uygularken, hangi engellerle karşılaştınız ve bunları nasıl çözdünüz?



BIKTARVY hızlı ART başlangıcında diğer rejimlere kıyasla hangi açılardan farklıdır?



Hızlı ART başlangıcı

Hızlı ART, immün rekonstitüsyonun hemen başlamasını, rezervuar ve kronik enflamasyonun sınırlandırılmasını, uyumun artırılmasını ve HIV bulaşını zamanında önlemeyi ve B=B'ye erişmeyi sağlar¹⁻³

BIKTARVY hızlı ART başlangıcı için kılavuzlar tarafından önerilmektedir¹⁻³

BIKTARVY, gerçek yaşam çalışmalarında hızlı tedavi başlangıcı ile yüksek etkililik ve tolerabilite göstermiştir⁴

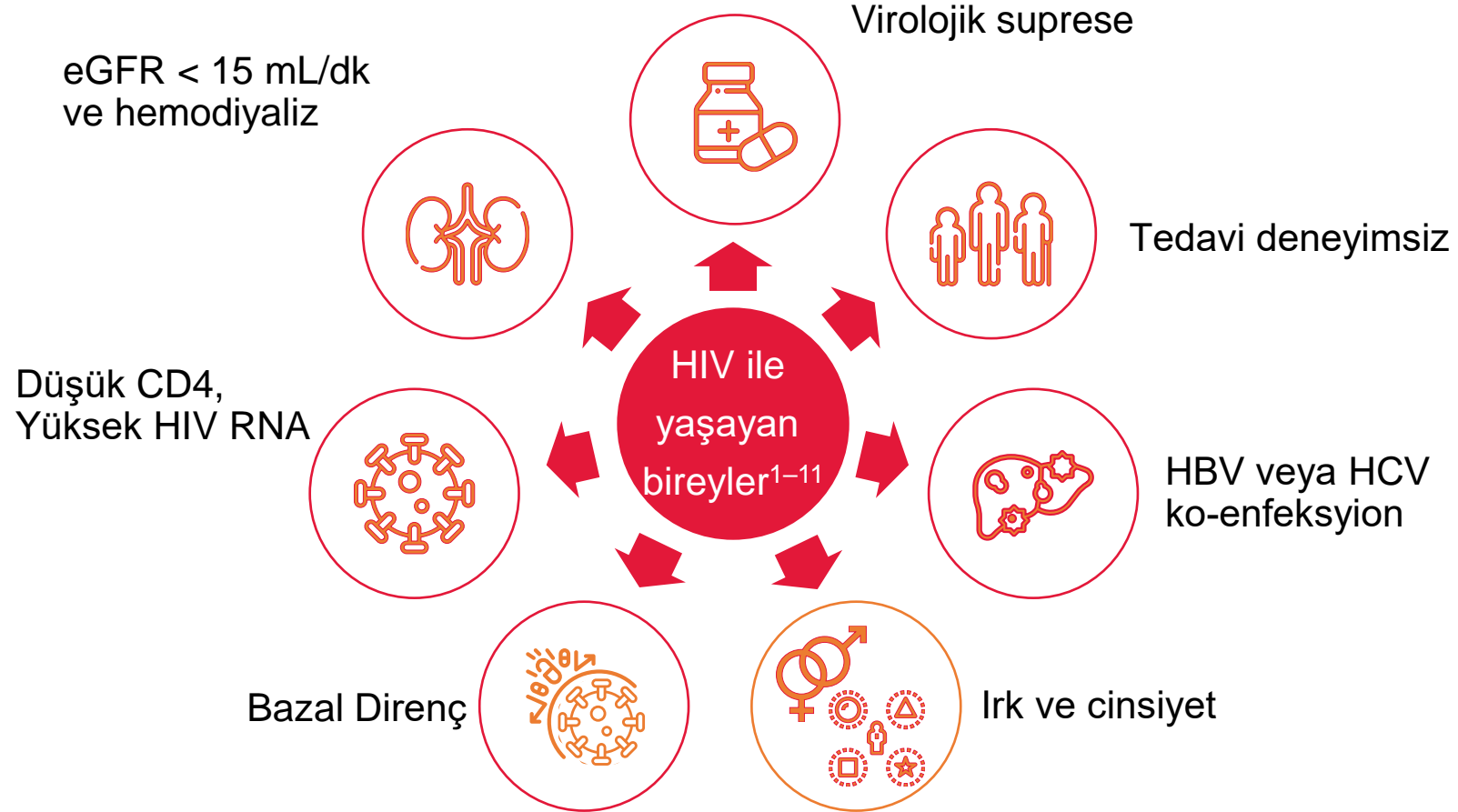


Sürdürülebilir belirlenemeyen viral yük:

Tedavi başarısının başlangıç noktası



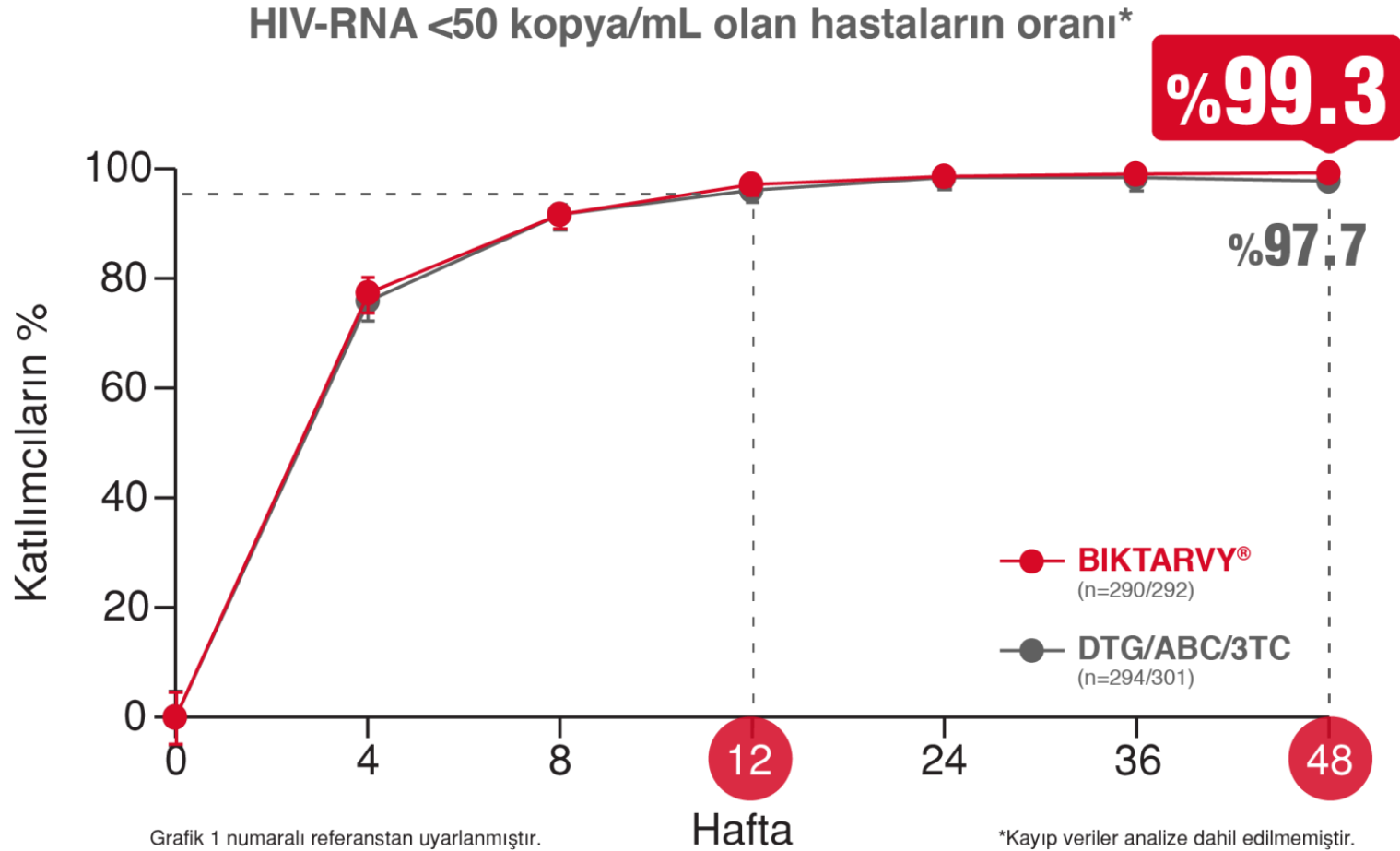
BIKTARVY®'nin etkililik ve güvenliliği farklı alt popülasyonlarda gösterilmiştir



1. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-2072; 2. Sax P, et al. Lancet 2017;390:2073-2082; 3. Molina JM, et al. Lancet HIV 2018;5:e357-e365; 4. Kityo C, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2019;82:321-328; 5. Gaur A, et al. Lancet Child Adolesc Health 2021;5:642-651; 6. Natukunda E, et al. HIV Peds 2021, Oral #O2; 7. Maggiolo F, et al. HIV Med 2022;doi:10.1111/hiv.13319; 8. Daar E, et al. Lancet HIV 2018;5:e347-e356; 9 Hagins D, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;88:86-95; 10. Eron JJ, et al. Lancet HIV 2018;6:e15-e24; 11. CllinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT03547908> (accessed Jul 13, 2022)



BIKTARVY tedavi naiv bireylerde 12. haftada %95'in üzerine çıkan **hızlı ve sürdürülebilir** virolojik baskılanma sağlamıştır¹



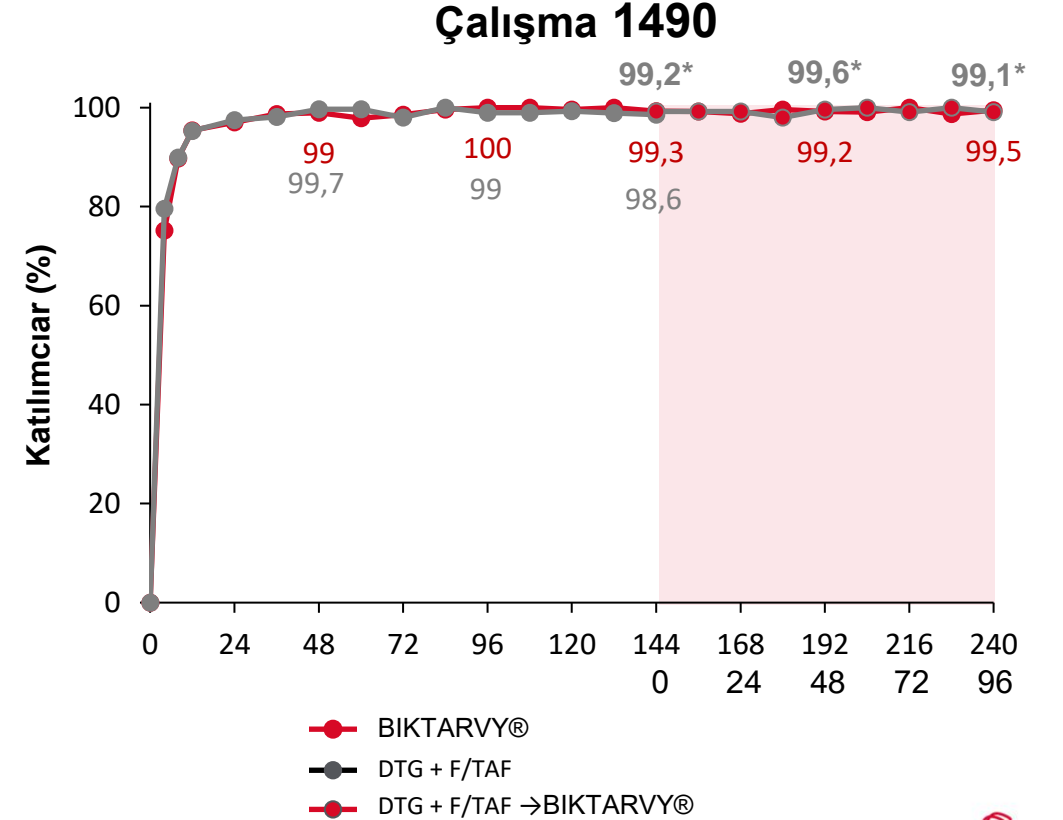
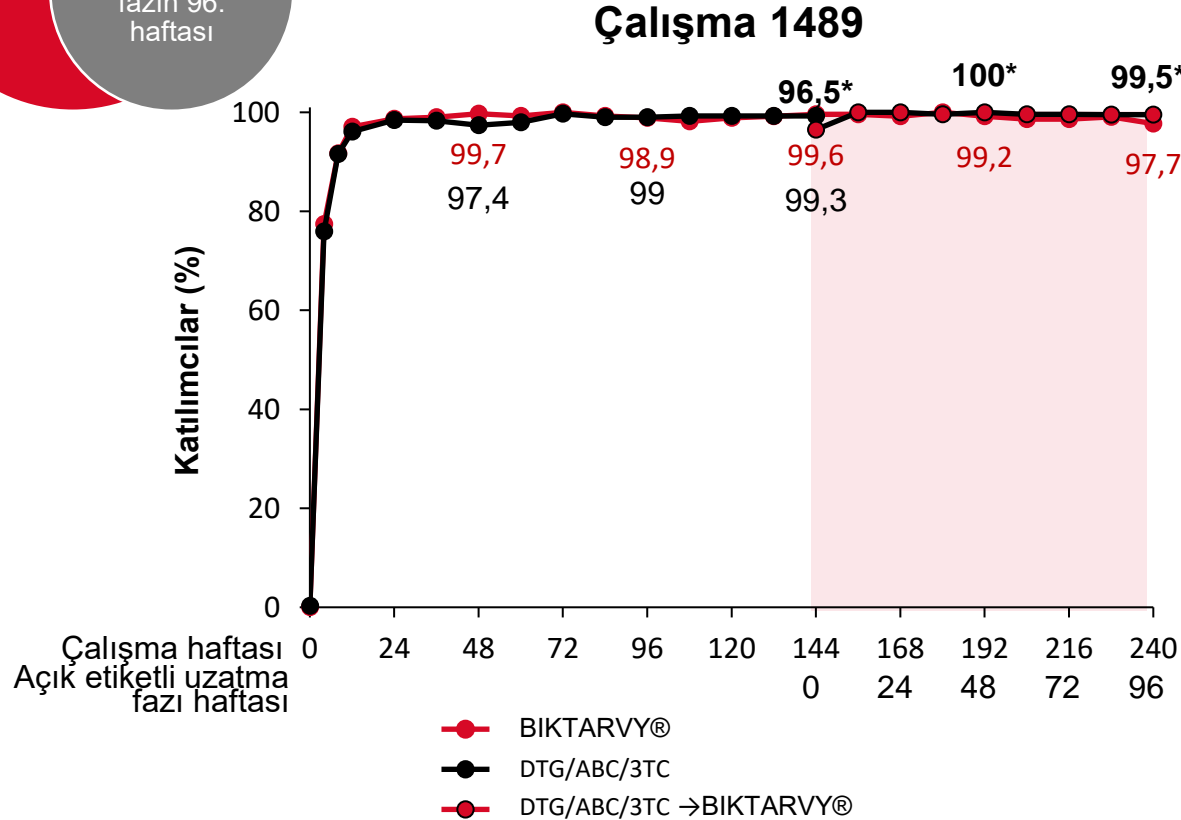
1. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-72.



Uzatma fazında açık etiketli olarak BIKTARVY®'ye geçenlerde **yüksek virolojik yanıtlar** korunmaktadır

240.
hafta

Açık etiketli fazın 96. haftası



M=E, eksik eşittir dışarıda bırakılmış.

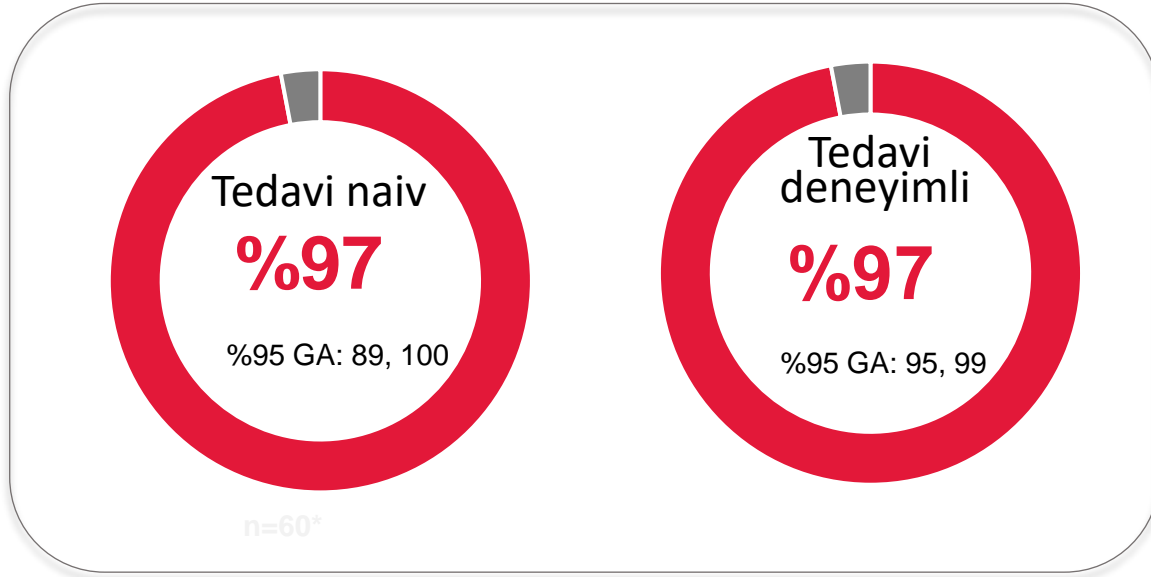
* FDA Snapshot algoritması kullanılarak hesaplandı; açık etiketli uzatma aşamasına (OLE) girmeyi seçen katılımcılarda virolojik sonuçları doğru bir şekilde hesaplamak için M=E analizi yapıldı

Orkin C, et al. HIV Glasgow 2022, Poster P088. Sax P, et al. eClinicalMedicine 2023;59: 101991.



BIKTARVY ile gerçek yaşamda 3. yılda yüksek etkililik korunmaktadır¹

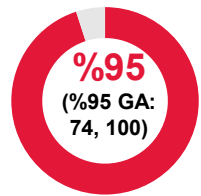
HIV-1 RNA <50 k/mL olan katılımcılar (M=E)¹



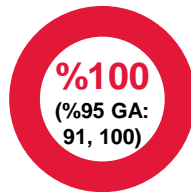
• BIKTARVY® bileşenlerine karşı dirençle ilişkili mutasyon gelişimi gözlenmemiştir

• 3. yılda CD4 sayısında başlangıca göre medyan değişim

- +232 hücre/μL (Tedavi naiv – Bşl 439 h/μL)
- +44 hücre/μL Tedavi deneyimli Bşl 670 h/μL) olmuştur



Tedavi naiv + geç tanı (CD4 sayısı <350 hücre/μL)[†] (n=19*)



Başlangıçta M184V/I dahil (n=15*) herhangi bir ilaç direnci mutasyonu olanlar (n=39*)

*Viral yük verisi mevcut olan katılımcılar; [†]ve/veya başlangıçta ≥1 AIDS tanımlayıcı olay

1. Sabranski M, et al. EACS 2023, Poster eP.A.081;



BICSTAR TR kohortu : 24. ayda etkililik

EKMUD 2024: S-63

Tarih/Date: **21.5.2024, 15:30 - 17:00**
Salon/Hall: **B**

24. ayda HIV-1 RNA < 50 k/mL olanların oranı (M = E analizi)^b



TN katılımcıların
(71/76)

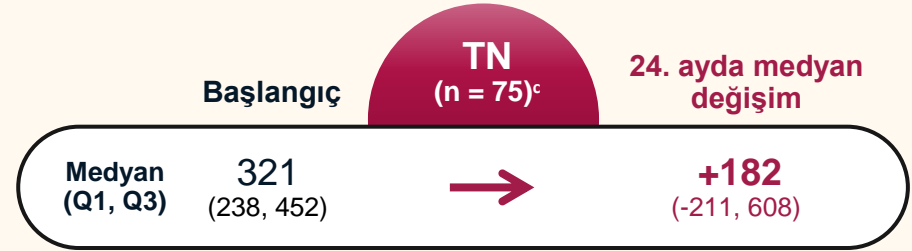
24. ayda HIV-1 RNA < 200 k/mL olanların oranı (M = E analizi)



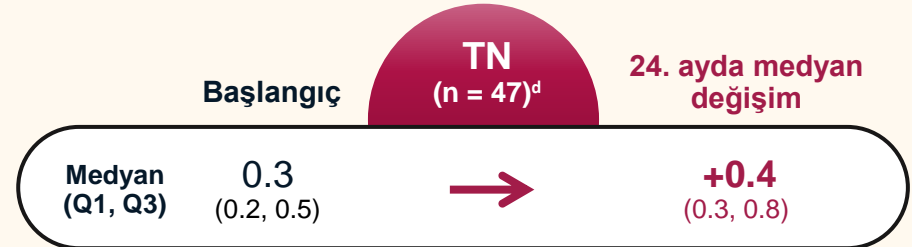
TN katılımcıların
(75/76)

İmmünolojik sonuçlar

CD4 hücre sayısı (hücre/ μ L)



CD4/CD8 oranı



TN katılımcılarda 24 aylık dönemde B/F/TAF bileşenlerine karşı tedaviye bağlı direnç gelişimi olmamıştır

^a Bir M = E analizinde, TD katılımcıların %100'ünde (11/11) HIV-1 RNA < 50 k/mL bulunmuştur. ^bD = F analizinde 24. ayda HIV-1 RNA < 50 k/mL olanların oranı %90 idi (71/79). ^cBaşlangıçta ve 24. ayda CD4 hücre sayısı verisi olan katılımcılar ^dBaşlangıçta ve 24. ayda CD4/CD8 oranı verisi olan katılımcılar.
B/F/TAF, biktgravir/émtrisitabin/tenofovir alafenamid; K, kopya; CD, farklılaşma kümesi; D = F, tedavinin bırakılması = başarısızlık; M = E, eksik = dahil edilmeyen; Q, çeyreklik; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif.



Tedavi deneyimli bireylerde BIKTARVY'ye geçişin etkililiği

N=1,812

Tedavi deneyimli bireylerde yayınlanmış 5 makale

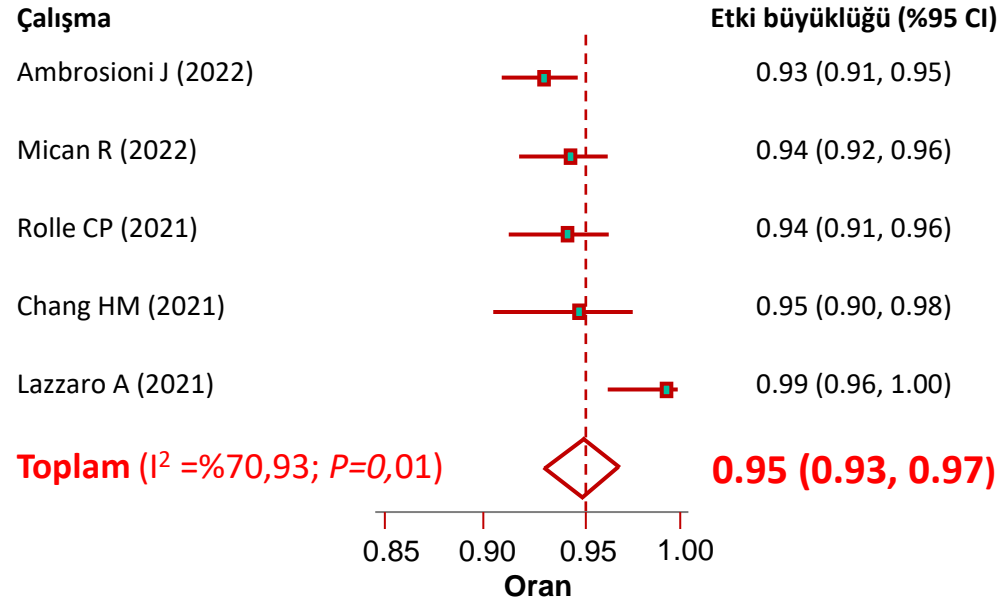
Sonuçlar:

- Birincil: 48. haftada VS (<50 k/mL)
- İkincil: M184V'li bireylerde 48. haftada VS; tedaviyi bırakma



31 Ağustos 2022'ye kadar yayınlanmış veriler

BIKTARVY ile Tedavi Edilen Bireylerde VS Yüzdesi



- 48. haftada toplam tedaviyi bırakma **oranı %3**
- **Toksosite** nedeniyle bırakma **oranı: %2**

Gerçek yaşam çalışmalarında, BIKTARVY ile tedavi edilen tedavi deneyimli bireylerde yüksek VS oranları sağlanmıştır



Retrospektif, çok merkezli gözlem çalışması (İspanya)

BIKTARVY'ye geçiş ile **persistan düşük düzey viremili** kişilerde **yüksek virolojik yanıt** sağlanmıştır



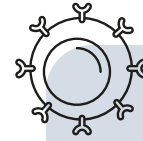
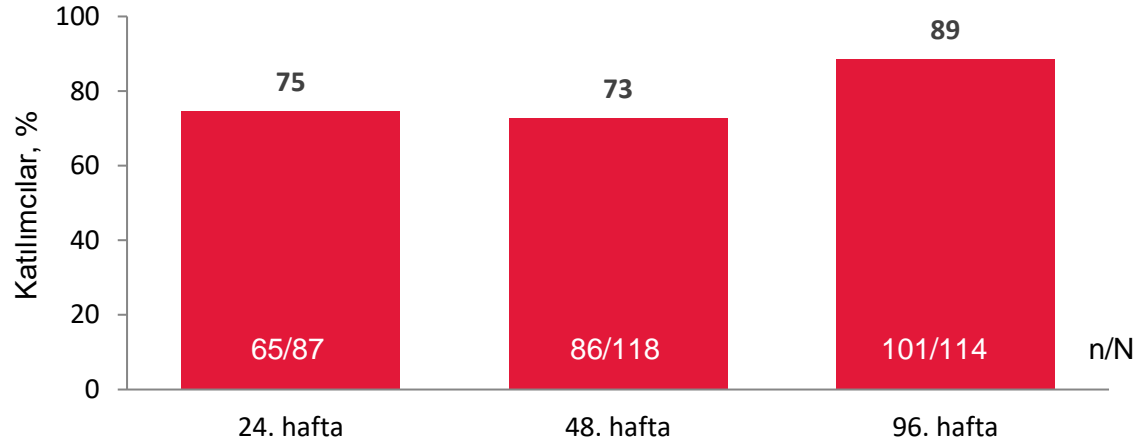
N=123

Persistan düşük düzey viremisi (50–500 k/mL) olan ve BIKTARVY'ye geçen kişiler

Sonuçlarımlar

48 ve 96. haftalarda virolojik supresyon (HIV-1 RNA <50 k/mL; tedaviden ayrılan veya eksik veriler analize dahil edilmemiştir (M=E) ; CD4 ve CD8 hücre sayısı

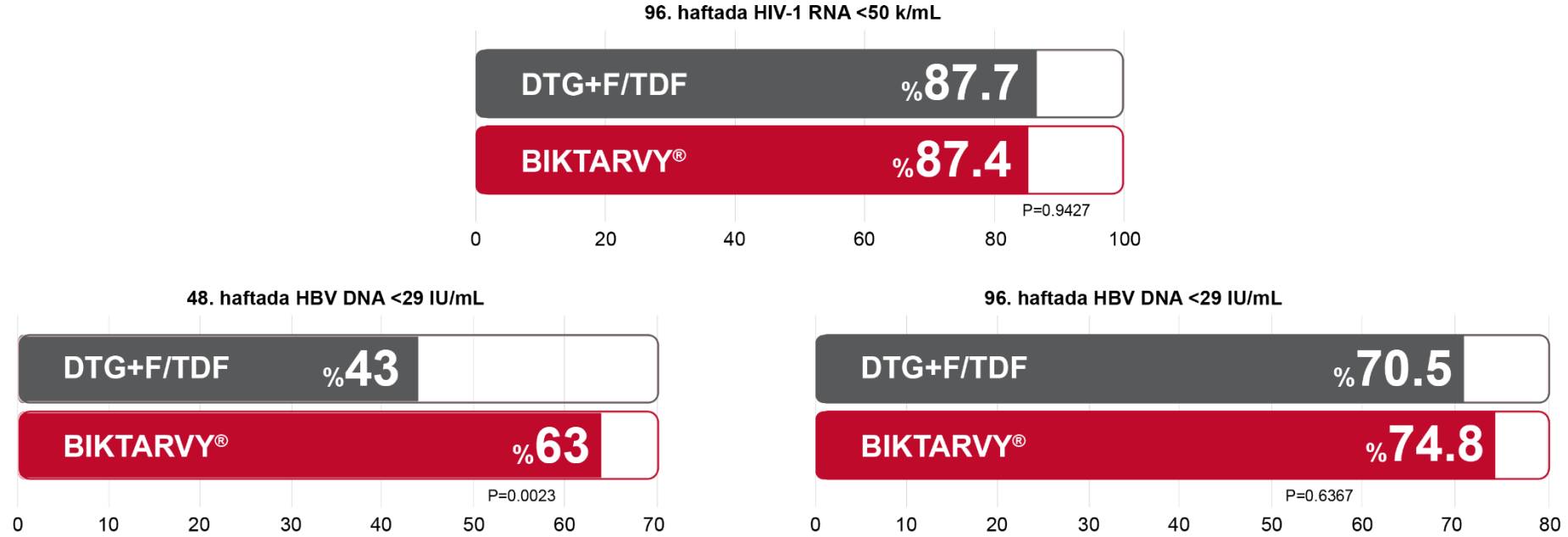
HIV-1 RNA <50 k/mL



96. haftada başlangıca kıyasla CD4 sayısında ufak artışlar, CD8 sayısında ufak düşüşler ve CD4/CD8 oranında hafif artış gözlenmiştir



BIKTARVY® HBV ko-enfeksiyonu olan HIV+ bireylerde HIV ve HBV'ye karşı yüksek antiviral etkililiğe sahiptir¹



96. haftada	BIKTARVY®	DTG+F/TDF	P değeri
ALT normalizasyonu sağlanan hastalar	%72	%57	-
HBsAg kaybı olan hastalar	%37.8	%19.6	p=<0.01
HBeAg serokonversiyonu sağlanan hastalar	%32.2	%15.5	p=<0.01

ALLIANCE Çalışması: Uluslararası, çok merkezli, randomize çift-kör, plasebo-kontrollü, 96 haftalık çalışmaya 243 tedavi deneyimsiz HIV/HBV ko-enfekte erişkin dahil edilmiştir.

1. .Avihingsanon A et al. Lancet HIV. 2023 Jul 21;S2352-3018(23)00151-0.



Süreğen şekilde tespit edilemeyen viral yüke erişmek

Tedavi başarısı için başlangıç noktası



Virolojik supresyon nihai hedef olmaktan çıkıp uzun dönem tedavi başarısının başlangıç noktasına nasıl dönüştü?



BIKTARVY ile tespit edilemeyen viral yükü sağlamak ve sürdürmek HIV ile yaşayan kişiler ve sizin için ne anlam ifade ediyor?



Viral supresyona ulaşmada bir tedavi rejimi için stres testi olarak gördüğünüz gruplar hangileridir ve bu gruplarda VS ne ölçüde sağlayabiliyorsunuz?



BIKTARVY® Gerçek yaşamda etkililik- özet

BICSTAR: BIKTARVY, CD 4 sayısında artış ile birlikte tedaviye naiv ve deneyimli bireylerde 3 yıl boyunca yüksek VS oranları (%97) sağlamıştır

BICSTAR TR: BIKTARVY ile 2. yılda katılımcıların %99'u 200 k/ml altında supresedir

Persistan düşük düzey viremi olan bireylerde, BIKTARVY'ye geçiş yüksek virolojik kontrol oranları sağlamıştır

BIKTARVY'nin gerçek yaşam çalışmalarındaki hızlı ve kalıcı viral baskılama özelliği çeşitli alt popülasyonları da kapsayan klinik çalışma bulgularıyla tutarlıdır



GSI

**BIKTARVY ile Yarın
İçin Direncin Önünde
Güvenle Gitmek**

Dr. Hülya Özkan Özdemir



ART direnci, bireyi ve toplumu etkileyebilir ve tedavi seçeneklerini tehlikeye atabilir¹



THE LANCET

HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis



Tom Loosli, Stefanie Hossmann, Suzanne M Ingle, Hajra Okhai, Katharina Kusejko, Johannes Mouton, Pantxika Bellecave, Ard van Sighem, Melanie Stecher, Antonella d'Arminio Monforte, M John Gill, Caroline A Sabin, Gary Maartens, Huldrych F Günthard, Jonathan A C Sterne, Richard Lessells*, Matthias Egger*, Roger D Kouyos*

Summary

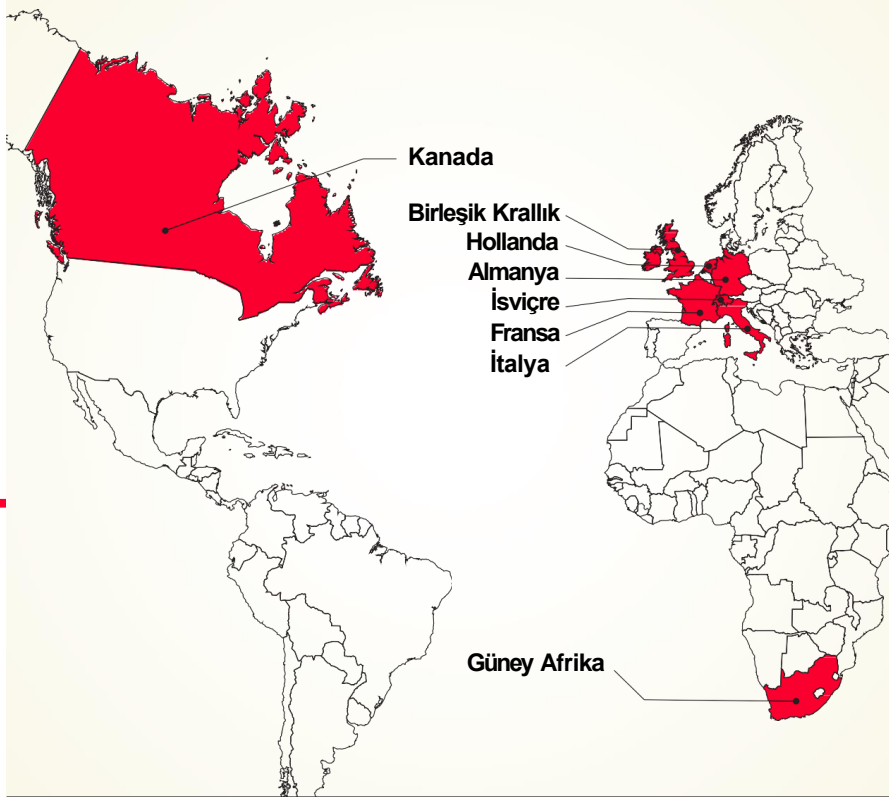
Background The widespread use of the integrase strand transfer inhibitor (INSTI) dolutegravir in first-line and second-line antiretroviral therapy (ART) might facilitate emerging resistance. The DTG RESIST study combined data from HIV cohorts to examine patterns of drug resistance mutations (DRMs) and identify risk factors for dolutegravir resistance.

Lancet HIV 2023; 10: e733-41

Published Online
October 10, 2023
[https://doi.org/10.1016/S2666-5066\(23\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5066(23)00088-1)



DTG RESIST yüksek ve orta gelirli batı ülkelerini içeren geniş kapsamlı bir çalışmadır



Loosi et al. Lancet HIV. 2023

DTG kullanan viremik bireyleri içeren
8 kohort (n=599)

DTG temelli ART kullanan ve genotipik direnç testi ve
≥1 yıl önceki klinik verileri olan viremik bireyler
(2013-2021)

Başlangıç özellikleri¹

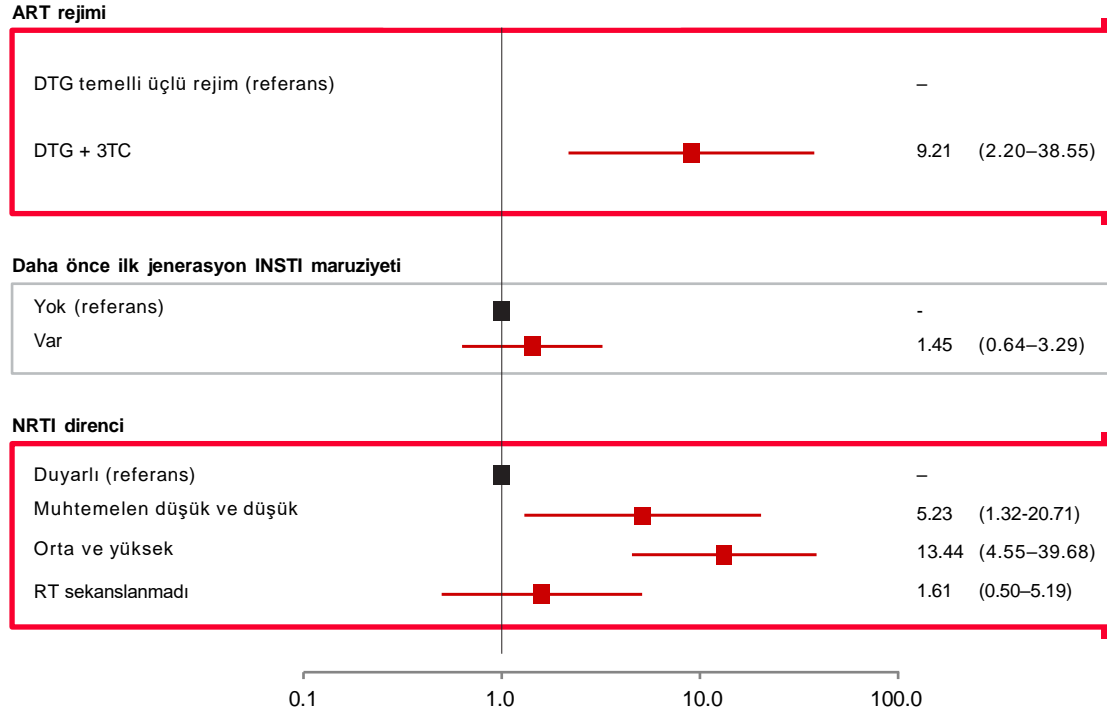
- %69 erkek
- DTG rejimi
 - %85 DTG temelli 3 ilaçlı rejim
 - %12 DTG temelli ikili tedavi
- %32'sinde ilk birinci jenerasyon INSTI maruziyeti
- DTG temelli tedavinin medyan süresi 1.4 (0.58–2.7) yıl



DTG RESIST:

DTG direnç riski, DTG+3TC kullanımı veya NRTI direnci varlığında artmıştır¹

Dolutegravir direnci gelişme olasılığını etkileyen faktörler (OR* %95 GA)



DTG + 3TC ile DTG direnç riski: DTG-temelli 3'lü ART rejimine kıyasla

9.2 kat artmıştır¹

aOR: 9.2 (%95 GA: 2.2, 38.6)

Orta/yüksek düzey NRTI direnci durumunda, NRTI duyarlı olanlara kıyasla DTG direnç olasılığı

13.4 kat artmıştır¹

aOR: 13.4 (%95 GA: 4.6, 39.7)

Viremik bireylerin %6'sında (36/599) DTG direnci saptandı¹



VİROSTAR çalışması: Gerçek yaşamda yeni jenerasyon INSTI'ler ile direnç gelişimi

BIKTARVY® INSTI temelli rejimler arasında dirençle ilişkili mutasyon gelişimi en düşük olan rejimdir



Yeni jenerasyon INSTI'ler ile virolojik başarısızlık* gelişenlerde dirençle ilişkili mutasyon gelişimi

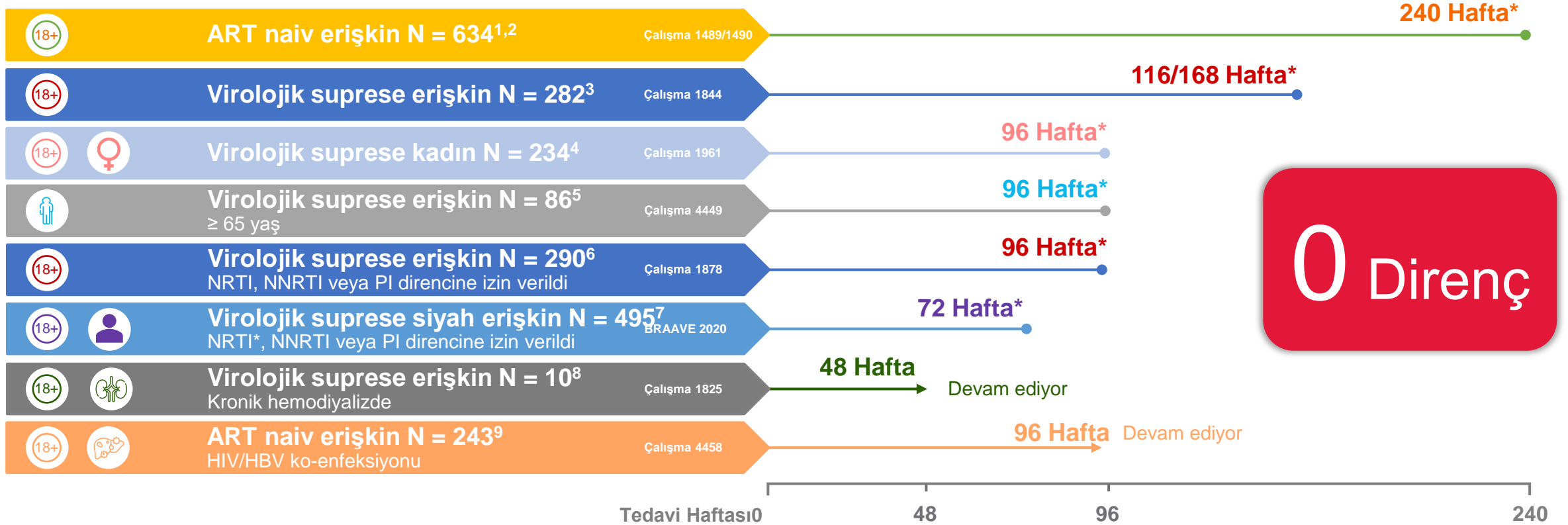
	BIKTARVY® (n = 2,767)	DTG+3TC (n = 644)	DTG/ABC/3TC (n = 1,709)
Virolojik başarısızlık gelişenler n (%)	189 (%6.8)	33 (%5.1)	128 (%7.5)
Virolojik başarısızlıkta dirençle ilişkili toplam mutasyon gelişimi n (%)	8 (%4)	6 (%18)	11 (%8.5)
INSTI direnci mutasyon gelişimi n (%)	2 (%1) 1E138K, 1Y143C	1 (%3) 1N155H	2 (%1.5) 1G140S + Q148H, 1E92Q
NRTI direnci mutasyon gelişimi n (%)	6 (%3) 6 M184V	5 (%15) 5 M184V	9 (%7) 8 M184V, 1M184I
NNRTI direnci mutasyon gelişimi	NA	NA	NA

*Ardışık 2 ölçümde HIV-1RNA >50 k/mL.
Ref.: 1. Marcelin A-G, et al. EACS 2023, Poster eP.B1.025. Tablo referanstan uyarlanmıştır



BIKTARVY®: >3500 katılımcıyla yapılan Faz çalışmalarında, 2-5 yıl boyunca direnç gelişmemiştir#

BIKTARVY® ile tedavi edilen birey sayısı



0 Direnç

#Toplam sayıya çalışmaların açık etiketli fazındaki katılımcılar dahildir.
*Çalışma tamamlandı
1. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-2072; 2. Sax P, et al. Lancet 2017;390:2073-2082; 3. Molina JM, et al. Lancet HIV 2018;5:e357-e365; 4. Kityo C, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2019;82:321-328; 5. Maggiolo F, et al. HIV Med 2022;doi:10.1111/hiv.13319; 6. Daar E, et al. Lancet HIV 2018;5:e347-e356; 7. Hagins D, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;88:86-95; 8. Eron JJ, et al. Lancet HIV 2018;6:e15-e24; 9. Avihingsan A et al. IAS 2023



Gerçek yaşam kohortunda önceden ilaç direnci mutasyonu olan bireylerde BIKTARVY®



BIKTARVY®'ye geçiş yapan ≥18 yaş tedavi deneyimli kişiler

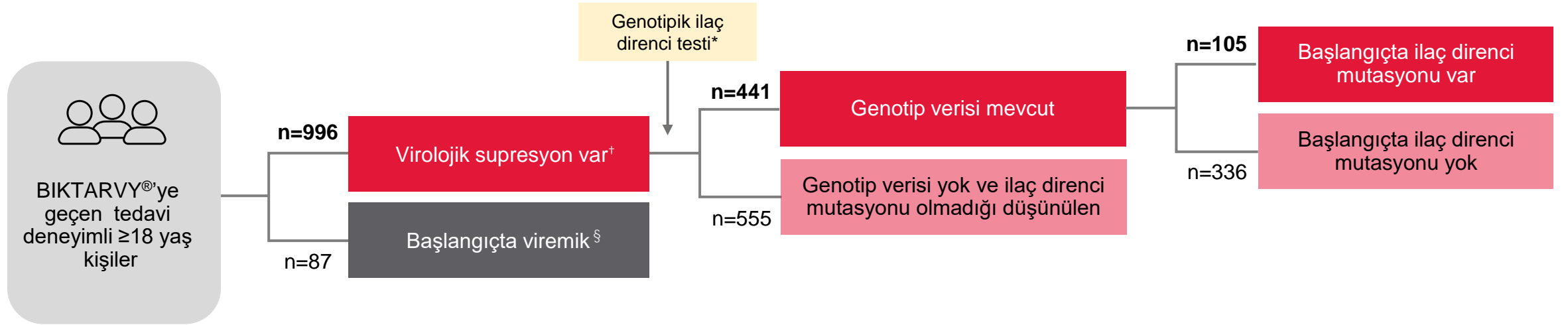
N=1,083

Sonlanımlar

Başlangıçta ilaç direnci mutasyonu, HIV-1 RNA <50 k/mL, CD4 sayısı, CD4/CD8 oranı, tedavi ile gelişen ilaç direnci mutasyonu; tedaviden ayrılanlar, ilaçla ilişkili AOlara



Analiz veri kapama tarihi: Şubat 2022



* Genotipik ilaç direnci testi verileri çalışmaya dahil edilirken veya geçmiş HIV-1 genotip testlerinden elde edilmiştir.; †Başlangıçta viremisi olan katılımcılar (HIV-1 RNA ≥50 k/mL) ana analize dahil edilmemiştir; §BIKTARVY®'ye geçiş sırasında viremisi olan katılımcılarda etkinlik araştırıldı.



BICSTAR :Önceden var olan direnç

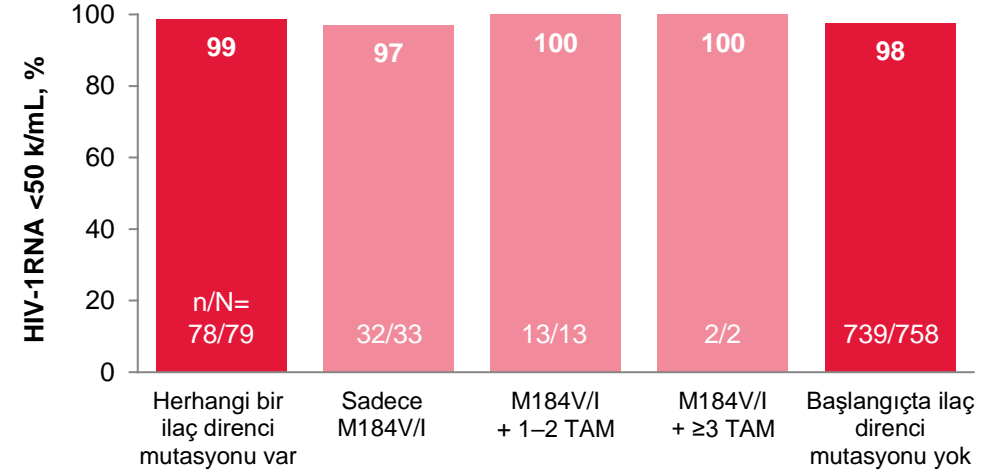
BIKTARVY® M184V/I dahil başlangıçta ilaç direnci mutasyonu olanlarda 12. ayda yüksek virolojik supresyonu korumuştur

Başlangıçtaki en sık NRTI ilaç direnci mutasyonları (Katılımcıların >%1'i)

İlaç direnci mutasyonu	Başlangıçta herhangi bir ilaç direnci mutasyonu olan katılımcılar, n (%) (N=105)
M184V/I	39 (37)
M184V/I + 1-2 TAMs	14 (13)
M184V/I + ≥3 TAMs	4 (4)
T215Y/F	15 (14)
D67N	13 (12)
M41L	13 (12)
K70R/E	9 (9)
K219Q/E/N/R	8 (8)
L210W	4 (4)
>1 TAM	40 (38)

12. ayda virolojik supresyon

M=E analizi*



- Verisi mevcut virolojik suprese kişilerin %24'ünde önceden mevcut ilaç direnci mutasyonu saptandı
- BIKTARVY®'ye geçiş sonrası, başlangıçta ilaç direnci mutasyonu varlığından bağımsız olarak yüksek virolojik supresyon oranları korundu
- **BIKTARVY®'ye karşı ilaç direnci mutasyonu saptanmadı**

*Paydalar 12. ayda HIV-1 RNA verisi mevcut kişi sayısını göstermektedir. 12. ayda HIV-1 RNA verileri eksik olan 159 kişiden 48'i BIKTARVY®'yi bırakmış veya 12. ay analiz penceresinden >30 gün önce tedaviye ara vermişti ve 111'i hâlâ BIKTARVY® kullanıyordu ve 12. ay analiz penceresinde HIV -1 RNA verisi; yoktu *BIKTARVY®'yi bırakan veya 12 aylık analiz penceresinin başlangıcından >30 gün önce tedaviye ara veren katılımcılar >50 k/mL olarak kabul edildi.
TAM, timidin analog mutasyonu

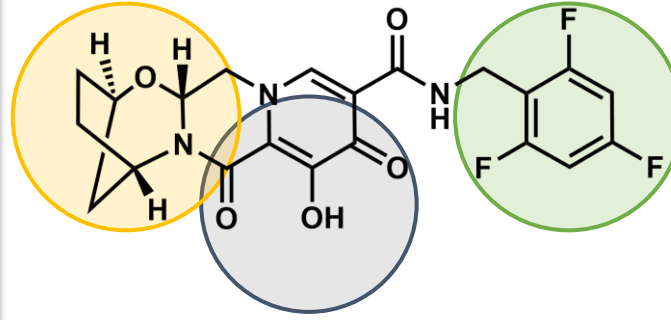


Biktegravir, farmakolojik özellikleri ile HIV Integraz'ın potent ve selektif bir inhibitörü olarak tasarlanmıştır

Kimyasal yapı: 2,4,6-triflorofenil halka ve [3.2.1] oksaza köprüleyici bisiklik yan zincir

Karakteristik yan zincir yapısı:

- Köprüleyici bisiklik halka*
- Metabolik stabilite ve daha uzun yarı ömür
- Düşük *in vivo* klirens ile plazmada düşük serbest fraksiyon düzeyleri
- Düşük PXR aktivasyonu CYP3A indüklenmesine yol açmaz ve daha az ilaç-ilaç etkileşimi görülür



Metal şelatlı çekirdek:

- Oksijen atomları, integras katalitik aktif bölgesinde bir çift Mg^{2+} iyonunu şelatlar³

Halojenize fenil grubu:

- Normalde viral DNA'nın terminal 3' bazının işgal ettiği integras cebi ile etkileşime girer
- **Daha uzun kalış süresi sağlar ve INSTI RAM'lerine karşı dayanıklılığı artırır**
- Çözünürlüğü artırır

• **BIC, temel olarak bisiklik halka sistemi aracılığıyla integras-DNA kompleksine DTG'den daha uzun süre temas eder**

• **Daha uzun kalış süresine ve birçok direnç mutasyonuna karşı dayanıklılığa katkıda bulunabilir**



Biktegravir mevcut INSTI'lerin tümüne göre gelişmiş bir virolojik direnç profiline sahiptir.

Klinik izolatlardan ve bölgesel yönlendirilmiş mutasyonlardan elde edilen integras mutanlarını içeren temsili bir HIV paneli kullanılarak **INSTI çapraz direncinin karşılaştırılması**

Tekli Primer Mutasyonlar**				
IN Genotipi	Vahşi Tipe Kıyasla efektif konsantrasyon-50 Kat Değişimi			
	BIC	DTG	EVG	RAL
E92Q	1.2	1.6	60	18
T97A	0.7	0.9	10	1.8
F121Y*	0.4	0.6	16	5.3
Y143C*	0.9	0.9	2.2	4.3
Y143R	1.4	1.4	2.2	16
Q148H*	0.7	0.8	8.7	4.3
Q148K*	0.8	0.7	108	43
Q148R*	0.7	0.7	117	40
N155H*	1.4	1.5	41	17
R263K*	1.7	1.6	4.4	1.2

Daha Karmaşık Direnç Örüntüleri				
IN Genotipi	Vahşi Tipe Kıyasla efektif konsantrasyon-50 Kat Değişimi			
	BIC	DTG	EVG	RAL
T97A, N155H	1.0	1.5	95	53
E138K, Q148R	1.8	2.1	>150	54
G140A, Q148R	2.0	2.2	>150	88
G140S, Q148H	2.5	5.6	>150	>143
G140S, Q148H, G163K	2.5	5.7	>150	>143
L74M, G140C, Q148R	8.4	9.1	>150	>143
T97A, G140S, Q148H	4.4	15	>150	>143
E138K, G140S, Q148H	2.5	5.3	>150	>143
E138A, G140S, Q148H	7.2	10	>150	>143
E138K, G140A, Q148K	19	63	>150	>143

*Bölgesel yönlendirilmiş mutantlar; **USPI'dan tekli mutanlar yukarıda kalın harflerle belirtilmiştir

BIC, *in vitro* ortamda tüm tekli ve ikili INSTI mutasyonlarına karşı etkililiğini korumaktadır;
***In vitro* ortamda BIC direnci olasıdır ancak diğer INSTI'lere göre daha karmaşık direnç örüntüleri gerektirir**

■ BIC veya EVG <2.5
RAL <1.5
DTG <4

■ BIC veya EVG 2.5-10
RAL 1.5-10
DTG 4-13

■ BIC veya EVG ≥10
RAL >10
DTG >13



Bağışlayıcılık sağlayan mekanizmalar ve direnç bariyeri

	Mekanizmalar	BIKTARVY	DTG+3TC
İlaç Düzeyleri	Plazma veya hücre içi $t_{1/2}$		
	BIC veya DTG	17 sa.	14 sa.
	FTC-TP ve 3TC-TP	37 sa.	17.5 sa.
	TFV-DP	116 sa.	n/a
	IN/DNA ayrışma $t_{1/2}$, BIC veya DTG (üstel bozunma), (denge modeli)	132 sa* 38 sa [†]	71-78 sa* 16 sa [†]
Sinerji ve Sinerji Mekanizmaları	Kombinasyonun antiviral aktivitesi		
	INSTI + FTC veya 3TC	Sinerji	Sinerji
	INSTI + TAF	Sinerji	n/a
	TFV + FTC	Sinerji	n/a
Direnç Profili	M184V Fenotipi		
	BIC veya DTG	Duyarlı	Duyarlı
	FTC veya 3TC	Dirençli	Dirençli
	TFV (TAF)	Aşırı Duyarlı	n/a

***In vitro* çalışmalara göre, B/F/TAF'ın uzun ilaç yarı ömrü, sinerjisi ve direnç profili, dirence karşı yüksek bariyer olmasına katkıda bulunabilir**

* Üstel bozunma analizi: yaygın olarak kinetikler için kullanılır, ancak kullanılan test için bir düzeltme faktörü içermez

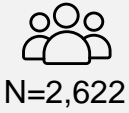
† Denge bağlanma modeli analizi: kullanılan test için bir düzeltme faktörü içerir

Else LJ ve ark. Antimicrob Agents and Chemother 2011. 56(3): 1427-1433
Yuen GJ ve ark. Antimicrob Agents and Chemother 2004. 48(1): 176-182
Dickinson L ve ark. Antimicrob Agents and Chemother 2015. 59(10): 6080-6086
Hightower K ve ark. Antimicrob Agents and Chemother 2015. 55(10):4552-4559
Tsiang M ve ark. Antimicrob Agents and Chemother 2016. 60(12): 7086-7097
Laskey S ve ark. JCI Insight 2016. 1(19):e90033

Borroto-Esoda K ve ark. Antiv Ther 2006. 11(3): 377-384
Kulkarni R ve ark. Antivir Res 2014. 101: 131-135
Deval J ve ark. J Biol Chem 2004. 279(1):509-516



Suboptimal uyumlu bireylerde BIKTARVY® ve DTG temelli 3'lü rejimlerin karşılaştırması



N=2,622

Naiv veya virolojik baskılanma sağlanmış

BIKTARVY® (n=1,306)

DTG + 2 NRTI (n=1,316)

Sonlanımlar

- Tedaviye uyum d¼zeyi ve 48, 96 veya 144. haftalardaki virolojik sonuçlar ¼zerine etkisi
- Başlangış sonrası direnç gelişimi



Veri kaynakları

- **48 hafta:** alışma 1489 (Tedavi naiv), 1490 (Tedavi naiv), 4458 (HIV/HBV Tedavi naiv), 1844 (Tedavi deneyimli) ve 4030 (Tedavi deneyimli)
- **96 hafta:** alışma 1489, 1490 ve 4458
- **144 hafta:** alışma 1489 ve 1490



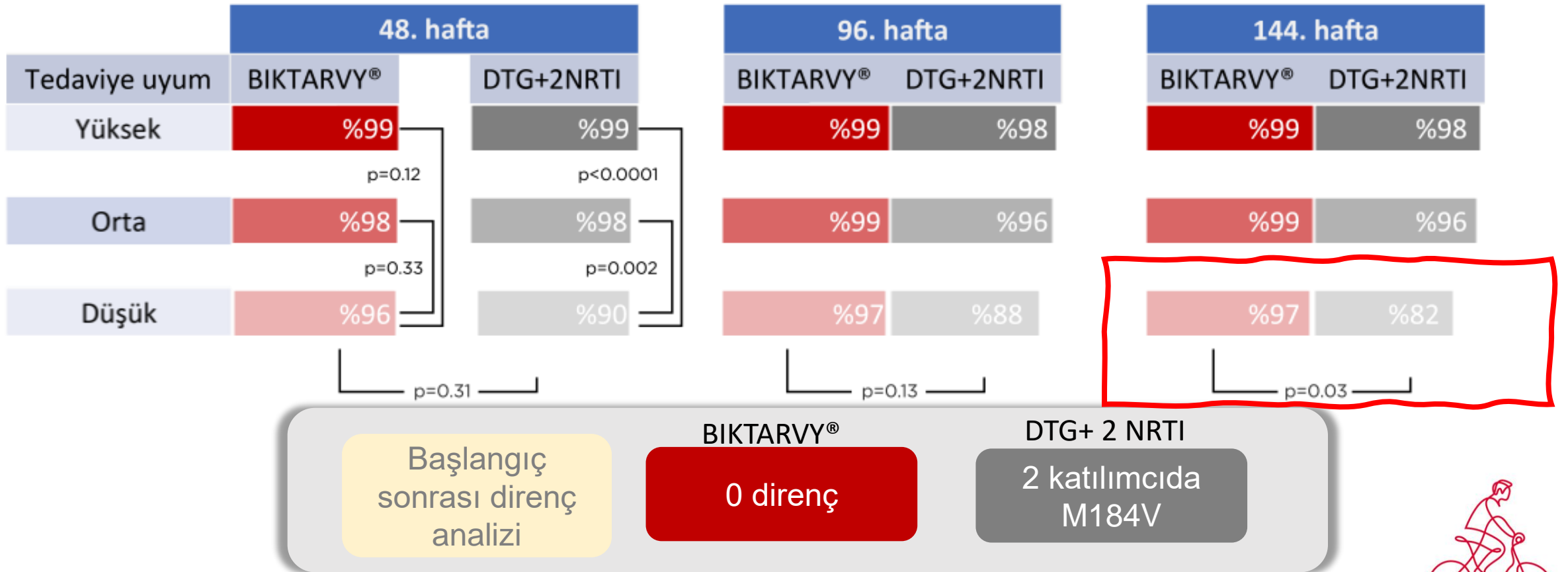
Tedaviye uyum kullanılmayan ilaç miktarına g¼re kategorize edilmiştir:

- **Y¼ksek** ($\geq\%95$)
- **Orta** ($\geq\%85$ ila $<\%95$)
- **D¼ř¼k** ($<\%85$)



BIKTARVY® uyum düzeyinden bağımsız olarak yüksek virolojik supresyon sağlarken; DTG+2NRTI ile <%85 uyum, daha düşük virolojik supresyona neden olmuştur

Uyum düzeyine göre HIV-1 RNA <50 k/mL, %*



*Çalışma 1489, 1490, 4458, 1844 ve 4030 dahil edilmiştir; †Dahil edilen DTG + 2 NRTI rejimleri: DTG/ABC/3TC (n=595), DTG + F/TAF (n=600) veya DTG + F/TDF (n=121).



BIKTARVY®: Düşük uyuma karşı yüksek bağışlayıcılığa sahiptir



N=281

BIKTARVY kullanmaya başlayan tedavi naiv veya deneyimli kişiler

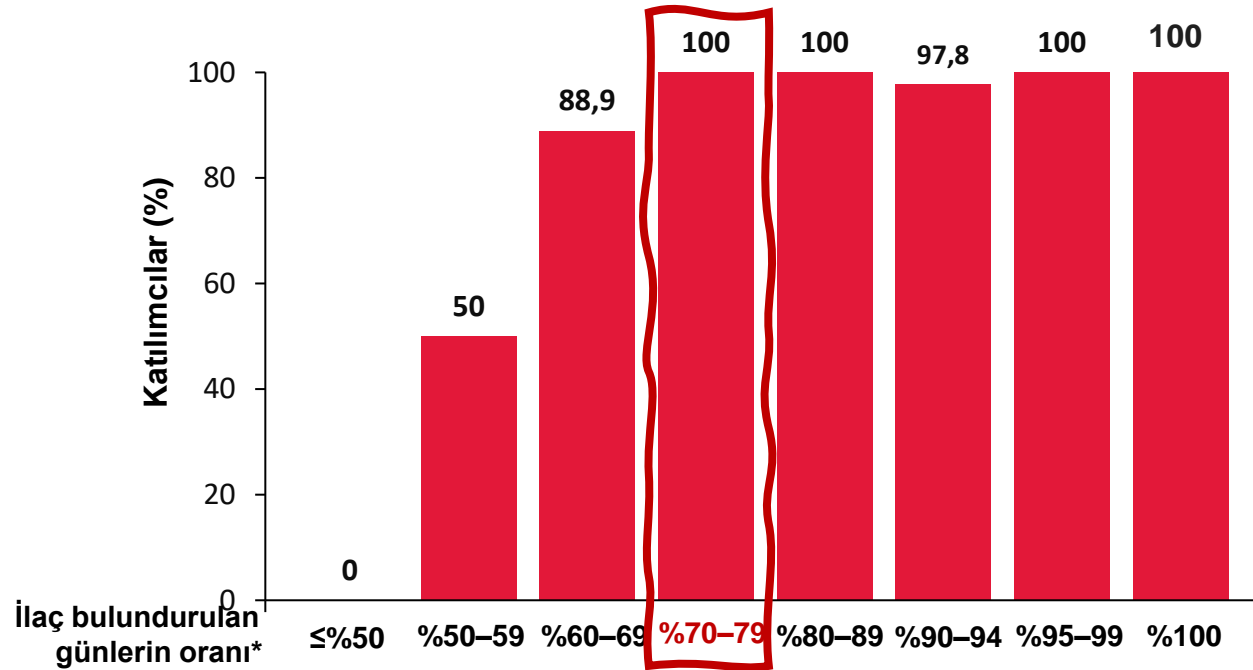


Ocak 2020 ve Mart 2022

Sonuçlar

BIKTARVY'nin bağışlayıcılığını değerlendiren tek merkezli, seçilmemiş kohortlar. Bağışlayıcılık, suboptimal uyum düzeyine rağmen, önceden tanımlanmış virolojik eşiklerden birine ulaşma ve bu eşikleri koruma olasılığı olarak tanımlanır.

Uyum düzeyine göre virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <200 k/mL)



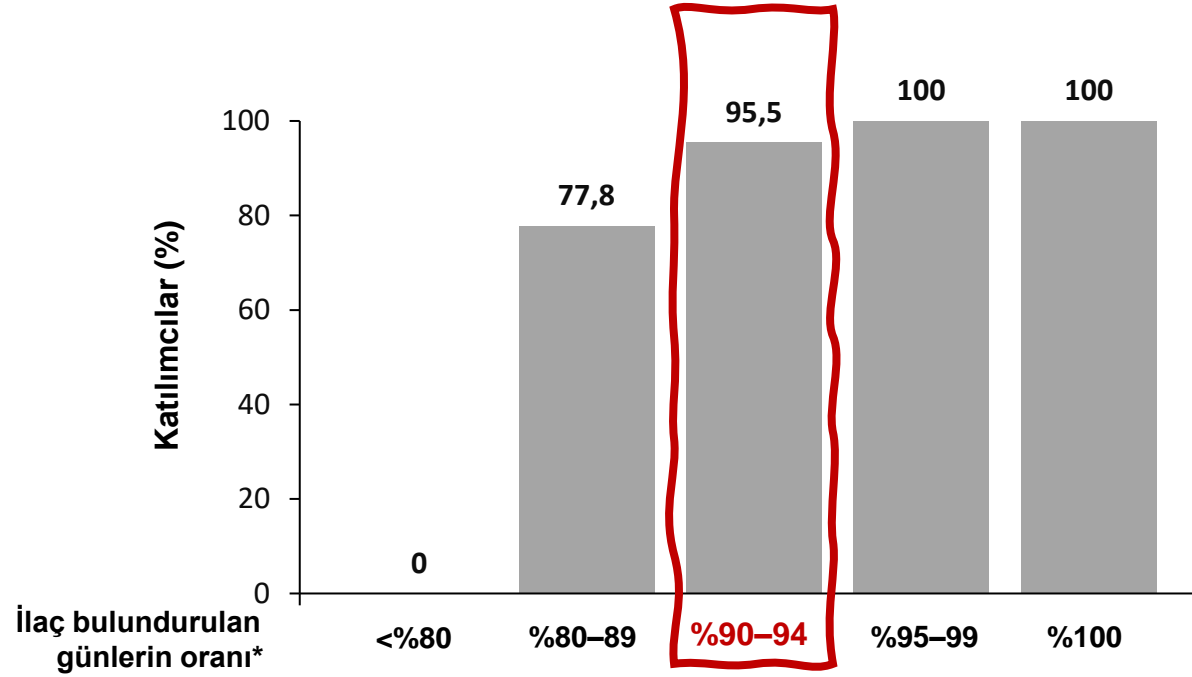
* 3. basamak bir hastanede gerçekleştirilen çalışmada tedavi uyumu, hastane eczanesinin elektronik kayıtları üzerinden takip süresi boyunca hastaların ilaçlarını buldurma oranı ile hesaplanmıştır



DTG/3TC ile uyum düzeyi %90 altına düştüğünde virolojik baskılanma azalmaktadır¹

DTG/3TC
başlanan tedavi
naiv veya
tedavi
deneyimli
bireyler
N=240

Uyum düzeyine göre virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <200 k/mL)



Bağışlayıcılık, suboptimal uyum düzeylerine rağmen, önceden tanımlanmış virolojik eşiklerden birine ulaşma ve bu eşikleri koruma olasılığı olarak tanımlanır.

Uyum düzeyi hastaların takip süresince ilaç bulundurma düzeyine göre hesaplanmıştır.

1. Maggiolo F, et al. *J Int Assoc Provid AIDS Care*; 2022; 21:23259582221101815.



BIKTARVY ile Yarın İçin Direncin nnde Güvenle Gitmek



ART'ye direnç gelişimini engellemek için neler yapmalı ve neler yapmamalıyız?



Direnç testine erişimin kısıtlı olduğu durumlarda tedavi naiv ve tedavi deneyimli hastaları nasıl yönetirsiniz?



Klinik pratiğinizde bir rejimin bağışlayıcı ne kadar önemli ve klinik kararlarınızı nasıl etkiliyor?

BIKTARVY ile Yarın İçin Direncin Önünde Güvenle Gitmek

DSÖ raporu ve DTG RESIST çalışmasına göre, ART'ye direnç gelişimi kişileri ve toplumu etkileyebilir ve tedavi seçeneklerini tehlikeye atabilir¹

Ruhsat çalışmaları ve başlangıçta direnç mutasyonları tespit edilmiş viral suprese bireylerin yer aldığı BICSTAR çalışmasında BIKTARVY ile sıfır direnç görülmüştür.^{2,3}

Düşük tedavi uyumuna karşı rejimin bağışlayıcılığı yeni gelişen bir tedavi önceliğidir: BIKTARVY'nin, düşük tedaviye uyum seviyelerinde yüksek etkililik ve bağışlayıcılık sağladığı gösterilmiştir.⁴

1. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319> (accessed March 7, 2024). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2. Trottier B, et al. IDWeek 2023, Poster 1611. 3. .Sax P, et al. EClinicalMedicine 2023; 59:101991. 4. Andreatta K, et al. IDWeek 2023, Poster 1561



GSI

**BIKTARVY, HIV ile
Yaşayan Kişilerin
İhtiyaçlarını Gelecek
İçin Nasıl Karşılıyor?**

Dr. Behice Kurtaran



Çalışma 1489 ve 1490: 240. hafta boyunca tedavi ile ilişkili AO'lar

Başlangıçta BIKTARVY'ye randomize edilen ART-naiv katılımcılarda AO'lar ve tedaviyi bırakanlar

Katılımcılar, % (aksi belirtilmedikçe)	Toplam (BL-240 H) n=634
Çalışma ilacıyla ilişkili herhangi bir AO, %	28
Çalışma ilacıyla ilişkili AO'lar, \geq %2 genel, %	
Baş ağrısı	5
İshal	5
Mide bulantısı	4
Yorgunluk	3
Baş dönmesi	2
Uykusuzluk	2
Tedavinin kesilmesine yol açan AO'lar, n	10
Ölümler, n	9

GÜVENLİLİK SONLANIMLARI

- 0 proksimal renal tübülopati vakası, Fanconi sendromu dahil
- 0 renal AO'lar nedeniyle tedaviyi bırakma
- Omurga ve kalça KMY'si üzerinde minimal etki (240H'da \leq %0,6 ortalama düşüş)

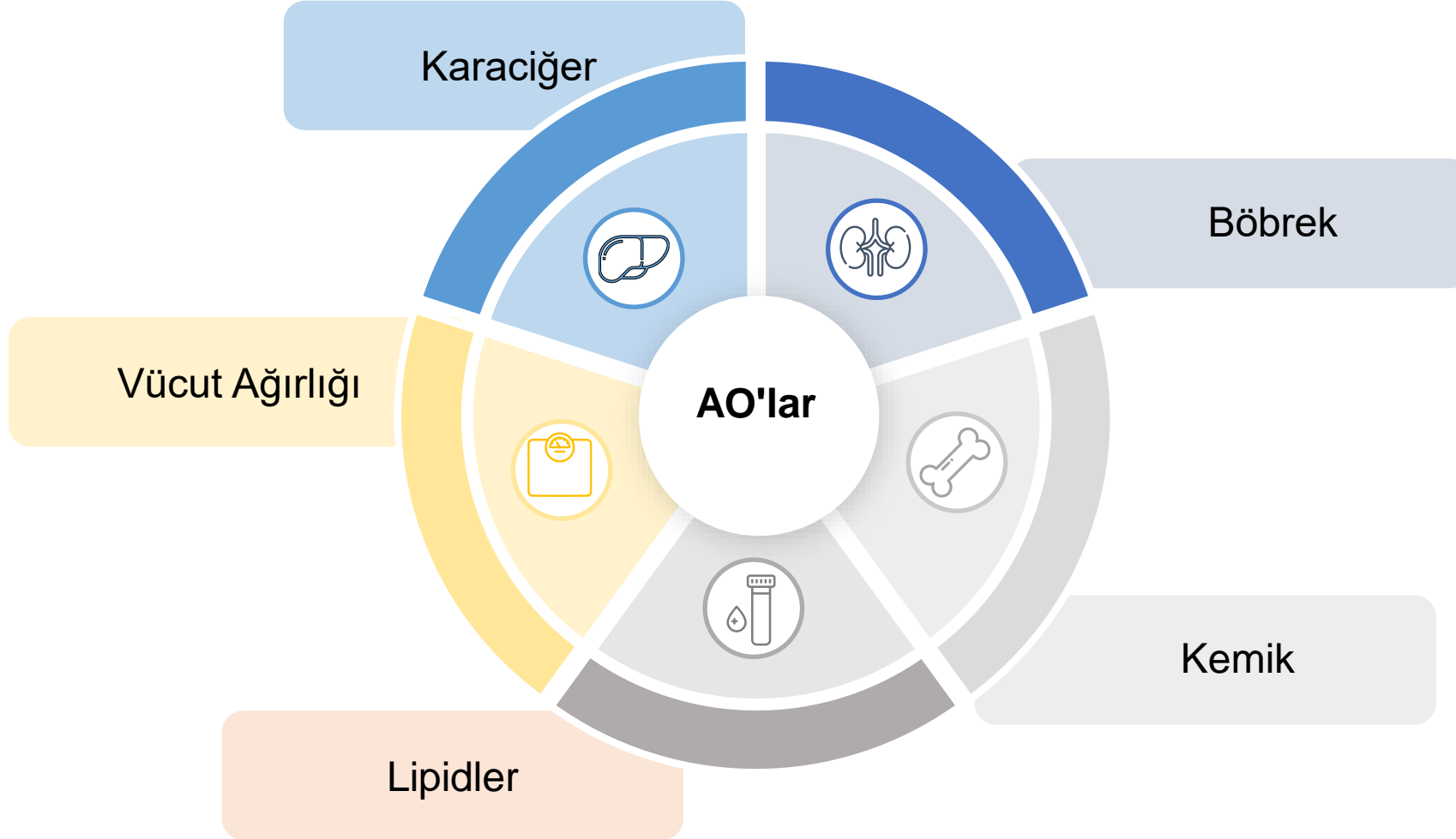


ÇALIŞMA ILACINA BAĞLI TEDAVİYİ BIRAKANLAR

240. haftada toplam 5 (<%1)



Özel ilgi alanındaki **AO'lar**



TDF ile proksimal renal tübülopati öyküsü olan bireylerde TAF'ın güvenliliği¹



N=28

TDF kullanırken PRT gelişen bireyler
HIV-1 RNA <200 k/mL;
eGFR >30 mL/dak/1.73 m²

TAF temelli
ART ile
5 yıllık takip

Sonlanım

Tekrarlayan PRT insidansı; böbrek ve kemik AO'ları; TAF kesilme nedenleri; eGFR, idrar albümin/kreatinin, UPCR, URBPCR, fosfat fraksiyonel atılımı, ALP ve KMY'de değişim

PRT Tanımı ve Önceki Tanı

PRT'nin Tanımı	Önceki PRT tanısı katılımcılar arasında
Aşağıdakilerden ≥ 2 :	
Normoglisemik glisozüri (yağ çubuğunda >1+)	9/15 (60%)
Proteinüri (dipstickte >1+ veya uPCR >30 mg/mmol)	27/27 (100%) Medyan (IQR) uPCR: 56 (20-226) mg/mmol
Hipofosfatemi (serum fosfat düzeyi <0,64 mmol/L)	21/25 (84%) Medyan (IQR) fosfataz düzeyi: 0,5 (0,3-1,1) mmol/L
Hızlı eGFR düşüşü ^a	8/18 (44%)
Ya da:	
Böbrek biyopsisinde akut tübüler hasar ^b	1 (4%)



26/28 (%93) katılımcı **5 yıl boyunca TAF** kullanmıştır



134 kişi-yıllık takip süresince **hiçbir katılımcı tekrarlayan PRT** yaşamamıştır



eGFR, albüminüri, proteinüri, fraksiyonel fosfat atılımı veya ALP düzeyinde **anlamli değişiklik yok**

TDF ile PRT gelişen bireylerde, TAF'a 5 yıl maruz kalma tekrarlayan PRT ile sonuçlanmamıştır, bu da eGFR >30 mL/dak/1.73 m² olan bireylerde böbrek güvenliğini gösterir.

^aBaşlangıçtan itibaren >%25 azalma ile >5 mL/dak/1,73 m² /yıl;^b Diğer nedenlerle açıklanamayan, TDF'nin kesilmesini takiben bu anormalliklerin klinik olarak düzelmesi

ALP, alkalen fosfataz; PRT, proksimal renal tübülopati; URBPCR, retinol bağlayıcı protein/kreatinin oranı; UPCR, idrar proteini/kreatinin oranı

1. Campbell L, et al. CROI 2024, Poster 828; 2. Campbell L, et al. JAIDS. 2021;88:214-9



≥60 yaş bireylerde ilk basamak ART'den BIKTARVY'ye geçiş: 48. haftada KMY'de iyileşme gözlenmiştir



N=520

Virolojik olarak baskılanmış ≥60 yaş

BIKTARVY 96 hafta boyunca

96 hafta boyunca mevcut tedaviye devam

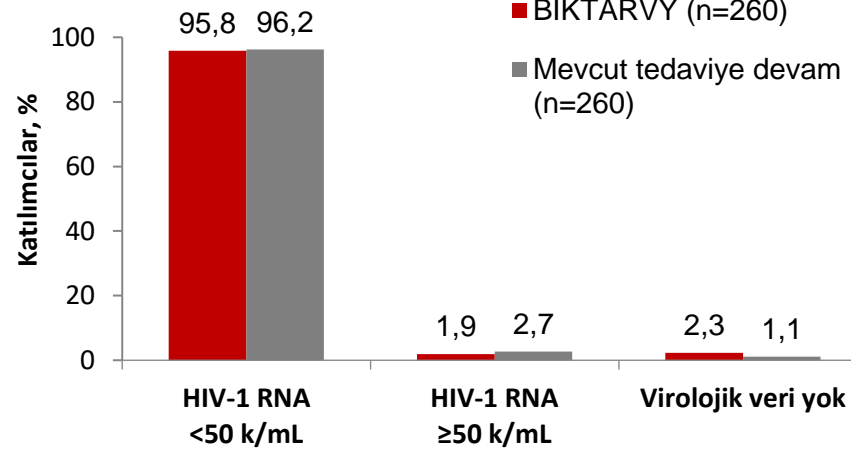
Sonlanımlar

Eş birincil sonlanım noktaları: HIV-1 RNA'sı 48. haftada ≥50 k/mL olan katılımcıların oranı (FDA Snapshot algoritması); başlangıçtan 48. haftaya kadar lomber omurga KMY'sindeki değişim



Randomizasyon Şubat 2022-Mayıs 2022

Virolojik Sonuçlar^b



BIKTARVY'ye geçiş ile VS noninferior

Benzer başlangıç özellikleri

- >%90 TDF içeren rejim kullanıyor

Derece 3/4 AO'lar:

- BIKTARVY %3 Mevcut tedavi devam edenler %2

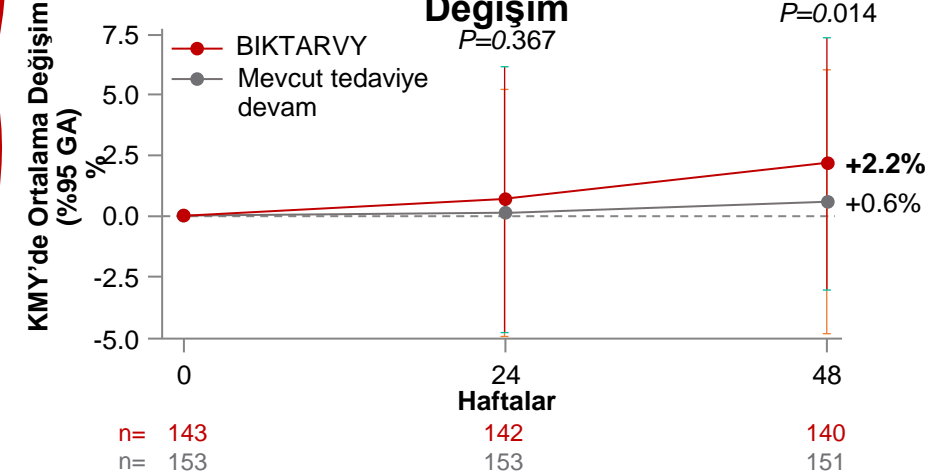
Tedavi ile ilgili CAO'lar

- Yok

AO'lar nedeniyle tedavinin kesilmesi:

- BIKTARVY'<%1 mevcut tedaviye devam edenler %6^a

Lomber Omurga KMY'sindeki Değişim



BIKTARVY'ye geçiş ile 48. haftada KMY'de iyileşme

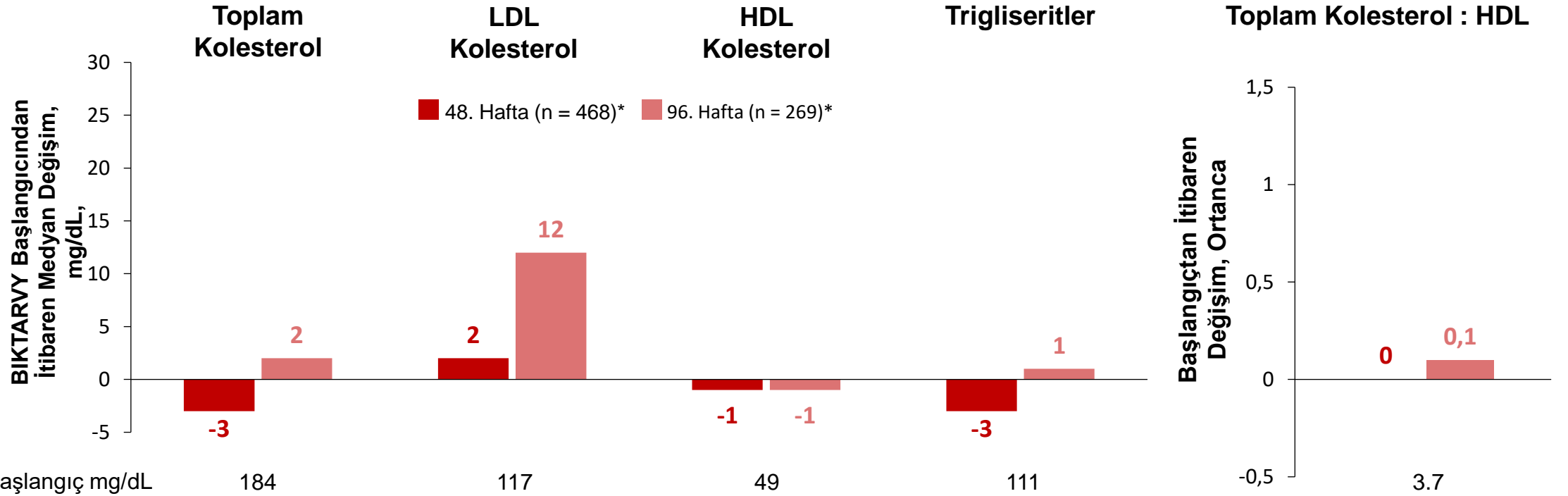
^aHepsi azalan böbrek fonksiyonu nedeniyle; ^b Tedavi amaçlı maruz kalan popülasyonda FDA Snapshot algoritması

CAO, ciddi advers olay; VS, virolojik baskılama

Ombajo LA, et al. CROI 2024, Poster 643



DTG/ABC/3TC'den BIKTARVY'ye geçiş ile total kolesterol: HDL oranı stabil seyretmiştir



Geçiş sırasında lipid dűřürücü ajan kullanımı: %19
Çalıřma sırasında lipid dűřürücü ajan bařlanan: %3

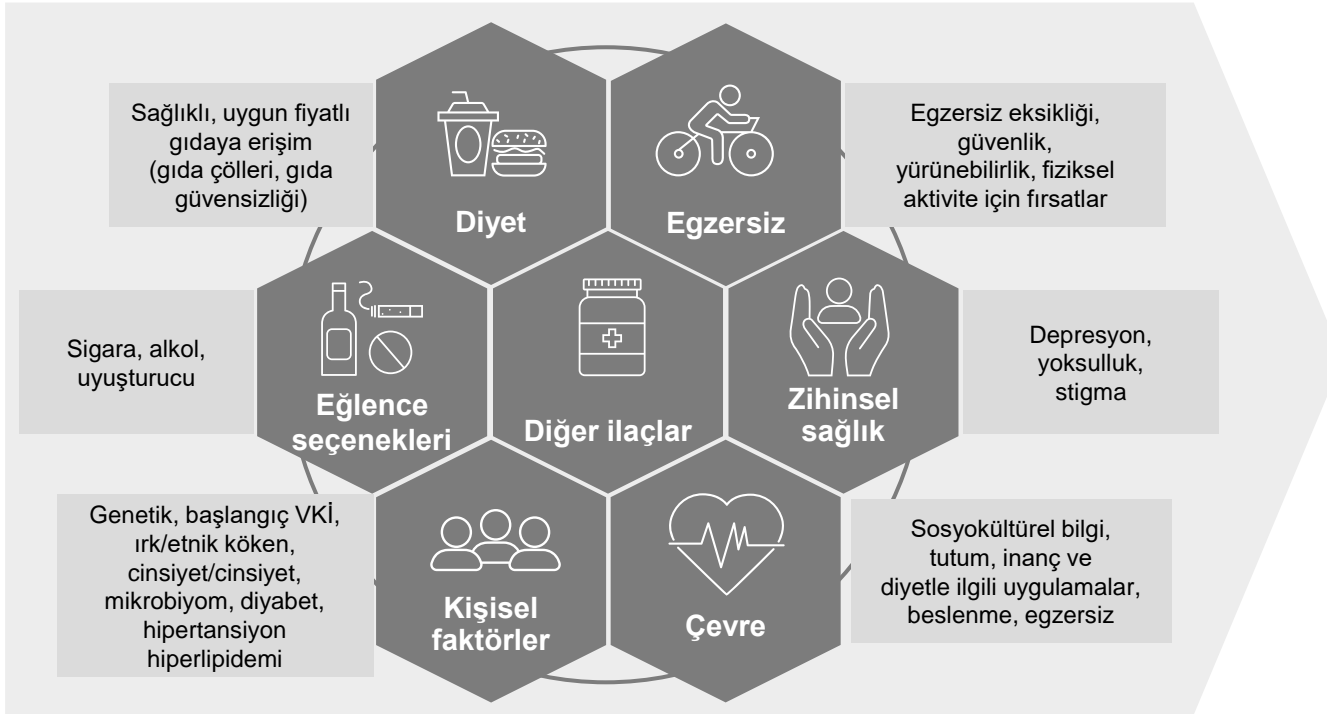


HIV ile yaşıyan bireylerde kilo değişimi **çok faktörlü** bir süreçtir

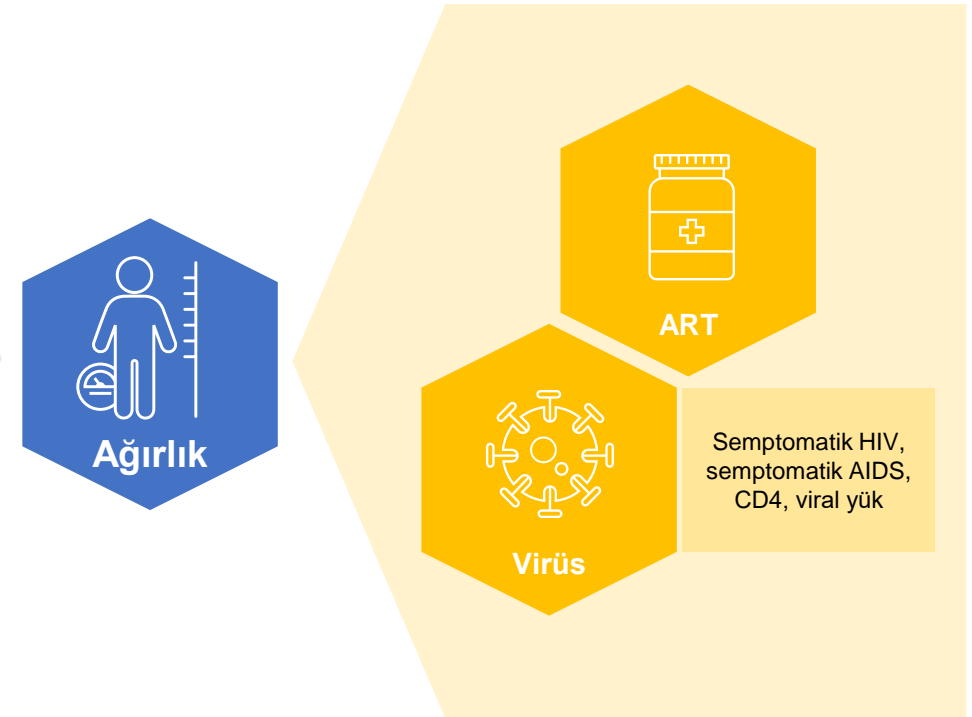


HIV ile yaşıyan bireylerde kilo değişimi virüs, ART, konakçı ve çevreye özgü risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır

Geleneksel Risk Faktörleri



HIV ile İlişkili Risk Faktörleri



HIV ile yaşıyan bireylerde kilo değişimi için HIV ile ilişkili risk faktörleri, diğer ilgili risk faktörleriyle birlikte dikkate alınmalıdır



ART ile kilo değişimlerinin özeti



Obezite ve kilo alımı çoğu ülkede giderek daha fazla gözlemlenmektedir^{1,2}



Tedavi naiv bireylerde ART'ye başlamak kilo alımı ile ilişkilidir³⁻⁵

- Bunun nedeni "sağlığa dönüş" ve/veya "**toplumsal normlara dönüş**" olgularıdır.^{3,4}

TDF



Tersine çevrilebilir
kilo baskılama⁶⁻⁸

TAF



Kilo nötr^{9,10}

EFV



Tersine çevrilebilir
ve değişken kilo
baskılama^{*,6,11}

BIC veya DTG



Kilo artışına dair net
bir kanıt yok⁶

Tüm ARV'ler



Büyük
değişkenlikler
gösteriyor.^{6,12}

DHHS, IAS-USA ve EACS kılavuzlarına göre, **kilo değişimini yönetmek için ARV değiştirilmesini destekleyen herhangi bir veri yoktur.**¹³⁻¹⁵

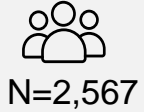
Sağlıklı beslenme ve egzersiz konusunda tavsiye verilmesi, bakım standardı olmaya devam etmektedir.¹³⁻¹⁵

*Genotiple ilişkili maruziyetlere dayalı

Wohl DA et al. Clin Infect Dis 2024 Apr 12:ciae191. Gandhi RT, et al. JAMA 2023;329:63-84; 14. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> Erişim Mayıs 2024; 15. EACS v 12. Ana referanslar için dinleyici notlarına bakınız



Aterosklerotik KV hastalığı bulunmayan HIV+ kişilerde, HT olanların %33'üne, hiperlipidemisi olanların %44'üne gerekli tedavi başlanmıştır.



N=2,567

3 HIV kliniğinde ASKVH tanısı olmayan ≥ 40 yaş HIV ile yaşayan kişiler¹

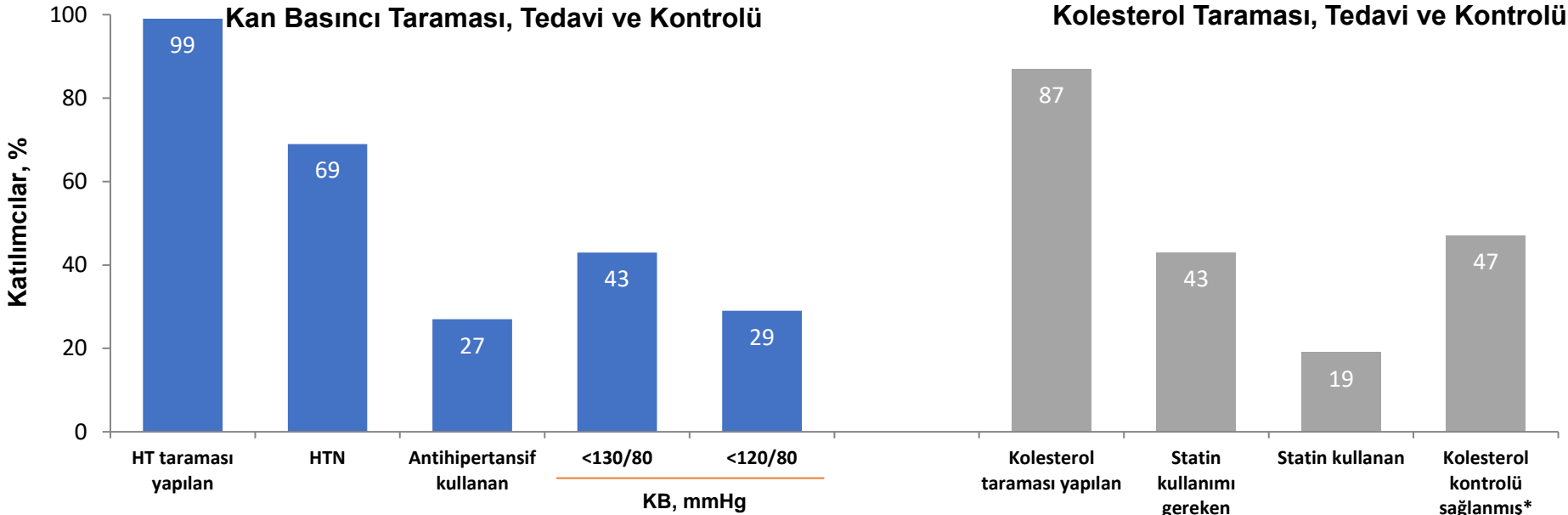
Sonlanım

ASKVH taraması, tedavi ve kontrolü ve KV sağlık (AHA Life's Simple 7 ölçeğine göre değerlendirilmiştir:^{2,3} nikotin maruziyeti, VKİ, total kolesterol, açlık glukozu ve kan basıncı)



2019–2022

Seçilen parametreler için ASKVH risk faktörü taraması



%77'si

ASKVH risk faktörleri için **tam değerlendirmeden** geçmiştir

HT olanların **%33'üne antihipertansif** başlanmıştır

Endike olmasına rağmen sadece **%44'üne statin** başlanmıştır

Bu çalışmada analiz edilen HIV ile yaşayan kişilerde KV parametreler için kılavuzların önerdiği tedaviler genel popülasyona kıyasla suboptimal düzeyde reçete edilmektedir


*Non-HDL <130 mg/dL. AHA, Amerikan Kalp Derneği; ASKVH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KB, kan basıncı; HT, hipertansiyon;

1. McLaughlin MM, et al. IAS 2023, Poster EPB0167; 2. Lloyd-Jones DM, et al. Circulation 2010;121:586-613; 3. AHA. <https://playbook.heart.org/lifes-simple-7/> (accessed July 31, 2023)



REPRIEVE: Faz 3 çalışma (12 ülke)

HIV ile yaşayan bireylerde pitavastatin kullanımı KV olay gelişimini azaltmıştır


N=7,769

ASKVH riski düşük-orta
düzeyde olan stabil ART
kullanan kişiler

Pitavastatin 4 mg 1x1 (n=3,888)

Plasebo (n=3,881)

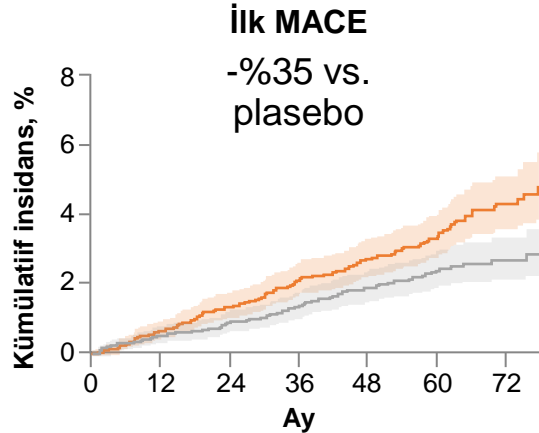
Sonlanım

Majör kardiyovasküler advers olay (MACE)
gelişimi



26 Mar 2015–
31 Temmuz 2019

Pitavastatinin MACE üzerindeki tedavi etkisi

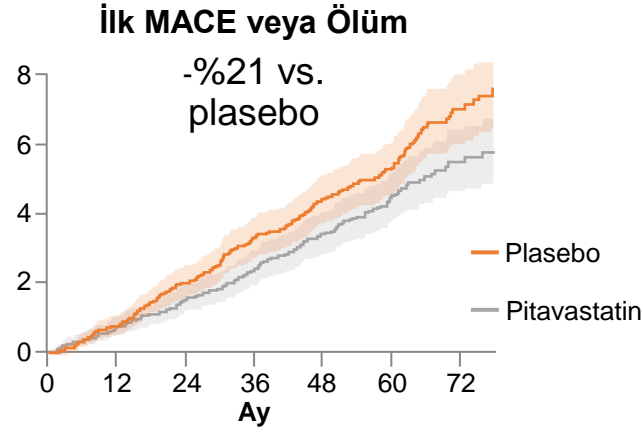


Cumulative incidence of event, %

	0.00	0.66	1.38	2.14	2.74	3.36	4.36
Placebo	0.00	0.66	1.38	2.14	2.74	3.36	4.36
Pitavastatin	0.00	0.56	0.95	1.35	1.89	2.41	2.73

No. at risk

	3,881	3,693	3,506	3,356	2,997	2,182	959
Placebo	3,881	3,693	3,506	3,356	2,997	2,182	959
Pitavastatin	3,888	3,647	3,475	3,364	2,997	1,947	1,052



Cumulative incidence of event, %

	0.00	0.80	2.03	3.34	4.44	5.35	7.06
Placebo	0.00	0.80	2.03	3.34	4.44	5.35	7.06
Pitavastatin	0.00	0.77	1.58	2.39	3.40	4.54	5.54

No. at risk

	3,881	3,693	3,506	3,356	2,997	1,975	919
Placebo	3,881	3,693	3,506	3,356	2,997	1,975	919
Pitavastatin	3,888	3,647	3,475	3,364	2,998	1,948	1,027



KV risk azalması üzerindeki etki,
tek başına LDL'yi düşürmenin
etkisine dayanarak tahmin edilenden
daha büyüktü
**(LDL'yi düşürmenin ötesinde
potansiyel ek mekanizmalar da
devreye girdi)**

**Recommendations for the Use of Statin Therapy as
Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular
Disease in People with HIV**

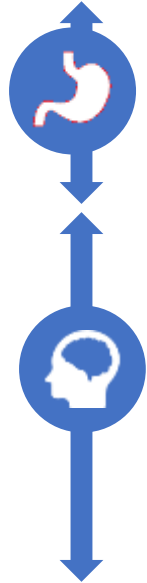
Statement released: February 27, 2024



Tedavi naiv ve deneyimli popülasyonlarda **PRO**'lar: BIKTARVY® vs DTG/ABC/3TC

HIV semptom indeksi^{a1,2}

Hastalar tarafından bildirilen sonuçlar: ABC/3TC/DTG 'ye kıyasla hastaların BIKTARVY® lehine anlamlı olarak daha az olduğunu/ daha az rahatsızlık verdiği belirtilen semptomlar



Bulantı/kusma	BIKTARVY® lehine*
İştah kaybı	BIKTARVY® lehine*
Uyumada güçlük	BIKTARVY® lehine*
Baş dönmesi/sersemlik	BIKTARVY® lehine*
Üzgün/keyifsiz/depresif	BIKTARVY® lehine*
Sinirli/gergin	BIKTARVY® lehine*

*İstatistiksel anlamlı olarak (P < 0.05) BIKTARVY® grubu ile DTG/ABC/3TC grubuna kıyasla daha iyi. DTG/ABC/3TC lehine daha iyi olduğu bildirilen semptom olmamıştır.

Tedavi naiv ve virolojik olarak baskılanmış yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, rahatsızlık veren MSS ve gastrointestinal semptomlar bildiren katılımcı sayısı, BIKTARVY® ile DTG/ABC/3TC'ye kıyasla daha azdı



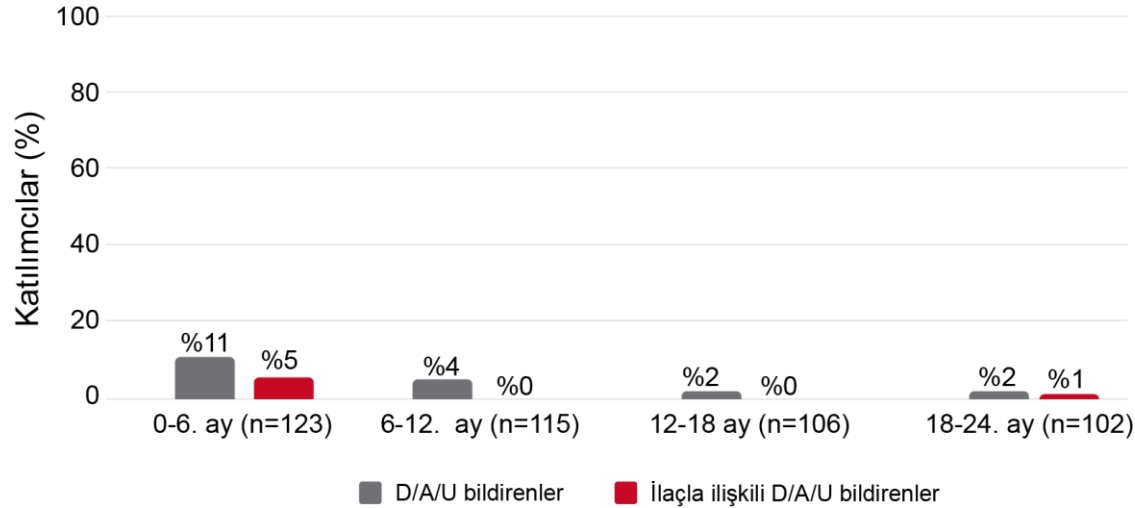
BIKTARVY® ile başlangıçta **depresyon/anksiyete/uykusuzluk** olan kişilerde 2. yıl sonunda **bu semptomlar gerilemiştir ve yüksek viral supresyon** sürdürülmüştür

BICSTaR'ın birleştirilmiş analizi: BIKTARVY®'ye geçiş sırasında önceden mevcut depresyon/anksiyete/uykusuzluk nedeniyle ilaç kullanan HIV ile yaşayan tedavi deneyimli bireylerde 24 aylık tedavide bu semptomların seyri değerlendirilmiştir.

Başlangıçta D/A/U nedeniyle ilaç kullanan 123 kişide BIKTARVY®'ye geçiş sonrası

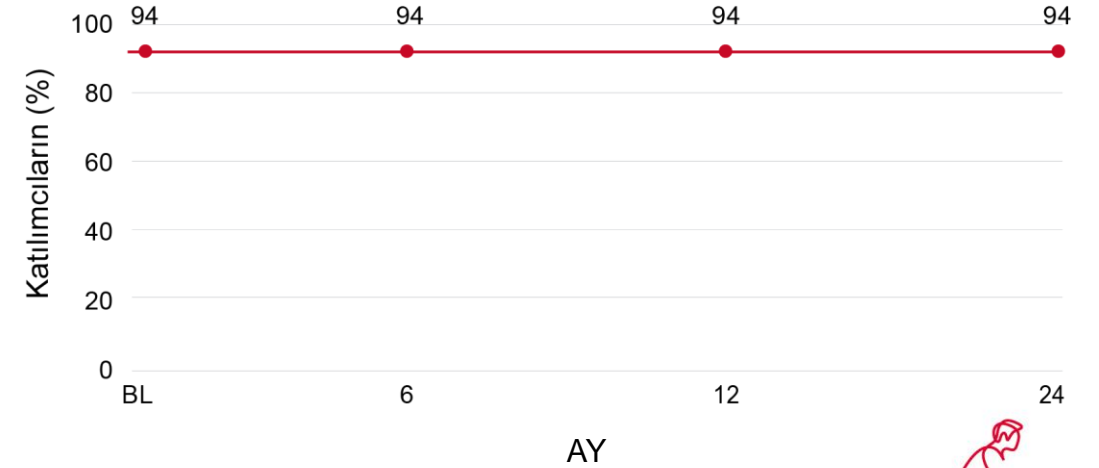
D/A/U semptomları artmamıştır

24 ay boyunca depresyon/anksiyete/uykusuzluk semptomlarını bildiren katılımcıların oranı, %



Virolojik yanıt yüksek seyretmiştir

Başlangıçta depresyon/anksiyete/uykusuzluk nedeniyle ilaç kullanan katılımcılarda virolojik yanıt (HIV-RNA <50 k/mL, M=E)

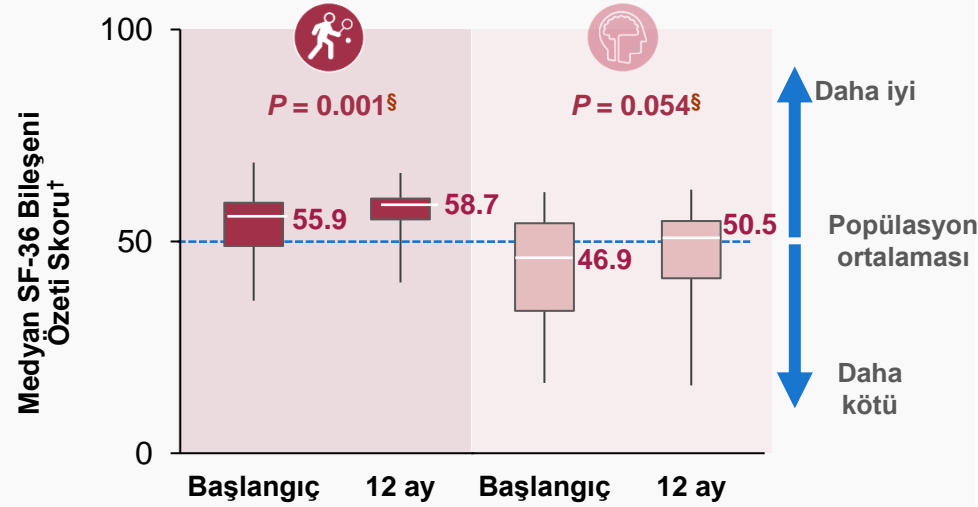


BICSTaR Türkiye 12 ay naiv popülasyon: BIKTARVY® ile fiziksel ve ruhsal sağlık skorları artmıştır ve tedavi memnuniyeti yüksektir.



TN
n = 50†

Fiziksel ve ruhsal sağlık
(SF-36 PCS ve MCS skorları)‡



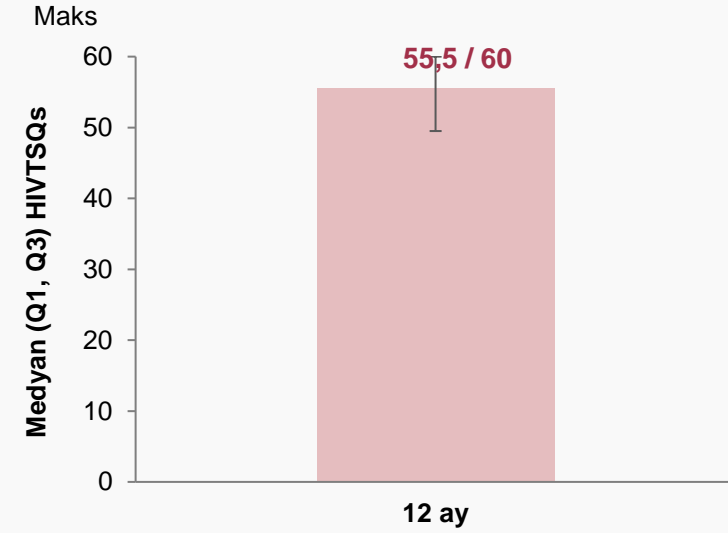
12. ayda medyan (Q1, Q3) değişim

+3.0
(-1.4, 8.8)

+2.7
(-4.8, 9.8)

TN
n = 44

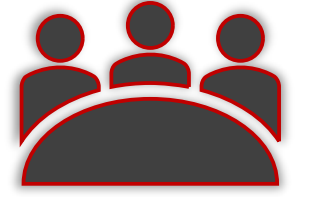
Tedavi memnuniyeti
(HIVTSQs skoru)¶



*TD grubun örneklem boyutunun küçük olması nedeniyle yalnızca TN grubun 12 aylık sonuçları sunulmuştur. †Başlangıçta ve 12. ayda verileri olan katılımcılar. ‡Kutuların alt ve üst kısımları sırasıyla Q1 ve Q3'ü temsil eder; kutular içindeki yatay çizgiler medyanları temsil eder; whiskerlar ise minimum ve maksimum değerleri gösterir. §P-değerleri Student t-test kullanılarak hesaplanmıştır. ¶TN katılımcılarda başlangıçta HIVTSQs değerleri mevcut değildi; HIVTSQs 0 ila 60 arasında değişmektedir, daha yüksek skorlar, tedavi memnuniyetinin daha fazla olduğunu gösterir. HIVTSQs, HIV Tedavisi Memnuniyet Anketi durumu; MCS, zihinsel bileşenlerin özeti; PCS, fiziksel bileşenlerin özeti; PRO, hastalar tarafından bildirilen sonuçlar; Q, çeyreklik; SF-36, 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif.

Uzun dönem güvenlilik, tolerabilite ve yaşam kalitesi

HIV ile yaşayan bireylerin ihtiyaçlarına odaklanarak tedavi başarı sonuçlarının iyileştirilmesi



BIKTARVY ile klinik pratikte uzun dönem ART güvenliliği ve tolerabilitesi tecrübeleriniz nasıl?
Uzun dönem sizin için kaç yılı ifade eder?



Klinik pratiğinizde tedaviye yeni başlayan ve deneyimli bireyler için kilo ve lipid sorunlarını nasıl yönetiyorsunuz?



HIV ile yaşayan bireylerin yaşam kalitesini izlemek ve iyileştirmek için hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO'lar) ne kadar etkili ve uygulanabilir?



Klinik çalışmalarda **güvenlik ve tolerabilite**- Özet

BIKTARVY iyi tolere edilmektedir ve AO nedeniyle tedaviyi bırakma oranları düşüktür



AO'lar nedeniyle
tedavinin kesilmesi

BIKTARVY'nin farklı popülasyonlarda uzun dönem güvenlik ve tolerabilitesi gösterilmiştir



AO'ların sıklığı ve
türü

Genel olarak, özel ilgi gerektiren AO'lar BIKTARVY ve karşılaştırılan rejimler için benzerdir ve ART naiv ve virolojik olarak baskılanmış popülasyonlarda benzerdir



Özel ilgi gerektiren
AO'lar

PRO (patient reported outcomes) – hasta anketleri, BIKTARVY'nin fiziksel ve mental sağlığı olumlu etkilediği ve yüksek tedavi memnuniyetini göstermektedir.



HIV Semptom İndeksi



Biktarvy: Bugün, Yarın ve Gelecek Günler İçin

SORU & CEVAP
Kapanış

Dr. Hayat Kumbasar
Karaosmanoğlu

GSI



Desteklenen Her İyi Fikir, Dünyayı Değiştirir

Ödüller HIV ve Onkoloji alanında olmak üzere iki kategoride verilecektir.

HIV alanında **damgalama ve ayrımcılığı azaltarak tanıya erişimin kolaylaştırılmasını sağlayacak bilimsel veya sosyal projelere** destek verilmesi amaçlanmıştır.

Gilead Hayat Bulan Fikirler Programı kapsamında ilaç temini/ilaç kullanımı gerektiren projeler değerlendirmeye alınmayacaktır.

Destek tutarı ne kadar olacak?

HIV alanındaki projeler için toplam: **1.000.000 TL**

- Başvurular hayatbulanfikirler.com adresinden yapılabilir.
- Proje başvuruları kabulü: **15 Nisan - 25 Haziran 2024'dür.**


Veklury[®] ▼
remdesivir
100 mg infüzyonluk çözelti konsantresi için toz

*Türkiye’de
ruhsatını aldı.*

**Veklury[®] Türkiye’de 02/04/2024 tarihi itibariyle
serbest eczanelerden tedarik edilebilmektedir.**

**Veklury[®], koronavirüs hastalığı 2019’un (COVID-19)
tedavisi için aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:¹**

- Pnömoni gelişen ve tedavi başlangıcında düşük veya yüksek akımlı oksijen ya da diğer invazif olmayan ventilasyon desteğine ihtiyaç duyan yetişkin ve ≥ 4 haftalık ve ≥ 3 kg ağırlığında pediyatrik hastalar
- Oksijen desteği gerektirmeyen ve şiddetli COVID-19'a progresyon riski yüksek olan yetişkin ve ≥ 40 kg ağırlığında pediyatrik hastalar

Ref.: 1. Veklury[®] kısa ürün bilgisi, 13.11.2023.

Gilead ürünleri ve tedavi alanlarıyla ilgili medikal bilgi talepleriniz için medinfotr@gilead.com e-posta adresinden veya 0216 559 03 00'dan 1'i tuşlayarak Gilead Türkiye Medikal Bilgi ve İletişim Departmanı ile irtibata geçebilirsiniz.





BIKTARVY®:

artık daha fazla HIV ile yaşayan bireyin
**bugünü, yarını ve
gelecek günleri için var!**

BIKTARVY® ≥ 25 kg ağırlığındaki 6 yaş ve üzeri

pediyatrik bireylerde kullanım onayı aldı.*

Pozoloji: günde 1 tablet
yemeklerden bağımsız olarak



BIKTARVY®: Bugün, yarın ve gelecek günler için

5 yılda, tedaviye bağlı gelişen **0 direnç** ile başlangıç viral yük ve CD4 sayısından bağımsız olarak **güçlü ve sürdürülebilir etkililik^{1,2}**

≤%1 tedaviyi bırakma oranı ile **yüksek tolerabilite¹⁻⁴**

Başlaması ve kullanımı **kolay bir rejim⁵⁻⁹**



Referanslar:

1. Ramgopal M, et al. IDWeek 2022, Poster 12512.
2. Sax P et al. eClinicalMedicine 2023;59: 101991.
3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02603120?tab=results>. Erişim Tarihi Ağustos 2023.
4. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02603107?tab=results>. Erişim Tarihi Ağustos 2023.
5. BIKTARVY® kısa ürün bilgisi, 6 Mayıs 2024.
6. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 12.0 Ekim 2023. Erişim tarihi Mayıs 2024.
7. Gandhi RT et al. JAMA. 2023;329(1):63-84.
8. DHHS.Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Erişim Tarihi
9. HIV/AIDS tanı, izlem ve tedavi el kitabı, sürüm 3.



BIKTARVY®
biktegravir 50mg/emtrisitabun 200mg/
tenofovir alafenamid 25mg tablet

BIKTARVY® KÜB özeti için stantımıza başvurunuz