

HIV ile Yaşayan Kişilerde Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid: BICStaR Türkiye'nin 24 Aylık Sonuçları

Alper Gündüz,¹ Özlem Altuntaş Aydın,¹ Hüsnü Pullukçu,² Deniz Gökengin,² Aslıhan Candevir,³ Yeşim Taşova,³ Zuhâl Yeşilbağ,⁴ Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu,⁴ Elif Tükenmez Tigen,⁵ Volkan Korten,⁵ Ahmet Çağkan İnkaya,⁶ Serhat Ünal,⁶ Ahsen Öncül,⁷ Dilek Sevgi Yıldız,⁷ Johanna Ramroth,⁸ Ahmet Yılmaz,⁹ Güniz Kayahan,⁹ Özgür Karakurt⁹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Eğitim ve Araştırma Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ²Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; ³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye; ⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁵Marmara Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁷Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁸Gerçek Yaşam Kanıtları, Gilead Sciences, Uxbridge, Birleşik Krallık; ⁹Gilead Sciences Türkiye Medikal İlişkiler, İstanbul, Türkiye

Açıklamalar

Alper Gündüz, Özlem Altuntaş Aydın, Aslıhan Candevir, Yeşim Taşova, Zuhâl Yeşilbağ, Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu, Elif Tükenmez Tigen, Volkan Korten, Ahmet Çağkan İnkaya, Serhat Ünal, Ahsen Öncül, ve Dilek Sevgi Yıldız'ın bildirecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Hüsnü Pullukçu, Gilead Türkiye, GSK Türkiye, Pharmactive ve İlko için konsültanlık/danışmanlık yapmaktadır ve bu şirketlerden seyahat ve kongre katılım desteklerinin yanı sıra konferanslar için konuşmacı ücreti/honorarium almıştır.

Deniz Gökengin, Gilead Sciences ve GSK'dan konferanslar için honorarium almıştır ve GSK için bir danışma kuruluna katılmıştır.

Johanna Ramroth, Gilead için sözleşmeli olarak çalışmaktadır.

Ahmet Yılmaz, Güniz Kayahan ve Özgür Karakurt Gilead Sciences'in çalışanlarıdır ve bu şirkette hisseleri bulunmaktadır.

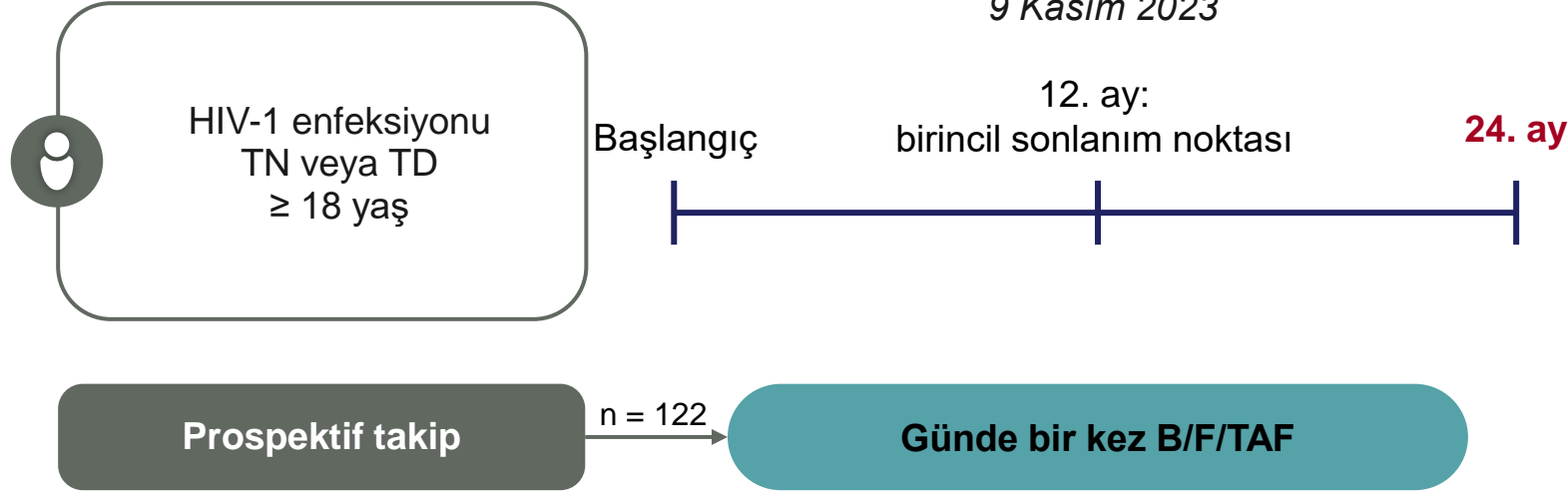
Giriş

- Biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid (B/F/TAF), HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için kılavuzlar tarafından önerilen ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir tek tablet rejimidir.
 - B/F/TAF klinik çalışmalarda yüksek düzeyde etkililik ve tolerabilite göstermiştir¹⁻⁵
- BICSTaR (**BIC**tegravir **Single Tablet Regimen**), Asya, Kanada, Avrupa, İsrail ve Japonya'da tedavi naif (TN) ve tedavi deneyimli (TD) 2379 HIV ile yaşayan kişinin dahil edildiği büyük, devam eden, çok bölgeli, prospektif ve retrospektif, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır⁶

Amaç: Burada, Türkiye genelinde rutin klinik bakım kapsamında B/F/TAF alan, prospektif olarak kaydedilmiş 122 HIV ile yaşayan kişiye ait 24 aylık havuzlanmış güvenlilik ve etkililik verileri sunulmaktadır

Çalışma Tasarımı

BICSTAR



Çalışmanın 24 aylık sonuçları şunları içerir (TN odaklı):

- HIV-1 RNA < 50 k/mL (M = E^a ve D = F^b analizleri)
- CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranında değişimler
- Tedavinin bırakılması
- İİAO'lar, kilo ve VKİ değişimleri
- Tedaviye uyum (VAS skoru ve atlanan dozlar)
- PROlar (HIV-SI, HIVTSQs skoru)

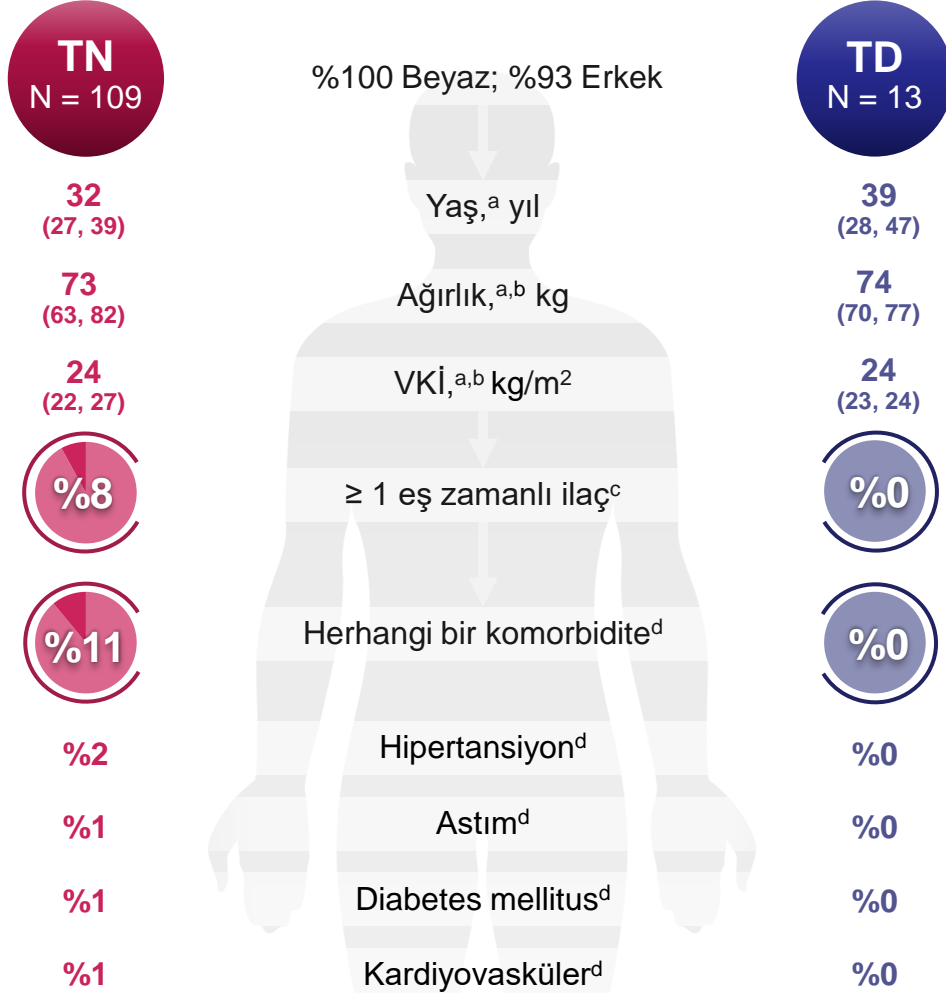
^aM = E için payda, 24 aylık dönemde ≥1 HIV-1 RNA ölçüm değerine sahip olan katılımcıları içerir; 24. ay penceresinden önce çalışmayı ve/veya B/F/TAF'ı bırakan veya 24. ayda HIV-1 RNA ölçüm değeri eksik olan katılımcılar dahil edilmemiştir.

^bD = F için payda, ziyaret penceresinden önce B/F/TAF'ı bırakan katılımcıları içerir, bu durumda viral yük değeri ≥ 50 k/mL olarak girilmiştir.

B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; **VKİ**, vücut kitle indeksi; **k**, kopya; **CD**, farklılaşma kümesi; **D = F**, tedavinin bırakılması = başarısızlık; **İİAO**, ilaç ilişkili advers olay; **HIV-SI**, HIV Semptom İndeksi; **HIVTSQs**, HIV Tedavi Memnuniyeti Anketi durumu;

M = E, eksik = dahil edilmeyen; **PRO**, hastalar tarafından bildirilen sonuçlar; **TD**, tedavi deneyimli; **TN**, tedavi naif; **VAS**, görsel analog ölçek

Katılımcılar: Başlangıç Özellikleri



TN		TD
%0	HIV-1 RNA < 50 k/mL ^e	%85
%86	HIV-1 RNA > 100,000 k/mL ^e	%0
5.5 (5.2, 6.0)	HIV-1 RNA viral yükü, ^{a,e} log ₁₀ k/mL	1.3 (1.3, 1.3)
334 (197, 481)	CD4 sayısı, ^{a,f} hücre/μL	860 (462, 1212)
%27	CD4 sayısı < 200 hücre/μL ^{f,g}	N/A
0.3 (0.2, 0.5)	CD4/CD8 oranı ^{a,h}	0.8 (0.5, 1.2)

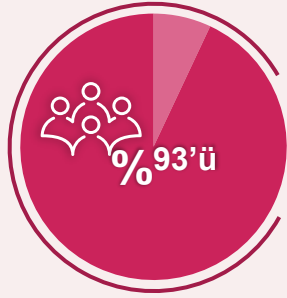
TD kohortun örneklem boyutu küçük olduğundan, bu sunumdaki sonuçlar TN kohorta odaklanmaktadır

^aMedyan (Q1, Q3). ^bBaşlangıçta ve 24. ayda kilo ve VKİ verileri bulunan katılımcılar: TN, n = 40; TD, n = 7. ^cBaşlangıçta eş zamanlı ilaç tedavisi verisi olan katılımcılar: TN, n = 106; TD, n = 13. ^dBaşlangıçta morbidite verisi olan katılımcılar: TN, n = 103; TD, n = 12.

^eBaşlangıçta viral yük verisi olan katılımcılar: TN, n = 105; TD, n = 13. ^fBaşlangıçta CD4 hücre sayısı verisi olan katılımcılar: TN, n = 108; TD, n = 12. ^gBaşlangıçta CD4 <200 hücre/μL ve/veya en az bir AIDS tanımlayıcı olay. ^hBaşlangıçta CD4/CD8 oranı verisi olan katılımcılar: TN, n = 73; TD, n = 9. VKİ, vücut kitle indeksi; k, kopya; CD, farklılaşma kümesi; N/A, geçerli değil; Q, çeyreklik; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif.

Bulgular: Etkililik (yalnızca TN)^a

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)



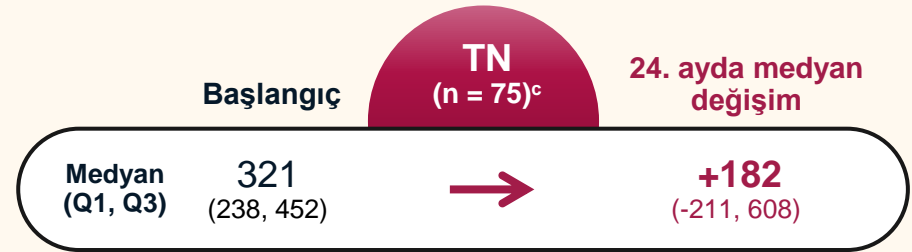
TN katılımcıların
(75/76)

24. ayda medyan (Q1, Q3) HIV-1 RNA viral yükü (TN):

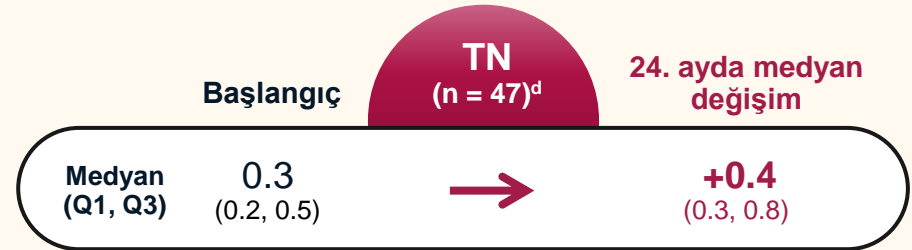
1.3 (1.3, 1.3) log₁₀ k/mL

İmmünolojik sonuçlar

CD4 hücre sayısı (hücre/μL)



CD4/CD8 oranı



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

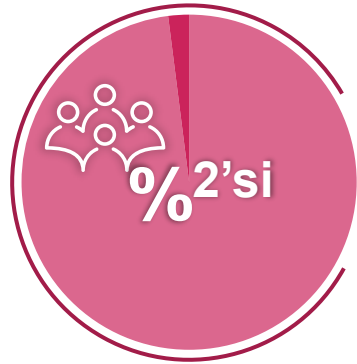
^a Bir M = E analizinde, TD katılımcıların %100'ünde (11/11) HIV-1 RNA < 50 k/mL bulunmuştur. ^bD = F analizinde 24. ayda HIV-1 RNA < 50 k/mL olanların oranı %90 idi (71/79). ^cBaşlangıçta ve 24. ayda CD4 hücre sayısı verisi olan katılımcılar

^dBaşlangıçta ve 24. ayda CD4/CD8 oranı verisi olan katılımcılar.

B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/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.

Bulgular: Tedaviyi bırakma (yalnızca TN)

24 ayda B/F/TAF'ı bırakma oranı^a



tüm TN katılımcılarının
(2/109)



B/F/TAF'ı bırakma sebepleri

Sebepler, n (%)	TN (n = 109)
Advers olay	1 (1) ^b
Araştırmacının kararı	1 (1) ^c

^aKaydedilen ilaç bırakma vakaları/toplam ilaca başlama sayısı. ^bAlopesi (n = 1). ^cKatılımcı 24. ayda B/F/TAF'ı bırakmıştır: Katılımcının sosyal güvenlik sigortası ile ilgili bir sorunu olması nedeniyle çalışma viziti gerçekleştirilememiştir. B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; TN, tedavi naif.

Bulgular: Güvenlilik – 24 Ayda İİAO'lar (yalnızca TN)

n (%)	TN (n = 109)
Herhangi bir İİAO	7 (6)
İİAO türü	
Kilo artışı ^a	5 (5)
Alopesi	1 (1)
Alerjik dermatit	1 (1)
Ciddi İİAO	0
24 aylık dönemde B/F/TAF'ın bırakılmasına neden olan İİAO'lar^b	1 (1)



Kilo değişimi veya renal, hepatik ya da kemik İİAO'ları nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı

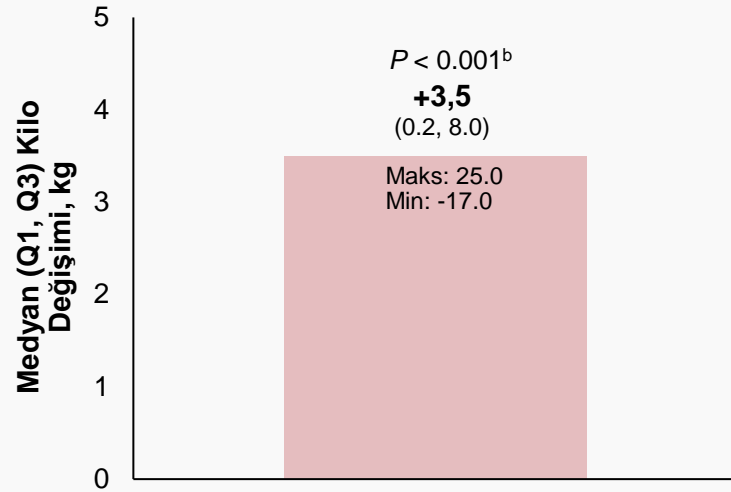
^aBaşlangıçta ve 24. ayda ağırlık verileri mevcut olan ve İİAO olarak kilo artışı bildiren katılımcılarda (n = 3): başlangıçtaki medyan (Q1, Q3) ağırlık 63 (61, 63) kg, 24. aydaki medyan (Q1, Q3) ağırlık 78 (72, 78) kg ve başlangıçtan itibaren medyan (Q1, Q3) mutlak kilo değişimi 15 (9, 17) kg olmuştur.

^bAlopesi (n = 1).

Bulgular: 24 Ayda Kilo ve VKİ Değişimi (yalnızca TN)

TN
n = 40

Başlangıçtan 24. aya kilo değişimi^a

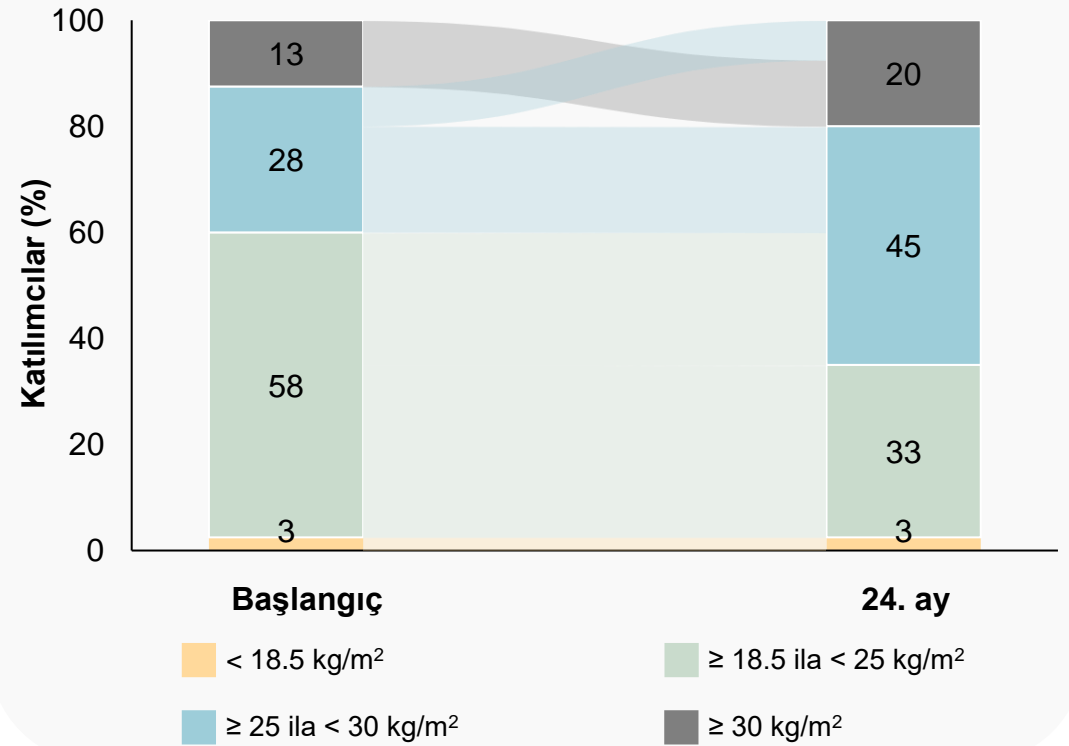


Başlangıçta medyan
(Q1, Q3) kilo, kg

72.5
(62.9, 82.1)

TN
n = 40

Başlangıçtan 24. aya VKİ değişimi^{a,c,d}

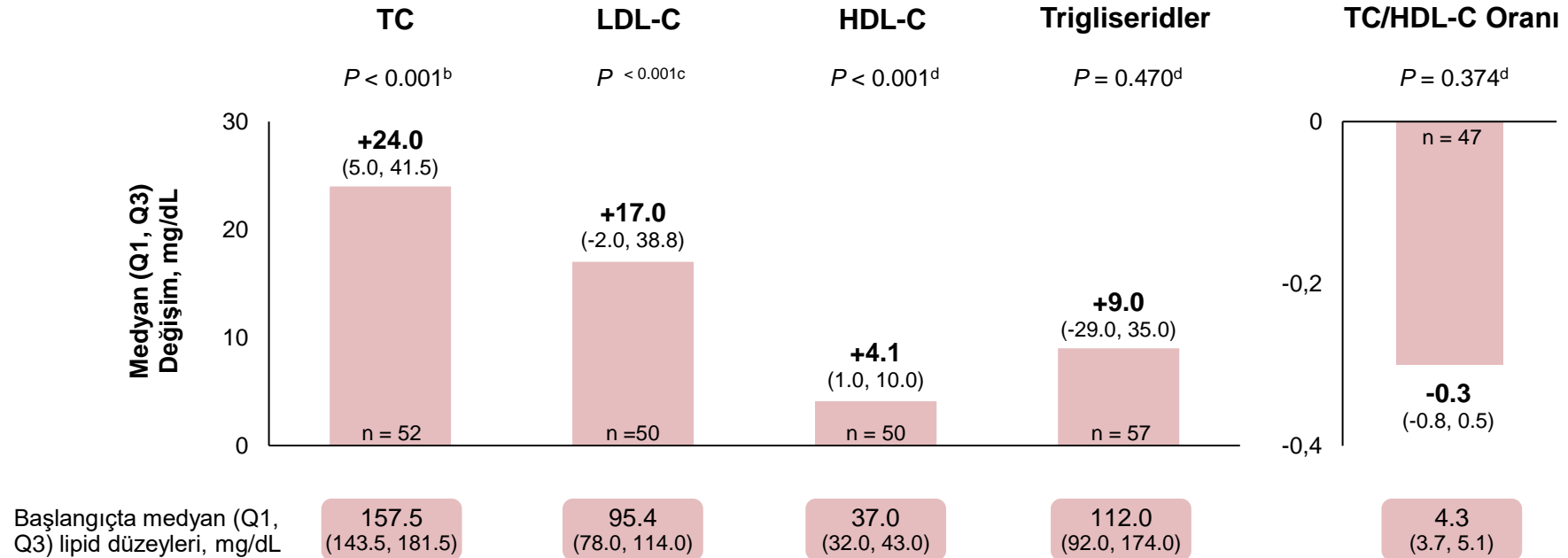


^aBaşlangıçta ve 24. ayda kilo ve VKİ verileri olan katılımcılar. ^bP-değeri signed rank test kullanılarak hesaplandı. ^cYüzdeler tam sayıya yuvarlanmıştır ve toplamı %100'e eşit olmayabilir. ^dBaşlangıçta medyan (Q1, Q3) VKİ: 24.1 (22.2, 27.1) kg/m²; 24. ayda medyan (Q1, Q3) VKİ değişimi: +1.2 (0.1, 2.6) kg/m².
VKİ, vücut kitle indeksi; Q, çeyreklik; TN, tedavi naif.

Bulgular: Lipid Parametrelerindeki Değişimler (yalnızca TN)



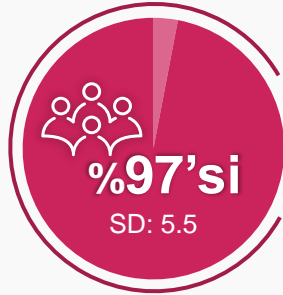
Başlangıçtan 24 aya kadar lipid parametrelerindeki değişiklikler ^a



^aBaşlangıçta ve 24. ayda lipid parametresi verileri olan katılımcılar. ^bP-değerleri sign test kullanılarak hesaplanmıştır. ^cP-değerleri Student t-testi kullanılarak hesaplanmıştır. ^dP-değerleri signed-rank testi kullanılarak hesaplanmıştır. HDL-C, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-C, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Q, çeyreklik; TC, total kolesterol; TN, tedavi naif.

Bulgular: Tedaviye uyum (yalnızca TN)

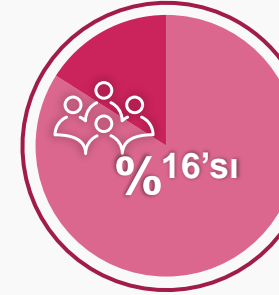
24. ayda ortalama VAS skoru ^{a,b}



TN katılımcıların
(n = 51)

Medyan (Q1, Q3) VAS skoru:
%100 (97, 100)

24 ayda son 30 günde ≥ 3 B/F/TAF dozu atladığını belirtenlerin oranı ^{c,d}



TN katılımcıların
(11/69)

^aVAS skoru son 30 günde ne kadar (% olarak) ART alındığını gösterir. ^bTD katılımcıların 24. ayda ortalama (SD) VAS skoru %96'ydi (6.5) (n = 6); ^c24. ayda, 3 TD katılımcı son 30 gün içinde ≥ 3 B/F/TAF dozunu atlamıştı (n = 11).

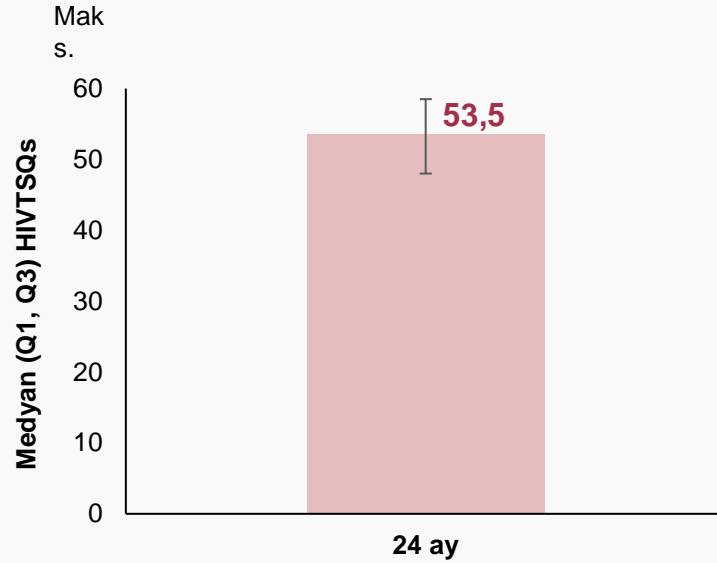
^d6. ayda, 4 TN katılımcı (%9) son 30 gün içinde ≥ 3 B/F/TAF dozunu atlamıştı (n = 44).

ART, antiretroviral tedavi; B/F/TAF, biktgravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid; SD, standart sapma; TD, tedavi deneyimli; TN, tedavi naif; VAS, görsel analog ölçek.

Bulgular: Tedavi Memnuniyeti ve Rahatsız Edici Semptomlar (yalnızca TN)

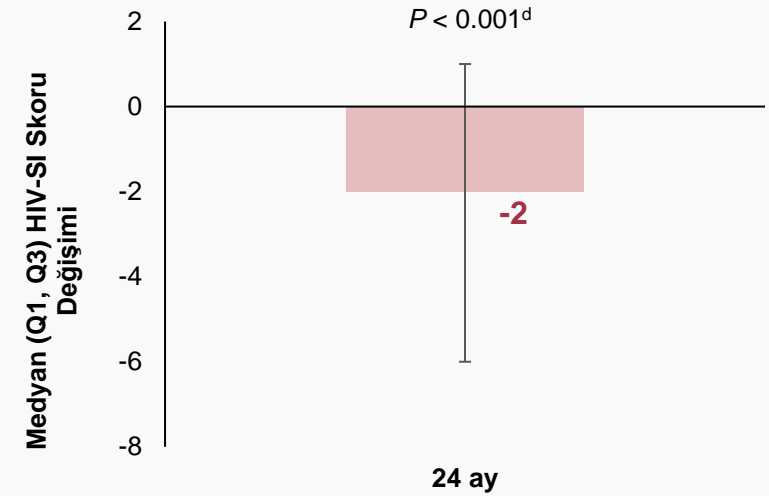
TN
n = 76

Tedavi memnuniyeti (HIVTSQs skoru)^a



TN
n = 75^b

Rahatsız edici semptom sayısı (HIV-SI skorunda değişim)^c



^aTN katılımcılarda başlangıçta HIVTSQs değerleri mevcut değildi; HIVTSQs 0 ile 60 arasında değişmektedir, daha yüksek skorlar, tedavi memnuniyetinin daha fazla olduğunu gösterir.^bBaşlangıçta ve 24. ayda rahatsız edici semptom sayısı mevcut olan katılımcılar.

^cRahatsız edici semptom sayısı 0 ile 20 arasında değişir ve yüksek değerler daha fazla rahatsız edici semptom olduğunu gösterir. ^dP-değeri Student t-testi kullanılarak hesaplanmıştır.

HIV-SI, HIV Semptom İndeksi; HIVTSQs, HIV Tedavi Memnuniyeti Anketi durumu; Q, çeyreklik; TN, tedavi naif.

Önemli Bulgular

- B/F/TAF, Türkiye'deki HIV ile yaşayan TN kişilerden oluşan ve rutin klinik bakımın bir parçası olarak tedavi edilen gerçek yaşam kohortunda 24 ayda yüksek etkililik ve tolerabilite göstermiştir.
 - Başlangıçta viral yükü yüksek ve CD4 hücre sayısı düşük olan katılımcıların oranının yüksek olmasına rağmen 24. ayda yüksek virolojik ve immünolojik etkililik sağlamıştır
 - Türkiye'deki HIV ile yaşayan kişilerin büyük bir kısmı geç başvuranlar olup, tanı anında CD4 sayıları düşüktür¹
 - Virolojik baskılama oranları, Türkiye'de HIV ile yaşayan TN kişilerde elde edilen diğer gerçek yaşam verileriyle örtüşmektedir²
 - Düşük tedavi bırakma insidansı
 - Yüksek tedavi uyumu
 - Yüksek tedavi memnuniyeti
 - B/F/TAF'ın bileşenlerine direnç gelişmedi

Sonuçlar: Bu gerçek yaşam verileri, Türkiye'deki klinik pratikte B/F/TAF kullanımını desteklemeye devam etmektedir

Teşekkür

- Yazarlar tüm çalışma katılımcılarına, çalışma merkezlerine ve araştırmacılara teşekkür eder
- BICSTaR çalışması, Gilead Sciences desteği ile yürütülmüştür
- Medikal yazarlık desteği Josh Lilly, PhD ve Aimee Sherlock, MSc (Aspire Scientific Ltd, İngiltere) tarafından sağlanmış ve Gilead Sciences tarafından finanse edilmiştir.