

gelecek için
SÖZÜMÜZ
VAR

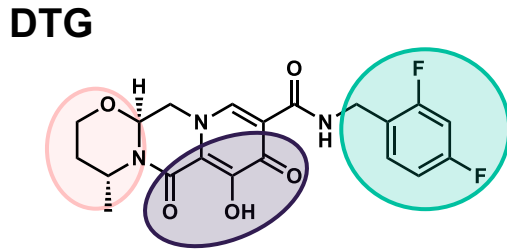
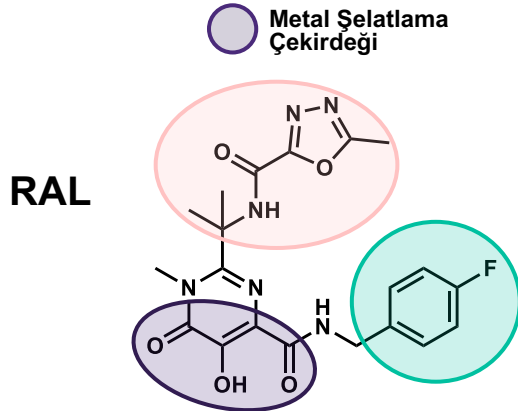


B/F/TAF Farmakokinetik ve Ruhsat Çalışmaları

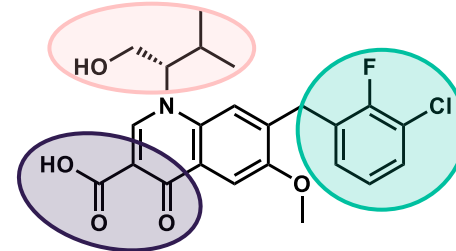
Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid

Doç Dr Dilek Yıldız Sevgi
Şubat 2020

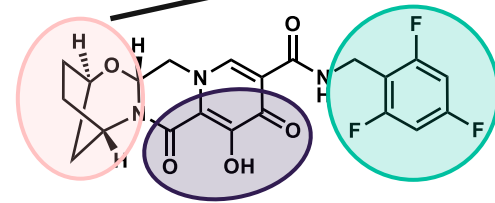
INSTI'lerin Kimyasal Yapısı



EVG



BIC



Bisiklik Yan Zincir
«**BIC**yclic»

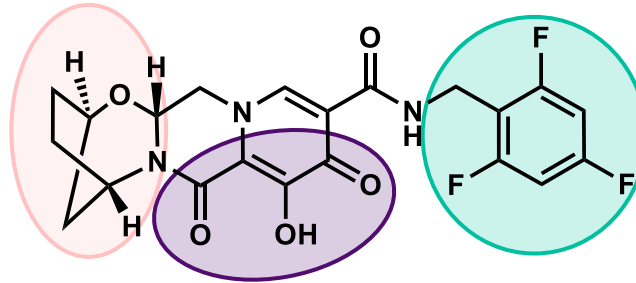
Biktegravir'in Kimyasal Yapısı

Yan Halka:

- **Bicyclic** halka
- Metabolik stabilite
- Plazmada düşük seviyelerde serbest fraksiyon
- CYP3A indüksiyonu olmamasını sağlar

Halojen Fenil Grup:

- Integral cep ile etkileşime girer.
- Molekülün çözünürlüğünü artırır.



Metal-Şelatlayıcı Gövde:

- Oksijen atomları, integrazın katalitik aktif bölgesindeki Mg^{2+} iyon çiftini şelatlar.

Biktegravir'in Kimyasal Profili

	RAL	EVG	DTG	BIC
İnsan Plazmasında Yarı Ömrü	9 saat	8,7 saat	14 saat	17.3 saat
WT IN-DNA Ayrışma Yarı Ömrü, saat	5.2	1.5	16	38
G140S/Q148H IN-DNA Ayrışma Yarı Ömrü, saat	--	--	0,65	2,5
G140S/Q148H Ortalama Kat Değişimi vs WT	>143	>150	7,6	3,4
OCT-2 IC₅₀	--	--	0.13 µM	0.49 µM

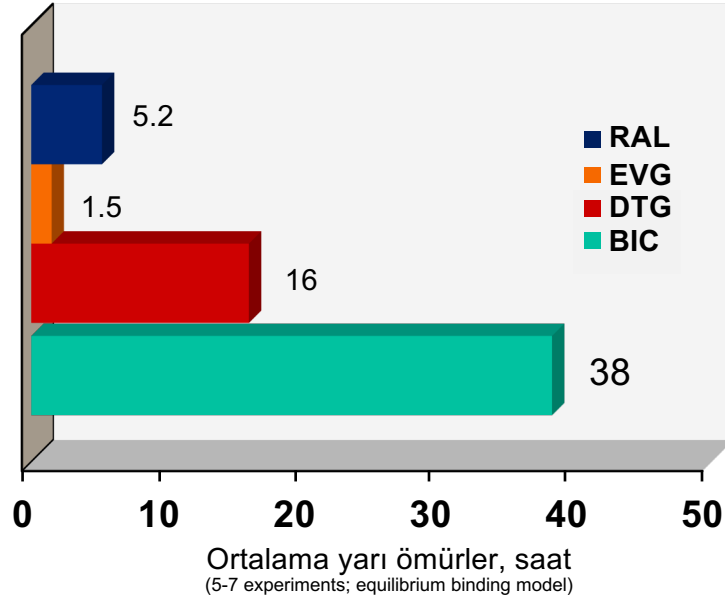
- Uzun plazma eliminasyon yarılanma ömrü, yemeklerden bağımsız günde tek doz
- Uzun ayrışma yarı ömrü
- Daha az OCT-2 inhibisyonu, kreatinin klirensi üzerine daha az etki

DDI, ilaç ilaç etkileşimi; IC: inhibitör konsantrasyonu; IN: integraz; OCT-2: organik katyon taşıyıcı-2; PK: farmakokinetik; T1/2: yarı ömür; WT, wild-type.

1. Gallant J, et al. ASM 2016, Boston, MA. Poster #415. 2. Isentress US Prescribing Information, Merck & Co. February 2015 3. Lazerwith SE, et al. ASM 2016, Boston, MA. Poster #414. 4. Tivicay US Prescribing Information, ViiV Healthcare. June 2016. 5. Tsiang M, et al., AAC 2016;60:7086-7097 6. Vitekta US Prescribing Information, Gilead Sciences. June 2015. 7. White K, et al. CROI 2017, Seattle, WA. Poster 0893. 8. Zhang H, et al. CROI 2017, Seattle, WA. Oral #40.

Biktegravir Ayrışma Yarı Ömrü

INSTI'lerin ayrışma yarı ömürleri

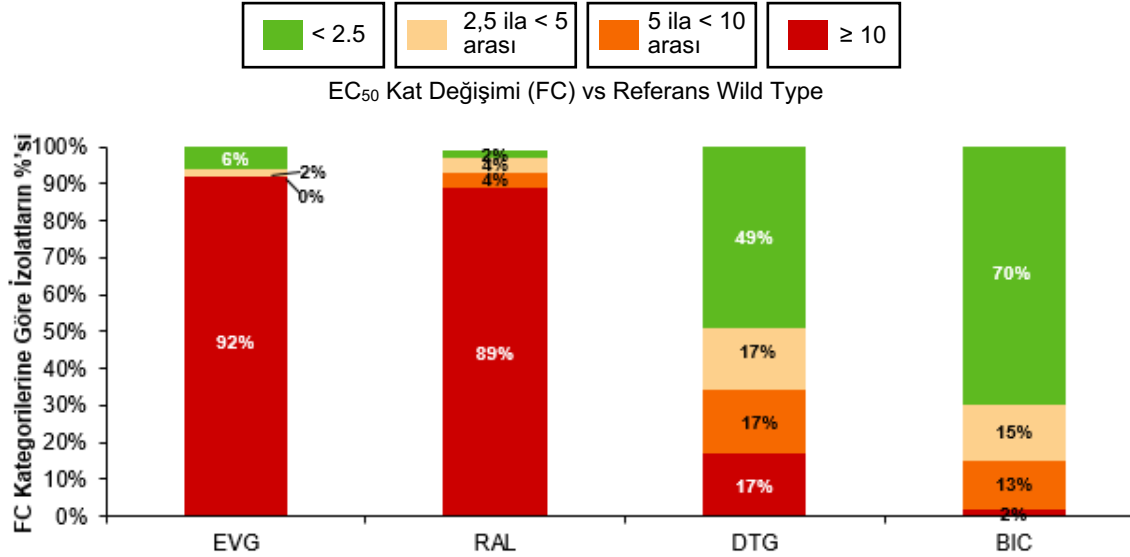


WT HIV-1 IN Ayrışma T_{1/2}

- BIC vs DTG (p=0.017)
- BIC vs RAL (p=0.003)
- BIC vs EVG (p=0.0006)

**BIC ayrışma yarı ömrü DTG ayrışma yarı ömrünün yaklaşık iki katı
38 saat**

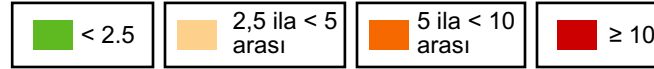
Klinik İzolatların Fenotipik Analizi - BIC ve Diğer INSTI'lerin Direnç Profili



Ortalama kat değişimleri: BIC 2.8 (ref) ; DTG 5.8, p=0.042; RAL >100, p<0.001; EVG >106, p<0.001
BIC, RAL, EVG ve DTG ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gelişmiş bir direnç profiline sahiptir.

DTG'ye Azaltılmış Duyarlılığı olan 24 HIV-1 Hasta İzolatı: BIC ve DTG'nin Direnç Profili Karşılaştırması

Klinik İzolatların Dirençteki Kat Değişimine Dayalı Stratifikasyonu



EC₅₀ Kat Değişimi (FC) vs Referans Wild Type

	DTG	BIC		DTG	BIC		DTG	BIC
G140S,Q148H	3.44	2.12	* E138K,G140S,Q148H	5.34	2.52	G140S,Q148H,E138A	10	7,23
* E92Q,N155H	3.49	1.72	G140S,Q148H	5.46	2.92	* G140S,Q148H	11	3,81
G140S,Q148H	3.52	2.03	* G140S,Q148H	5.56	2.49	* E138K,G140S,Q148H	13	2,62
G140S,Q148H	3.59	2.42	* G140S,Q148H,G163K	5.68	2.48	* G140S,Q148H	13	4,37
G140S,Q148H	3.60	1.99	* G140S,Q148R	6.15	3.01	T97A,G140S,Q148H	14	7,62
G140S,Q148H	4.00	2.17	E138K,G140C,Q148R	8.58	5.32	* T97A,G140S,Q148H	15	4,39
* E92Q,N155H,G163R	4.12	2.02	L74L/M,G140A,Q148R	8.81	5.38	* G140S,Q148R	17	7,05
E138K,G140S,Q148H	4.73	2.46	L74M,G140C,Q148R	9.06	8.36	* E138K,G140A,Q148K	63	19

Bu izolatlar 47 hasta kaynaklı klinik izolatın alt kümesi olup (Monogram Biosciences'tan); ≥ 1 primer ve/veya INSTI'lere fenotipik direnci olan diğer INSTI mutasyonlarına sahiptir ve Monogram'daki tüm mevcut INSTI dirençli varyantları içermektedir.

BIC, ve DTG ile karşılaştırıldığında gelişmiş bir direnç profiline sahiptir.

- E92Q + N155H (p=0.031)
- G140C/S + Q148R/H/K (p=0.037)

***DTG'ye kıyasla BIC, çoklu INSTI-dirençli izolatlarla karşı daha fazla aktivite göstermiştir(≥2-kat)**

İlaç-İlaç Etkileşim Profili

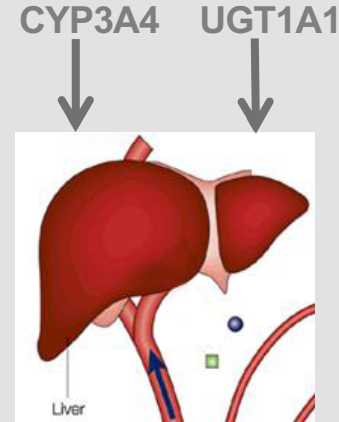
B/F/TAF güçlendirici içermez
BIC'in ikili alternatif metabolik yolları ilaç etkileşimini minimuma indirir
UGT1A1 (glukuronidasyon) & CYP3A4 (oksidasyon)

İnhibitörü ya da indükleyicisi

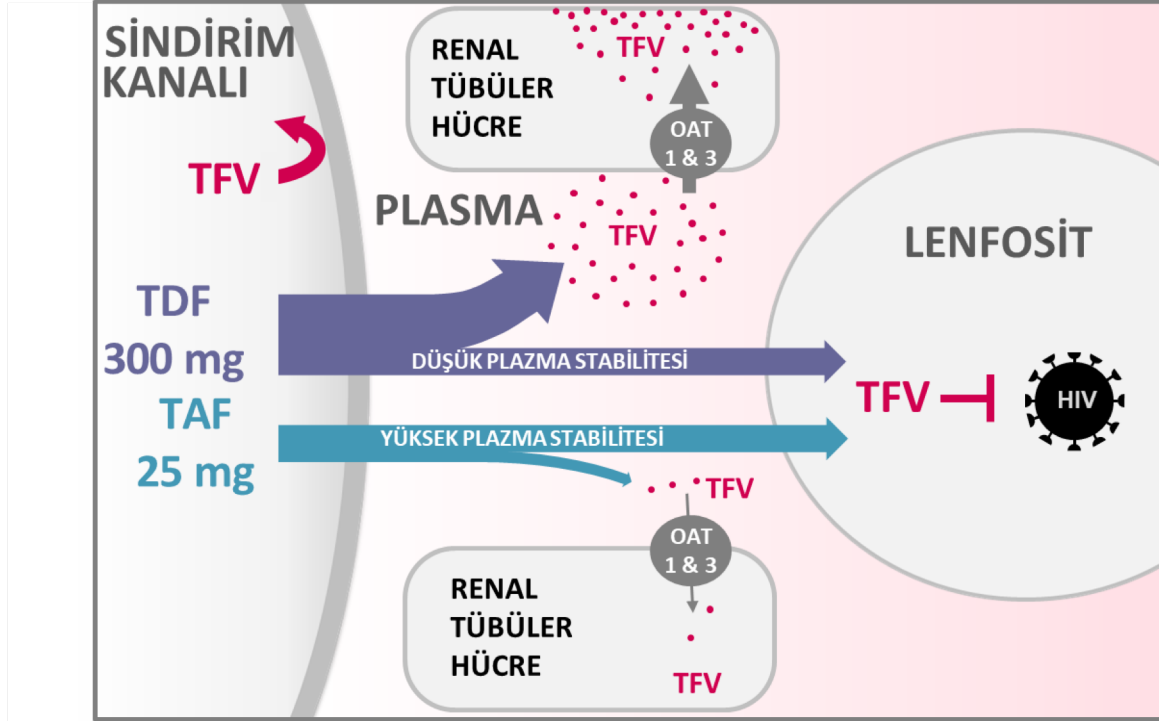
- UGT1A1 veya CYP3A4

Benzer BIC maruziyetleri beklenir

Yolaklardan birisi inhibe olduğunda
alternatif metabolizma yolağı BIC
eliminasyonu için çalışır



TDF ve TAF: Hedef Hücreye Ulaşım Etkililiği



TAF 25 mg %91 daha az plazma TFV seviyesi sağlar.

OAT, organic anion transporter; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TFV, tenofovir.

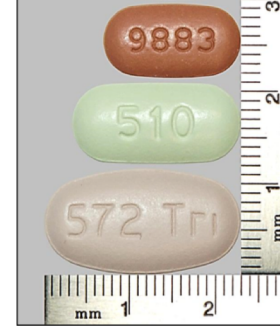
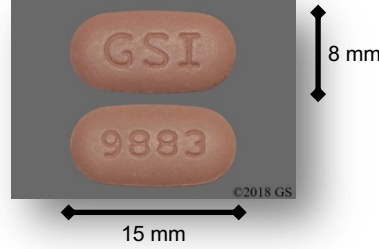
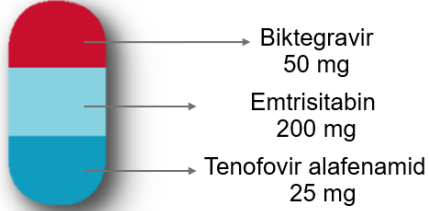
Sax P, et al. JAIDS 2014; 67:52-58

Sax P, et al. Lancet 2015; 383:2606-15

Biktarvy® (B/F/TAF) KÜB



Kalitatif ve Kantitatif Bileşim



B/F/TAF (721 mg)

E/C/F/TAF (1082 mg)

DTG/ABC/3TC (1722 mg)

Terapötik endikasyonlar, pozoloji, uygulama şekli

BIKTARVY®integraz inhibitörü sınıfına, emtrisitabin veya tenofovire mevcut ya da geçmişte kanıtlanmış viral direnci olmayan, insan immünyetmezlik virüsü-1 (HIV-1) ile enfekte yetişkinlerin tedavisi için endikedir.

Pozoloji ve uygulama şekli

- Günde bir kez bir tablet alınır
- Aç karnına veya gıdayla birlikte alınabilir

Pozoloji – Özel popülasyonlar

Yaşlı Hastalar (Geriyatrik popülasyon)

- Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) BIKTARVY dozunun ayarlanmasına gerek yoktur

Böbrek bozukluğu

- Kreatinin klerensi (**CrCl**) ≥ 30 mL/dakika olan hastalarda BIKTARVY doz ayarlamasına gerek duyulmaz.
- BIKTARVY'nin CrCl'si 30 mL/dakikanın altında olan hastalarda kullanımına ilişkin mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle, bu popülasyonda BIKTARVY tedavisine başlanması önerilmemektedir.

Pozoloji – Özel popülasyonlar

Karaciğer bozukluğu

- Hafif (Child-Pugh Sınıf **A**) veya orta (Child-Pugh Sınıf **B**) şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda BIKTARVY **kullanılabilir, doz ayarlaması gerekmez.**
- BIKTARVY şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf **C**) olan hastalarda araştırılmamıştır, bu nedenle BIKTARVY'nin şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir

Pediyatrik popülasyon

- 18 yaşından küçük çocuklarda BIKTARVY'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.
- Bu konuda veri mevcut değildir.

Gebelik ve laktasyon

Gebelik Kategorisi : B

- **BIKTARVY yalnızca potansiyel faydanın fetüseye ilişkin potansiyel riskeye ağır basması durumunda gebelikte kullanılmalıdır.**
- Biktegravir veya tenofovir alafenamidin gebelerde kullanımına ilişkin veri yoktur veya veriler sınırlıdır (300'den az gebelik sonucu)
- **BIKTARVY® emzirirken kullanılmamalıdır**
- Biktegravir ya da tenofovir alafenamidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; emtrisitabin ise insan sütüne geçmektedir
- Bebeğe HIV geçişini engellemek için HIV ile enfekte kadınların bebeklerini hiçbir koşulda emzirmemesi tavsiye edilir.

Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HIV ve hepatit B veya C virüsü ile koenfekte olan hastalar

- BIKTARVY hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkin olan **tenofovir alafenamid** içerir.
- HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda emtrisitabin ve/veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren ilaçların sonlandırılması ve BIKTARVY tedavisinin sonlandırılması, **şiddetli akut hepatit alevlenmelerine** neden olabilir.
- HIV ile birlikte HBV ko-enfeksiyonu olan hastaların **BIKTARVY tedavisi kesildikten sonra** en azından **birkaç ay süreyle** hem klinik, hem de laboratuvar sonuçlarıyla **yakından izlemi** gereklidir.
- HIV-1 ve hepatit C virüsü (HCV) ile koenfekte olan hastalarda BIKTARVY'ye ilişkin kısıtlı güvenlilik ve etkililik verisi bulunmaktadır.

Kontraendikasyonlar

- Etkin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- **Rifampisin**
- **Sarı Kantaron (St John's Wort, Hypericum perforatum)** ile birlikte kullanım

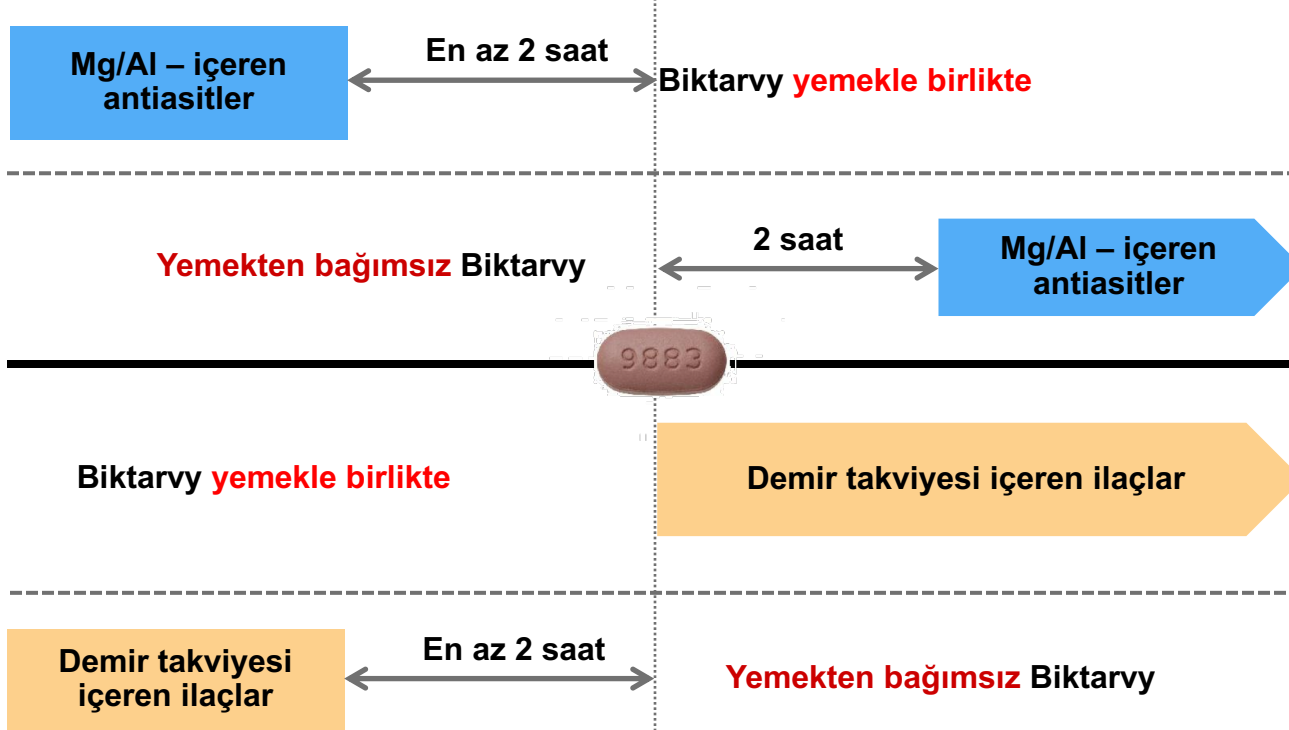
İstenmeyen etkiler

- Advers reaksiyon değerlendirmesi BIKTARVY ile yapılan tüm Faz 2 ve 3 çalışmalardan elde edilen güvenlilik verilerine dayanmaktadır.
- 48 hafta boyunca BIKTARVY alan daha önce tedavi almamış hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık bildirilen advers reaksiyonlar:
 - Baş ağrısı (%5)
 - İshal (%5)
 - Bulantı (%4) olmuřtur.

Unutulan, alınamayan dozlar

Hasta bir BIKTARVY dozunu unutmuşsa	dozun normalde alındığı saatten sonraki 18 saat içindeyse	BIKTARVY'yi en kısa sürede almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir
	18 saatten fazla zaman geçmişse	Unutulan dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir
Hasta kusarsa	Biktarvy aldıktan sonraki 1 saat içinde	Başka bir tablet almalıdır
	Biktarvy aldıktan sonraki 1 saatten daha uzun süre geçmişse	Planlanan sonraki doza kadar başka bir doz BIKTARVY alması gerekmez

Biktarvy antiasit ve demir takviyesi ile kullanımı



B/F/TAF Klinik Çalışmaları

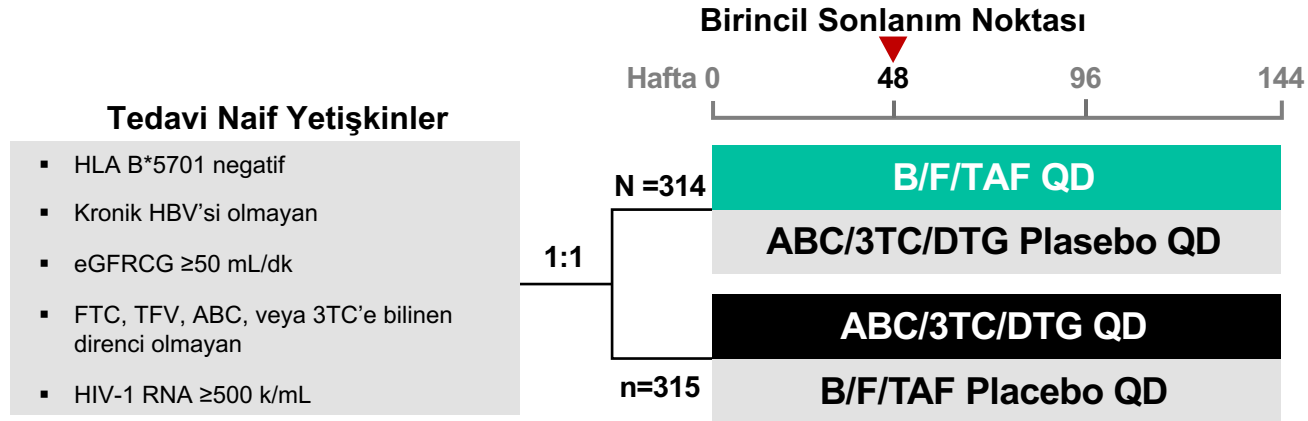


B/F/TAF Ruhsat Çalışmaları

	Faz 2	Faz 3
Tedavi Naif Yetişkinler	Çalışma 1475 (N=98) BIC + FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF	Çalışma 1489 (N=600) B/F/TAF vs. ABC/3TC/DTG
		Çalışma 1490 (N=600) B/F/TAF vs. DTG + FTC/TAF
Virolojik Olarak Baskılanmış Yetişkinler		Çalışma 1844 (N=520) ABC/3TC/DTG vs. B/F/TAF
		Çalışma 1878 (N=520) Güçlendirilmiş DRV veya ATV + 2 NRTIs vs. B/F/TAF

Çalışma Tasarımı

Faz 3, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma



– B/F/TAF 50/200/25 mg veya ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg

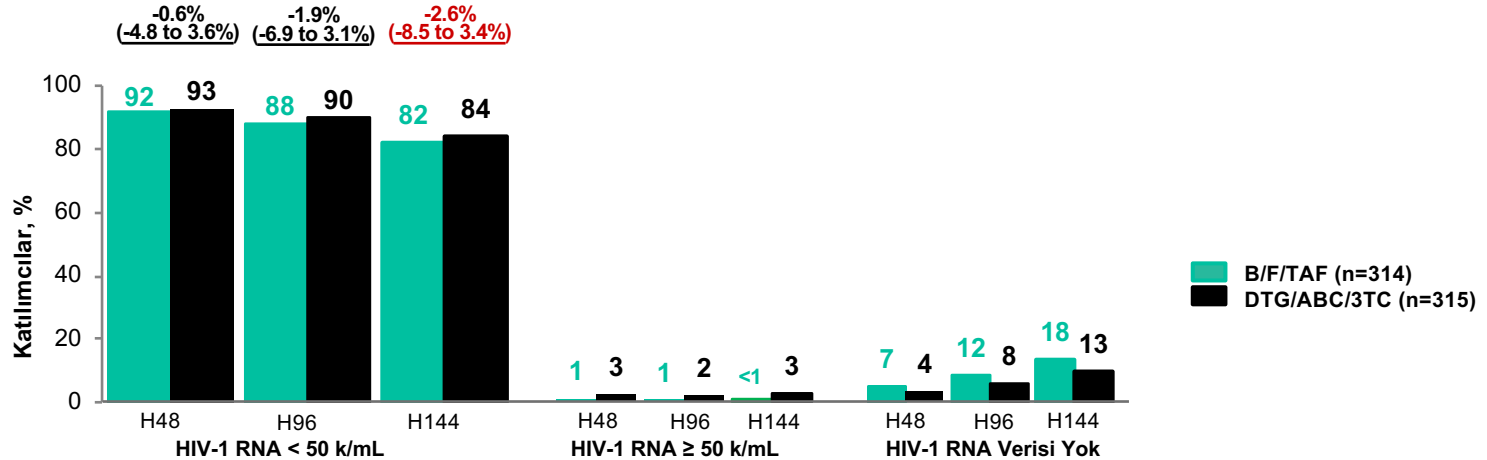
– Birincil Sonlanım Noktası: HIV-1 RNA < 50 kopya/mL FDA Snapshot algoritması uyarınca (%12 NI marjı)

Başlangıç Özellikleri

	B/F/TAF n=314	ABC/3TC/DTG n=315
Yaş, medyan yıl (aralığı)	31 (18–71)	32 (18–68)
Erkek	%91	%90
İrk/etnisite		
Siyahi ya da Afrikalı köken	%36	%36
Hispanik/Latin Amerika kökenli	%23	%21
HIV-1 RNA, medyan log ₁₀ kopya/mL (Q1, Q3)	4,42 (4,03, 4,87)	4,51 (4,04, 4,87)
HIV-1 RNA > 100,000 kopya/mL	%17	%16
CD4 hücre sayısı, medyan hücre/μL (Q1, Q3)	443 (299, 590)	450 (324, 608)
CD4 sayısı < 200 hücre/μL	%11	%10
HCV [†] koenfeksiyonu	%0	%1,3
eGFR _{CG} , medyan mL/dk (Q1, Q3)	126 (108, 146)	123 (107, 144)

†Pozitif HCV antikor ve HCV RNA ≥ 15 IU/mL.

1489: ART naiv hastalarda B/F/TAF – 144. hafta verileri
48, 96 ve 144. haftalarda virolojik başarı
FDA Snapshot Analizi



B/F/TAF ile, 144 hafta boyunca DTG/ABC/3TC'ye göre non-inferiorite sürdürülmüştür.

1. Wohl D, et al. ID Week 2018. San Francisco. Oral LB-4

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

3. Stellbrink, HJ, et al. HIV Drug Therapy 2018. Glasgow, UK. Oral 211

4. Sax P, et al. Lancet 2017;390:2073-82

5. Stellbrink, HJ, et al. Lancet HIV 2019; pii: S2352-3018(19)30080-3

6. Wohl D, et al. Lancet HIV 2019;6(6):e355-e363.

7. Orkin C, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE3/14

Virolojik Direnç

	B/F/TAF n=314	DTG/ABC/3TC n=315
Direnç testi analiz grubu*	0	5
Tedaviyle ortaya çıkan direnç	0	0

**İki rejimin de herhangi 96 haftaya kadar
tedaviyle ortaya çıkan bir direnç gelişmemiştir**

- Direnç testi analiz grubu HIV-1 RNA \geq 200 kopya/mL olan ve tedaviye devam edildiğinde virolojik başarısızlık görülen tüm hastalardan oluşmuştur..
- Virolojik başarısızlık:
 - Virolojik baskılama sağlanması sonrası 2 sonucta HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL üzerinde olması ya da 8. hafta sonunda ulaşılan minimum HIV-1 RNA düzeylerinden sonra \geq 1 \log_{10} k/mL artış olması
 - 96. haftada ya da son çalışma vizitinde HIV-1 RNA \geq 200 k/mL olması

144. Haftada Direnç Sonuçları

Katılımcılar, n	Birleştirilmiş B/F/TAF n=634	DTG/ABC/3TC n=315
Direnç testi*	8	6
NRTI-R	0	0
INSTI-R	0	0

* Doğrulanmış HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL olan katılımcılar için gerçekleştirilmiştir; doğrulama örneği ≥ 200 c/mL ya da son vizitte ≥ 200 c/mL'dir ve çalışma ilacı uygulaması sırasında < 50 c/mL'ye yeniden HIV-1 RNA supresyonu yoktur

- Başlangıçta INSTI direnci olan (Q148H + G140S) 1 katılımcı B/F/TAF'ye randomize edilmiştir, 4. haftada < 50 c/mL ile supresedir ve 144. haftada suprese kalmıştır

Herhangi bir tedavi grubunda, rejimlerin herhangi bir bileşenine karşı tedaviyle ortaya çıkan direnç tespit edilmemiştir

48 Haftada Görülen Tedaviyle Ortaya Çıkan Advers Olaylar

Hastaların %'si	B/F/TAF n=314	ABC/3TC/DTG n=315
Her grade'de advers olaylar (iki kolda da \geq %5)		
Diyare	%13	%13
Baş ağrısı	%11	%14
Mide bulantısı*	%10	%23
Nazofarenjit	%7	%9
Öksürük	%6	%3
Üst solunum yolu enfeksiyonu	%6	%11
Bitkinlik	%6	%9
Frengi	%4	%8
Uykusuzluk	%4	%6
Artralji	%4	%6
Kusma	%4	%5
Bronşit	%3	%5
Karın ağrısı	%3	%5
İlaç ilişkili advers olaylar	%26	%40

- **ABC/3TC/DTG'de anlamlı olarak daha fazla hasta tedaviyle ortaya çıkan mide bulantısı* deneyimlemiştir.**
- **ABC/3TC/DTG kolunda daha fazla hastada ilaç ilişkili advers olay görülmüştür.**

*Tedavi kolları arasında mide bulantısı farkı için $p < 0.001$ (Fisher exact testi).

Advers Olaylar Sebebiyle Tedaviyi Bırakanlar

	B/F/TAF n=314	ABC/3TC/DTG n=315
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakanlar, n 48. Hafta	0	4
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakanlar, n 96. Hafta	0	5

BFTAF kolunda rekreasyonel ilaç istismarı (771. gün) ve intihar (656. gün) nedeniyle 2 hasta kaybedilmiştir.

Hiçbir hasta advers olay sebebiyle B/F/TAF tedavisini bırakmamıştır

96. haftaya kadar advers olaylar

Tüm seviye AO'lar (\geq %10)			
Tüm seviye, %	B/F/TAF n=314	DTG/ABC /3TC n=315	P-değeri
Diyare	15	16	
Baş ağrısı	13	16	
Bulantı	11	24	<0.001
Nazofarenjit	11	12	
ÜSYE	11	16	
Halsizlik	9	11	
Sifiliz	9	12	
Sırt ağrısı	8	10	
Insomnia	7	10	

Herhangi bir ilaç ilişkili AO (\geq 3%)			
Tüm seviye, %	B/F/TAF n=314	DTG/ABC /3TC n=315	P-değeri
Herhangi bir ilaç ilişkili AO	28	40	0.002
Bulantı	6	17	<0.001
Diyare	6	4	
Baş ağrısı	5	5	
Halsizlik	3	3	

B/F/TAF iyi tolere edilmiştir ve 96. haftada DTG/ABC/3TC'ye göre anlamlı daha az ilaç ilişkili AO görülmüştür.

144. Haftaya kadar Güvenlilik

Advers Olaylar, %	B/F/TAF n=634	DTG/ABC/3TC n=315
Çalışma ilacıyla bağlantılı herhangi bir AE	26*	42*
Derece 3 ya da 4 AE†	1	1
Ciddi AE†	16	17
Çalışma ilacıyla bağlantılı ciddi AE†	1	<1
Çalışma ilacının bırakılmasına yol açan AE	1	2
Çalışma ilacıyla bağlantılı AE'ler, Tüm dereceler herhangi bir grupta \geq %5, %		
Mide bulantısı	4*	18*
Baş ağrısı	5	5
İshal	5	4

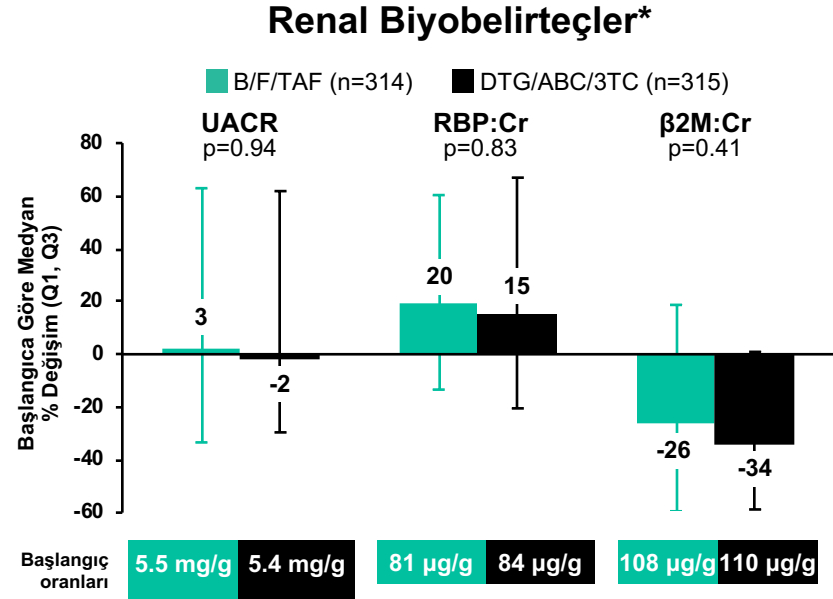
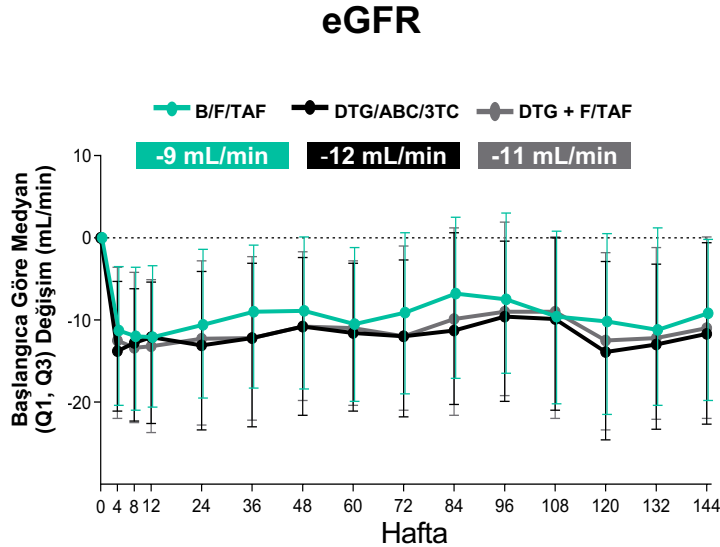
- AE'ler nedeniyle ilacı bırakma oranları, tüm tedavi kollarında düşüktür

B/F/TAF, DTG/ABC/3TC ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük ilaçla bağlantılı AE ile birlikte daha önce ART uygulanmamış yetişkinlerde iyi tolere edilmiştir

* DTG/ABC/3TC ve B/F/TAF'daki değişimleri karşılaştırmak için p değerleri ($p < 0.001$)

Orkin C, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE3/14; † Data on File

144. Haftaya kadar Renal Güvenlilik

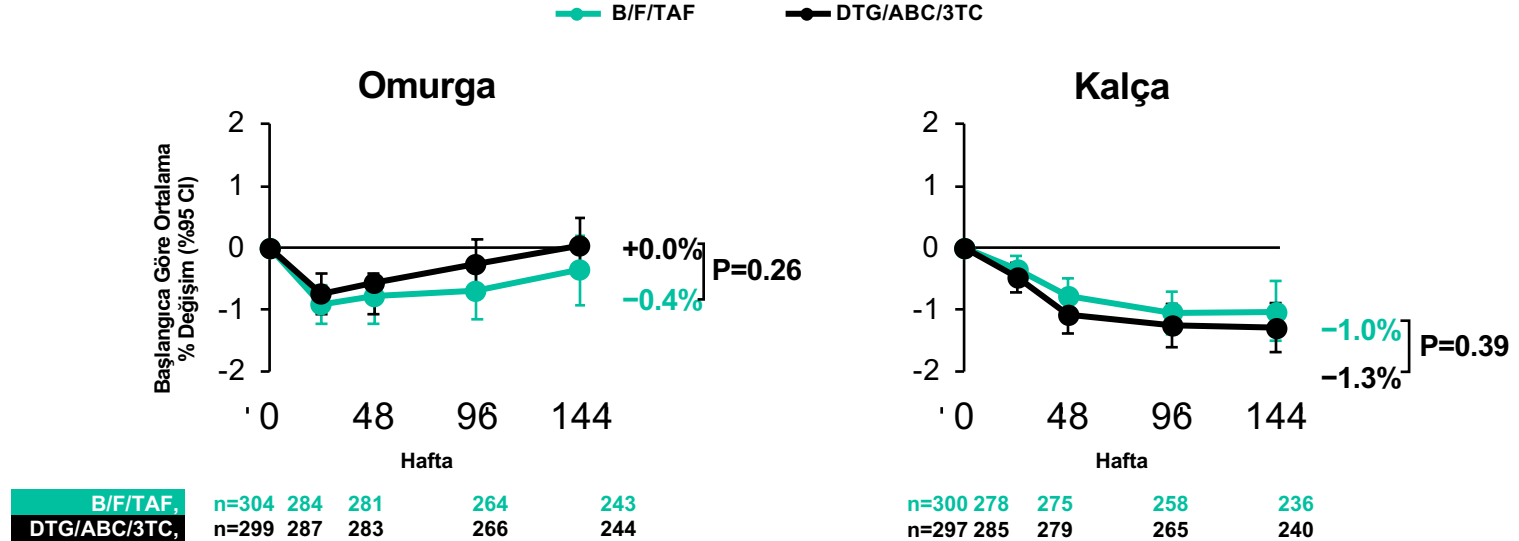


B/F/TAF ve DTG/ABC/3TC'de renal belirteçlerde başlangıça göre değişimler benzerdir; proksimal renal tübülopati vakaları gözlenmemiştir

β2M, beta-2 mikroglobulin; eGFR, tahmini glomerular filtrasyon hızı; Q, kuartil; RBP, retinol-bağlayan protein; UACR, idrarda albümin:Cr oranı

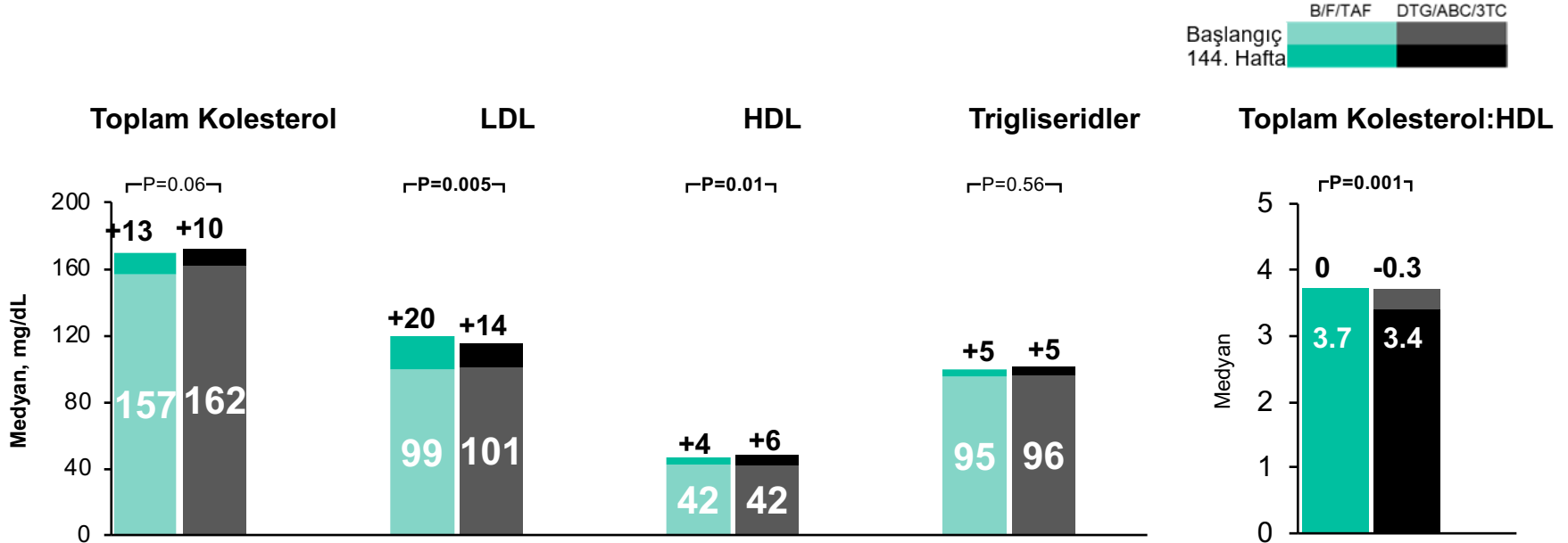
* Bulgular yalnızca Çalışma 1489'dan alınmıştır

144. Haftaya kadar Kemik Güvenliliği



B/F/TAF ve DTG/ABC/3TC'de BMD'deki başlangıca göre değişimler benzerdir

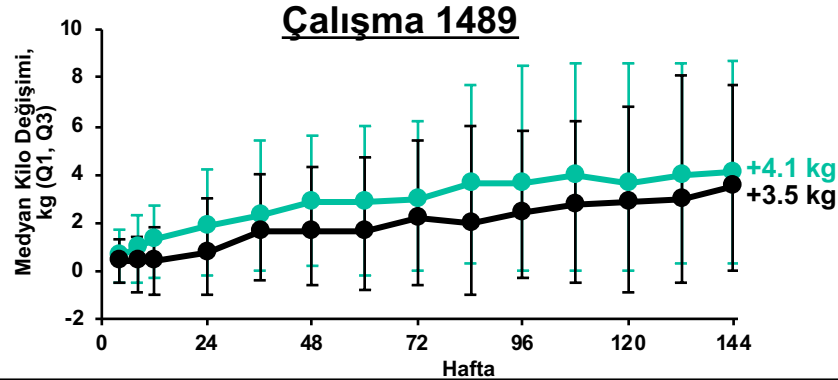
144. Haftada Başlangıca Göre Açlık Lipidi Değişimleri*



144 haftalık dönemde tüm tedavi kollarında lipidlereki medyan değişimler az miktardadır.

HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein
 * Tedavi grupları arasında başlangıca göre değişimi karşılaştırmak için P değerleri

144. Haftaya Kadar Kilo Değişimi



Katılımcılar, %	Çalışma 1489	
	B/F/TAF n=314	DTG/ABC/3TC n=315
≥%5 kilo kazanımı	52	48
≥%10 kilo kazanımı	29	25
Kilo kaybı ya da başlangıca göre değişim yok	24	26

B/F/TAF ve DTG içeren rejimlerde başlangıca göre kilo değişimleri kıyaslanabilir seviyededir

Sonuçlar

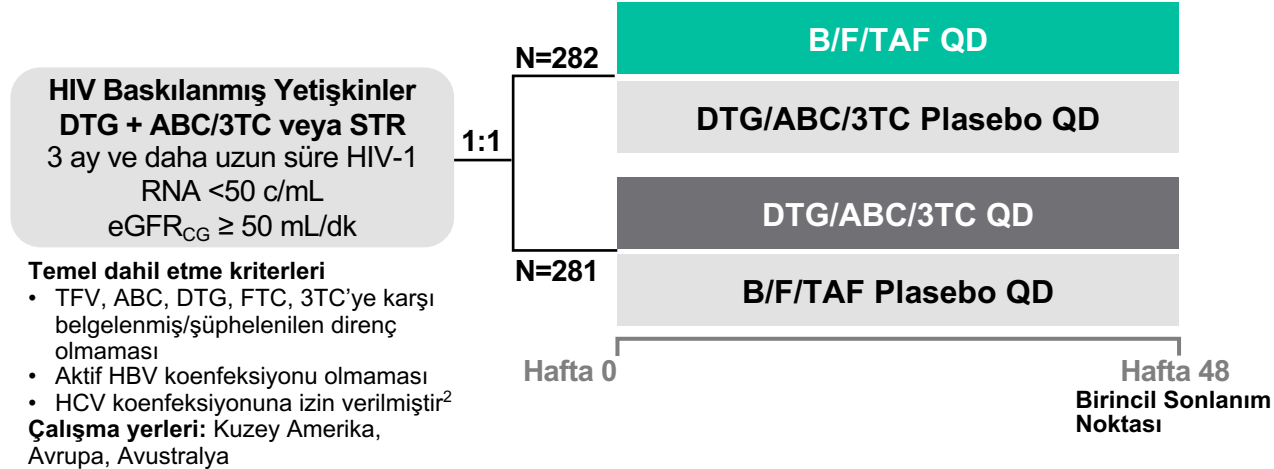
- >% 90 etkililik
 - Etkisizlik sebebiyle B/F/TAF tedavisini bırakan hasta olmamıştır
- Tedaviyle ortaya çıkan direnç görülmemiştir
- B/F/TAF iyi tolere edilmiştir.
 - Advers olay sebebiyle B/F/TAF tedavisini bırakan hasta olmamıştır
- ABC/3TC/DTG koluna göre daha az ilaç ilişkili advers olay görülmüştür.
 - ABC/3TC/DTG koluna göre anlamlı daha az mide bulantısı görülmüştür.
- B/F/TAF'ın kemik ve renal parametrelerle güvenliliği gösterilmiştir.

B/F/TAF Klinik Geliştirme Programı

	Faz 2	Faz 3
Tedavi Naif Yetişkinler	Çalışma 1475 (N=98) BIC + FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF	Çalışma 1489 (N=600) B/F/TAF vs. ABC/3TC/DTG Çalışma 1490 (N=600) B/F/TAF vs. DTG + FTC/TAF
Virolojik Olarak Baskılanmış Yetişkinler		Çalışma 1844 (N=520) ABC/3TC/DTG vs. B/F/TAF Çalışma 1878 (N=520) Güçlendirilmiş DRV veya ATV + 2 NRTIs vs. B/F/TAF Çalışma 1961 (N=400) Kadınlar E/C/F/TAF(TDF) veya ATV/r + FTC/TDF vs. B/F/TAF

Çalışma Tasarımı

Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma



Birincil Sonlanım Noktası

- 48. Haftada HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL FDA Snapshot algoritması uyarınca (%4 NI marjı)

İkincil Sonlanım Noktası

- 48. Haftada HIV-1 RNA <50 kopya/mL³

eGFR_{CG}, tahmini glomerüler filtrasyon hızı - Cockcroft-Gault yöntemi

1. Molina JM, et al. CROI 2018. Boston, MA. Oral 22.
2. Gilead Sciences. Data on File.

3. ClinicalTrials.gov URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603120> erişim 5 Mart 2018
4. Andreatta K, et al. CROI 2018. Boston, MA. Poster 506

ClinicalTrials.gov Kodu: NCT02603120

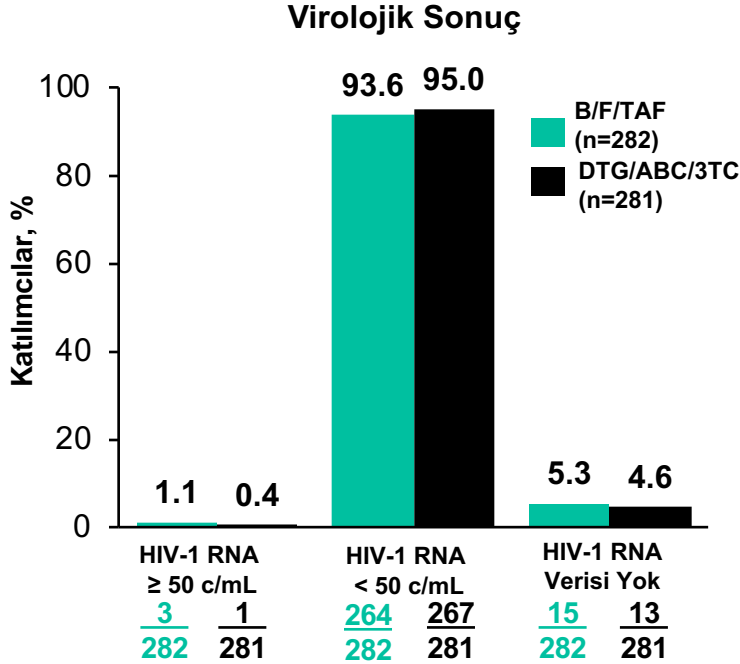
Başlangıç Özellikleri

	B/F/TAF n=282	DTG/ABC/3TC n=281
Yaş, medyan yıl (aralığı)	47 (21-71)	45 (20-70)
Erkek	%88	%90
Irk/etnisite		
Beyaz	%73	%73
Siyahi ya da Afrikalı köken	%21	%22
Hispanik/Latin Amerika kökenli	%16	%19
CD4 hücre sayısı medyan hücre/ μ L (Q1, Q3)	732 (554-936)	661 (478-874)
HCV koenfeksiyonu	%0 ²	%0.4 ²
eGFR _{CG} , medyan mL/dk (Q1, Q3)	101 (84-119)	101 (85-122)

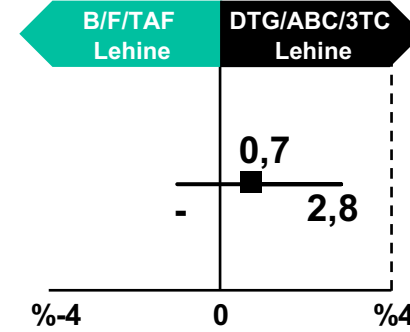
GFR_{CG}, glomerüler filtrasyon hızı - Cockcroft-Gault yöntemi; HCV, hepatit C virüsü.

1. Molina JM, et al. CROI 2018. Boston, MA. Oral 22.
2. Gilead Sciences. Data on file.

FDA Snapshot Analiziyle 48. Hafta Virolojik Sonuçları



Birincil Sonlanım Noktası HIV-1 RNA ≥50 c/mL Farkı %'si, (%95.002 CI)



- Tedavi gruplarının tedavi sonuçları yaş, cinsiyet, ırk ve bölgelere göre birbirine benzerdir.²

B/F/TAF'a geçiş, DTG/ABC/3TC tedavisiyle devam etmeye kıyasla noninferior etkinlik göstermiştir

48 Hafta Boyunca Advers Olaylar Sebebiyle Tedaviyi Bırakanlar

Katılımcılar, (n%)	B/F/TAF n=282	DTG/ABC/3TC n=281
Advers olaylar sebebiyle tedaviyi bırakanlar	6 (%2)	2 (%1)
Baş ağrısı	2	1
Kusma	1	0
Serebrovasküler olay	1	0
Anormal rüyalar	1	0
İntihar düşüncesi*	1	0
Kaşıntı	0	1

**B/F/TAF iyi tolere edilmiştir;
advers olaylar sebebiyle tedaviyi bırakan hasta oranı %2'dir**

48 Hafta Boyunca Görülen İlaç İlişkili Advers Olaylar (AO)

	B/F/TAF n=282	DTG/ABC/3TC n=281	P-değeri
İlaç ilişkili herhangi bir advers olay	%8*	%16	0,01
Her grade'de advers olaylar (kollarda \geq %1)			
Baş ağrısı	%3	%3	
Anormal rüyalar	<%1	%2	
Diyare	<%1	%1	
Bitkinlik	<%1	%1	
Flatülans	%0	%2	
Mide bulantısı	%0	%2	
Uykusuzluk	%0	%1	

B/F/TAF iyi tolere edilmiştir ve DTG/ABC/3TC'dakilere kıyasla -çoğunlukla GI ve merkezi sinir sistemi ilişkili AO'lar- ilaç ilişkili advers olaylar daha az görülmüştür.

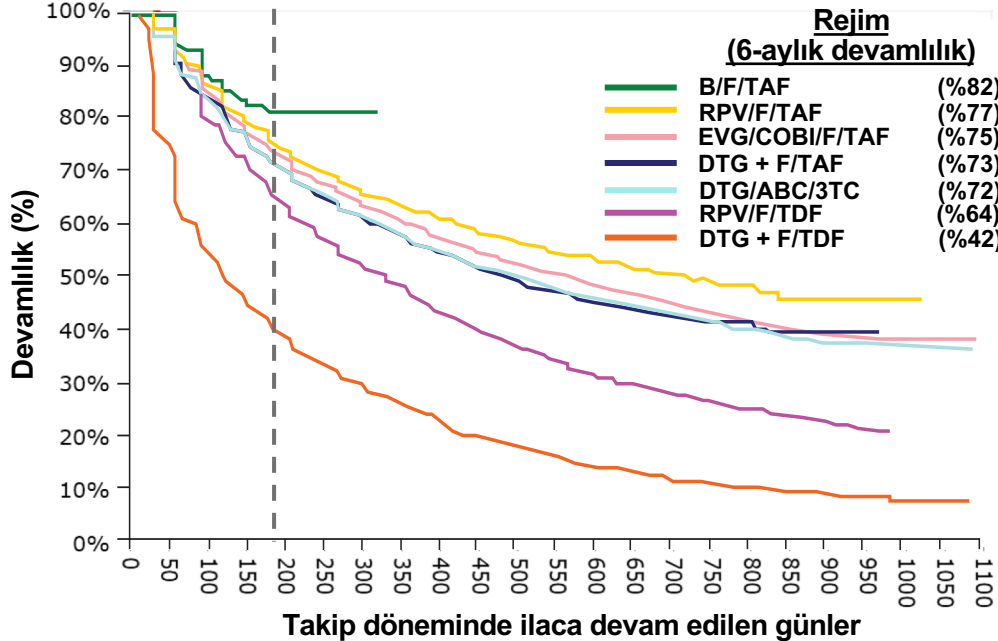
48. Hafta Sonuçları

- B/F/TAF'a switch etmek, DTG/ABC/3TC tedavisiyle devam etmeye kıyasla noninferior etkinlik göstermiştir
- İki kolda da tedaviyle ortaya çıkan direnç görülmemiştir
- B/F/TAF iyi tolere edilmiştir
 - Daha az ilaç ilişkili advers olay görülmüştür.

Bu veriler B/F/TAF'ın halihazırda DTG/ABC/3TC kullanan virolojik olarak baskılanmış yetişkinler için etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermektedir

Gerçek Yaşam Verilerinde BFTAF: DHHS Tarafından Önerilen Rejimlerde Devamlılık

12 aylık indeks öncesi başlangıç döneminde ART kanıtı olmadan, 2016-2018'de ART için ≥ 2 taleple birlikte DHHS tarafından önerilen yaygın rejimlere yeni başlamış yetişkin PLWH'de devamlılık (N=72 814)



B/F/TAF ile karşılaştırıldığında Tedavinin Bırakılması için Ayarlanmış Tehlike Oranları*

Tek tablet Rejimleri		Çoklu tablet Rejimleri	
EFV/F/TDF	2.9 x	DTG + F/TAF	2.0 x
DTG/ABC/3TC	1.9 x	DRV/c (veya r) + F/TAF	2.8 x
EVG/c/F/TAF	1.8 x		
RPV/F/TAF	1.6 x		

* Eşdeğışkenler şunları kapsamaktadır: yaş grubu, cinsiyet, ABD coğrafik bölge, sigorta tipi, indeks öncesi ilaçlar ve indeks tarihinde özgün reçete sayısı

- Çoklu tablet rejimleri, STR'lere göre %61 daha yüksek olasılıkla tedavinin bırakılmasına yol açmaktadır

ART başlatıldıktan sonra altı aylık devamlılık B/F/TAF için en yüksektir (%82); bunu diğer F/TAF STR rejimleri takip etmektedir (aralık: %75-77)

Özet

- BFTAF; tedaviye erken başlanmasını destekleyen özelliklere sahiptir.
- BFTAF ile etki hızlı başlar ve viral baskılanma oranları >%90 üzerindedir.
- Ruhsat çalışmalarında BFTAF tedavisiyle ilaç direnci görülmemiştir.
- BFTAF iyi tolere edilir ve gerçek yaşamda tedaviye uyum yüksektir.
- Ruhsat çalışmalarında BFTAF'ın; renal, kemik ve kardiyovasküler güvenliliği gösterilmiştir.
- BFTAF, güçlendirici içermez (ritonavir, kobisistat). İlaç-ilaç etkileşimleri için düşük bir potansiyele sahiptir ve çeşitli komorbid durumlar için çoklu ilaç alan hastalar için uygundur.
- BFTAF, INSTI bazlı tek tablet rejimler arasında en küçük hap boyutuna sahiptir
- Yiyeceklerle birlikte veya yiyeceksiz olarak alınabilir.
- Tenofovir içerdiğinden, HBV koenfekte hastalarda ek bir antiviral gerekli değildir.