

Eficácia de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida (B/F/TAF) versus regimes de 3 fármacos baseados em Dolutegravir (DTG) em adultos com adesão subótima à terapêutica

Kristen Andreatta,¹ Paul E. Sax,² David Wohl,³ Michelle L. D'Antoni,¹ Hailin Huang,¹ Jason Hindman,¹ Christian Callebaut,¹ Maria Pinto,^{4*} Hal Martin¹

¹Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, United States; ²Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States; ³Division of Infectious Diseases, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, United States; ⁴Gilead Sciences, Lda, Lisboa, Portugal; * autor apenas para fins de apresentação com a permissão de todos os autores

Copies of this poster obtained through QR (Quick Response) and/or text key codes are for personal use only and may not be reproduced without written permission of the authors.



Resultados principais

- A maioria dos participantes destes estudos em dupla-ocultação, controlados por placebo, que receberam B/F/TAF ou DTG + 2 INTRs, demonstraram adesão intermédia ou elevada aos medicamentos do estudo, por contagem de comprimidos (≥ 85%), durante as semanas 48, 96 e 144
- Os participantes com baixa adesão (<85%) eram mais jovens, tinham maior probabilidade de serem negros e mais propensos a serem naive (TN) do que os participantes com adesão elevada e intermédia
- No grupo B/F/TAF, a supressão virológica foi semelhante em participantes com adesão elevada e intermédia em comparação com aqueles com baixa adesão
- No grupo DTG + 2 INTRs, a supressão virológica foi significativamente menor nos participantes com baixa adesão em comparação com aqueles com adesão elevada ou intermédia às semanas 48, 96 e 144
- A virémia na última visita foi observada em frequências semelhantes para cada um dos regimes de DTG + 2 INTRs, sugerindo que este efeito não foi impulsionado por um regime
- A supressão virológica entre os participantes com baixa adesão foi significativamente maior com B/F/TAF do que com DTG + 2 INTRs na Semana 144
- Houve dois casos de M184V emergente do tratamento no grupo DTG + 2 INTRs
- Não houve emergência de resistências ao tratamento com B/F/TAF

Conclusões

Estes dados sugerem que B/F/TAF é mais efetivo do que DTG + 2 INTRs em alcançar e manter a supressão virológica em participantes com adesão subótima (< 85%) aos fármacos em estudo

Introdução

- A adesão à terapêutica antirretroviral é importante para a supressão virológica de VIH-1
- A supressão virológica duradoura previne a emergência de resistências aos fármacos, melhora os outcomes de morbidade e mortalidade relacionados com VIH e previne a sua transmissão¹⁻³
- O regime de comprimido único B/F/TAF é um regime recomendado pelas *guidelines* da DHHS, IAS-USA e EACS para adultos, adolescentes e crianças com peso ≥ 14 kg,⁴⁻⁸ com eficácia e tolerabilidade demonstradas e uma elevada barreira à resistência
- Os estudos 1489, 1490, 4458, 1844 e 4030 foram estudos em dupla-ocultação, controlados por placebo, que avaliaram B/F/TAF versus DTG + 2 INTRs em adultos com VIH, *naive* ou virológicamente suprimidos (VS)⁹⁻¹⁴
- Durante a fase de ocultação de cada ensaio, todos os participantes receberam vários comprimidos diários (agente ativo e placebo), permitindo uma comparação imparcial da adesão entre os grupos de tratamento

Objetivo

- Avaliar a adesão e determinar o efeito da adesão nos resultados virológicos para participantes que receberam B/F/TAF versus DTG + 2 INTRs

Métodos

Estudos incluídos e populações analisadas

Estudo	Estudo 1489 ¹¹	Estudo 1490 ^{10,11}	Estudo 4458 ¹²	Estudo 1844 ¹³	Estudo 4030 ¹⁴	Total
População	TN	TN	TN/VIHVB	VS	VS	
Regime comparador	DTG/ABC/3TC	DTG + F/TAF	DTG + F/TDF	DTG/ABC/3TC	DTG + F/TAF	
População de análise,* n	626	634	240	562	560	2622
B/F/TAF	312	311	119	281	283	1306
DTG + 2 INTRs	314	323	121	281	277	1316
Pontos de tempo de análise	Semanas 48, 96, 144	Semanas 48, 96, 144	Semanas 48, 96	Semana 48	Semana 48	

* Apenas participantes com ≥ 1 frasco de comprimidos devolvido e ≥ 1 medição de ARN VIH-1 pós-baseline foram incluídos.

- Realizaram uma análise retrospectiva da adesão ao tratamento em estudos clínicos e o seu efeito nos resultados virológicos
- A adesão até à semana 48, 96 ou 144 foi calculada através de:

$$\text{Adesão (\%)} = 100 \times \frac{\text{Total de nº comprimidos tomados}^*}{\text{Total de nº de comprimidos prescritos}}$$

$$= 100 \times \frac{\sum \text{Nº de comprimidos tomados}^* \text{ em cada período de dispensa}}{\sum \text{Nº de comprimidos prescritos em cada período de dispensa}}$$

*Aferido pelos comprimidos não devolvidos

- A avaliação foi limitada aos frascos de comprimidos devolvidos
- A adesão foi categorizada como elevada (≥ 95%), intermédia (≥ 85% < 95%) ou baixa (< 85%)
- Os dados demográficos e as características clínicas na baseline foram resumidos de acordo com o grupo de tratamento e categoria de adesão para B/F/TAF e DTG + 2 INTRs
- Os resultados virológicos foram baseados no último valor de ARN VIH-1 disponível em tratamento até as semanas 48, 96 e 144 usando a imputação LOCF: < 50 c/ml (supressão) ou ≥ 50 c/ml (virémia)
- O teste de resistência pós-baseline foi realizado em participantes com falência virológica confirmada (ARN VIH-1 ≥ 50 c/ml em duas visitas consecutivas) e ARN VIH-1 ≥ 200 c/ml na consulta de confirmação, ou com ARN VIH-1 ≥ 200 c/ml na semana 48 ou na última consulta, sem ressupressão de ARN VIH-1 para < 50 c/ml durante a utilização do medicamento do estudo

Referências: 1. Bangsberg DR, et al. *AIDS* 2006;20:223-231. 2. Nachega JB, et al. *Ann Intern Med* 2010;146:564-573. 3. Faud AS, et al. *JAMA* 2019;321:844-845. 4. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv.pdf> [accessed July 26, 2023]. 5. Gandhi RT, et al. *JAMA* 2023;329:63-84. 6. EACS. https://www.eacsociety.org/media/2023/07/11/19_19_19.pdf [accessed July 26, 2023]. 7. Biktanyan USF, Gilead. February 2018. 8. RCM Biktanyan, abril 2023. 9. Gallant J, et al. *Lancet* 2017;390:2063-2072. 10. Sax PE, et al. *Lancet* 2017;390:2073-2082. 11. Okun C, et al. *Lancet HIV* 2020;7:e389-e400. 12. Aitkenison A, et al. *Lancet HIV* 2023;S2652-3018(23)00151-0. 13. Molina JM, et al. *Lancet HIV* 2018;5:e357-e365. 14. Sax PE, et al. *Clin Infect Dis* 2021;73:e485-e493.

Agradecimentos: Agradecemos a todos os participantes do estudo e a todos os investigadores e funcionários que participaram neste estudo. Este estudo foi patrocinado pela Gilead Sciences. O apoio à realização médica foi fornecido por Anne Emrich, DPHI (Aspire Scientific Ltd, EUA), e foi financiado pela Gilead. **Abreviaturas:** 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; B/F/TAF: bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida; c: cópias; CD: cluster de diferenciação; DHHS: Department of Health and Human Services; DTG: dolutegravir; EACS: European AIDS Clinical Society; F: emtricitabina; HBV: vírus hepatite B; IAS-USA: International Antiviral Society-USA; INTRs: inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa; LOCF: last observation carried forward; Q: quartil; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TN: adultos naive; VS: virológicamente suprimidos.

Resultados

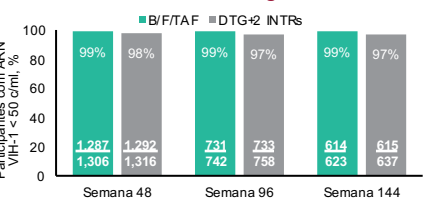
Dados demográficos e características na baseline

	B/F/TAF (n = 1,306)	DTG + 2 INTRs (n = 1,316)
Característica	40 (29, 51)	39 (29, 50)
Idade, anos, mediana (Q1, Q3)	131 (10) / 333 (25) / 773 (59) / 65 (5)	138 (10) / 339 (26) / 778 (59) / 55 (4)
Raça, n (%)		
Asiática / Negra / Caucasiana / Outra	268 (21)	255 (19)
Etnia, n (%)		
Hispanica ou latina	742 (57)	758 (58)
TN, n (%)	513 (344, 729)	505 (335, 701)

* Dados de raça e etnia em falta para quatro participantes do grupo B/F/TAF e seis participantes do grupo DTG + 2 INTRs

- As características na baseline eram semelhantes entre grupos de tratamento

Resumo dos resultados virológicos



Semana 48: Estudos 1489, 1490, 4458, 1844 e 4030; Semana 96: Estudos 1489, 1490 e 4458; Semana 144: Estudos 1489 e 1490.

- No geral, a supressão virológica foi elevada em ambos os grupos de tratamento em todos os momentos de análise

ARN VIH-1 ≥ 50 c/ml na última visita

% (n/N)	Semana 48 Estudos 1489, 1490, 4458, 1844, 4030	Semana 96 Estudos 1489, 1490, 4458	Semana 144 Estudos 1489, 1490
B/F/TAF	1.5 (19/1,306)	1.5 (11/742)	1.4 (9/623)
DTG + 2 INTRs	1.8 (24/1,316)	3.3 (25/758)	3.5 (22/637)
DTG/ABC/3TC	1.8 (11/595)	2.9 (9/314)	3.8 (12/314)
DTG + F/TAF	1.2 (7/600)	2.8 (9/323)	3.1 (10/323)
DTG + F/TDF	5.0 (6/121)	5.8 (7/121)	-

- ARN VIH-1 ≥ 50 c/ml na última visita foi observado em frequências semelhantes para cada um dos regimes de DTG + 2 INTRs, sugerindo que a virémia não foi motivada por um regime

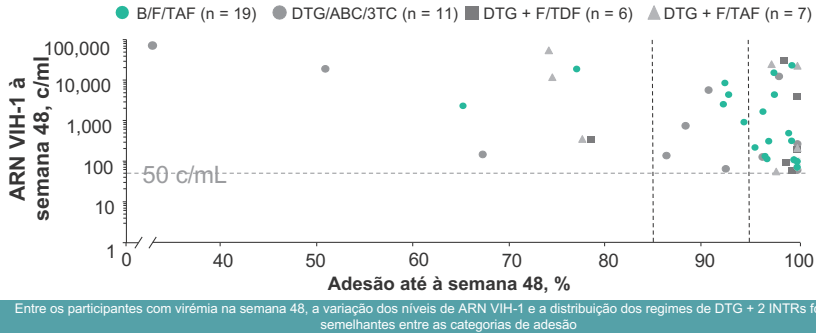
Dados demográficos e características na baseline por categoria de adesão até a semana 48

Característica	Categoria de adesão até a semana 48		
	Elevada > 95% (n = 2,058)	Intermédia % = < 95% (n = 449)	Baixa < 85% (n = 115)
Idade, anos, mediana (Q1, Q3)	40 (30, 51)	36 (26, 49)	34 (25, 47)
Raça, n (%)	243 (12) / 449 (22) / 1,266 (62) / 92 (4)	19 (4) / 164 (37) / 244 (54) / 20 (4)	7 (6) / 59 (51) / 41 (36) / 8 (7)
Etnia, n (%)	408 (20)	94 (21)	21 (18)
Hispanica ou latina	408 (20)	94 (21)	21 (18)
TN, n (%)	1,166 (57)	255 (57)	79 (69)
Contagem CD4, células/mm³, mediana (Q1, Q3)	506 (332, 711)	540 (369, 718)	474 (296, 725)

*Dados de raça e etnia em falta para quatro participantes do grupo B/F/TAF e seis participantes do grupo DTG + 2 INTRs.

- Os participantes com baixa adesão eram jovens, tinham maior probabilidade de ser de raça negra e maior probabilidade de ser TN, comparativamente aos que apresentavam adesão elevada ou intermédia

Adesão e nível de ARN VIH-1 em participantes com virémia na semana 48 por análise LOCF

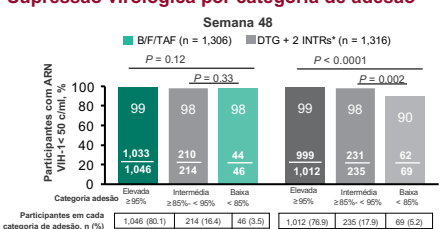


Entre os participantes com virémia na semana 48, a variação dos níveis de ARN VIH-1 e a distribuição dos regimes de DTG + 2 INTRs foram muito semelhantes entre as categorias de adesão

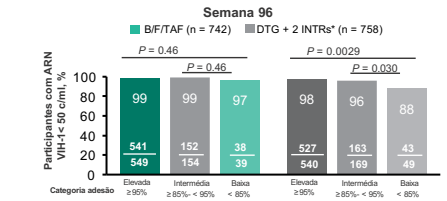
Análise de resistência pós-baseline

Número do participante	Estudo	Regime	Adesão até a semana 144	Emergência de mutação de
1	1489	DTG/ABC/3TC	92.9%	M184V
2	1489	DTG/ABC/3TC	86.4%	M184V

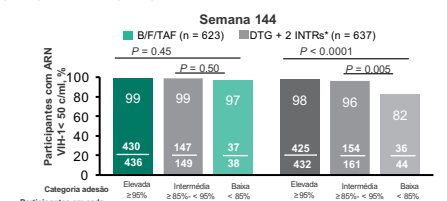
Supressão virológica por categoria de adesão



Foram incluídos os estudos 1489, 1490, 4458, 1844 e 4030. As proporções de participantes com supressão virológica foram comparadas dentro dos grupos de tratamento, com valores P determinados pelo teste Cochran-Mantel-Haenszel. *Os regimes DTG + 2 INTRs incluíram DTG/ABC/3TC (n = 595), DTG + F/TAF (n = 600) ou DTG + F/TDF (n = 121).



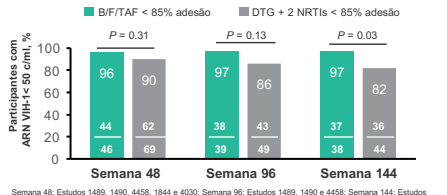
Foram incluídos os estudos 1489, 1490 e 4458. As proporções de participantes com supressão virológica foram comparadas dentro dos grupos de tratamento, com valores P determinados usando o teste exato de Fisher. *Os regimes DTG + 2 INTRs incluíram DTG/ABC/3TC (n = 314), DTG + F/TAF (n = 323) ou DTG + F/TDF (n = 121).



Foram incluídos os estudos 1489 e 1490. As proporções de participantes com supressão virológica foram comparadas dentro dos grupos de tratamento, com valores P determinados usando o teste exato de Fisher. *Os regimes DTG + 2 INTRs incluíram DTG/ABC/3TC (n = 314) ou DTG + F/TAF (n = 323).

Foram observados elevados níveis de supressão virológica, independentemente da categoria de adesão, para os participantes em B/F/TAF: A supressão virológica foi inferior nos participantes com < 85% de adesão comparativamente aos que tinham adesão intermédia ou elevada (≥ 85%) no grupo DTG + 2 INTRs

Supressão Virológica em Participantes com Baixa Adesão (< 85%)



Semana 48: Estudos 1489, 1490, 4458, 1844 e 4030; Semana 96: Estudos 1489, 1490 e 4458; Semana 144: Estudos 1489 e 1490.

Na semana 144, a supressão virológica foi significativamente superior entre os participantes com baixa adesão que receberam B/F/TAF em comparação com DTG + 2 INTRs