



Alejandro de Gea Grela
Luz Martín Carbonero
Rafael Micán
José Ignacio Bernardino
Luis Ramos
M^a Eulalia Valencia

Eficacia en vida real del cambio a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes previamente tratados con pautas triples que contienen rilpivirina

Servicio de Medicina Interna, Unidad de VIH, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Article history

Received: 1 February 2022; Revision Requested: 5 April 2022; Revision Received: 7 April 2022; Accepted: 22 April 2022; Published: 24 May 2022

RESUMEN

Objetivo. Analizar la eficacia y tolerabilidad de la estrategia de cambio desde regímenes basados en rilpivirina (RPV) a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) en la vida real.

Métodos. Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. Se seleccionaron pacientes que cambiaron de un régimen con RPV a B/F/TAF antes de febrero del 2020 analizándose los resultados después de 24 y 48 semanas. Se determinó el porcentaje que permanecía con carga viral indetectable, así como los cambios en linfocitos CD4+, parámetros metabólicos y función renal.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 42 pacientes. 32 de los 35 (91,4%) que completaron las 48 semanas de seguimiento tenían carga viral indetectable. El recuento de linfocitos CD4+ permaneció estable a las 24 y a las 48 semanas. El tipo de análogos recibidos previamente no influyó en la respuesta

Conclusión. El cambio desde una triple terapia con RPV a B/F/TAF es una estrategia segura y eficaz en la vida real.

Palabras clave: Bicitegravir; vida real; Rilpivirina; interacciones medicamentosas; VIH

Real-world efficacy of switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in pretreated patients with triple therapy containing rilpivirine

ABSTRACT

Objective. To analyze the efficacy and tolerability of the strategy to change from rilpivirine (RPV) based regimens to bicitegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide (B/F/TAF).

Methods. Single-center, observational and retrospective study. Patients who made the change to B/F/TAF before February 2020 were selected, analyzing the results after 24 and 48 weeks. The percentage that remained with an undetectable viral load was determined, as well as the changes in CD4 + lymphocytes, metabolic parameters and renal function.

Results. A total of 42 patients were included. Thirty-two of the 35 patients (91.4%) who completed the 48 weeks of follow-up had an undetectable viral load. The CD4 + lymphocyte count remained stable at 24 and 48 weeks. The response to B/F/TAF was not influenced by the two analogs previously received.

Conclusion. Switching from triple therapy with RPV to B/F/TAF is a safe and effective strategy in real life.

Palabras clave: bicitegravir; real-world; rilpivirine; drug interactions; HIV

INTRODUCCIÓN

Bicitegravir es un nuevo inhibidor de la integrasa comercializado coformulado como bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) aprobado para el tratamiento del VIH-1 en adultos naïve y pretratados [1]. B/F/TAF en pastilla única ha demostrado múltiples beneficios: es una pauta segura y eficaz, tiene una alta barrera genética, presenta pocas interacciones medicamentosas, origina mejoría de parámetros metabólicos si el cambio es a partir de un inhibidor de la proteasa

potenciado (IPp), hay datos que sugieren una menor toxicidad neurológica que otros inhibidores de la integrasa y es activo frente al virus de la hepatitis B [2-4].

La mayoría de los estudios de simplificación demuestran eficacia del cambio a partir de dolutegravir o de un IPp, pero son pocos los datos que se tienen tras el cambio de pautas basadas en rilpivirina (RPV) [3,5]. Por ello, diseñamos este estudio cuyo objetivo es analizar la eficacia y tolerabilidad de la estrategia de cambio desde regímenes basados en RPV a B/F/TAF en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo diseñado para describir la eficacia, seguridad y tolerabilidad de cambiar a B/F/TAF desde un tratamiento triple basado en RPV. Se revisó la base de datos de los 4.397 enfermos en seguimiento en el Hospital Universitario La Paz de Madrid y se seleccionaron aquellos con al menos 6 meses de seguimiento y que hicieron el cambio antes de febrero del 2020 analizándose los resultados tras 24 y 48 semanas. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético que autorizó no firmar consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo basado en práctica clínica. El objetivo primario fue analizar la proporción de pacientes con carga viral indetectable (<50 copias/mL) por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) en las semanas 24 y 48. En el análisis por ITT se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de B/F/TAF. En el análisis PP se excluyeron los perdidos o que cambiaron por causa diferente al fracaso virológico. Los objetivos secundarios fueron el porcentaje y causa de interrupción de B/F/TAF y el cambio en el recuento de linfocitos CD4+ y en los parámetros metabólicos y de función renal.

Los resultados obtenidos se expresan en número absoluto (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico). Se utilizó el test de Wilcoxon para determinar si existieron cambios significativos en las variables cuantitativas entre la determinación basal y las semanas 24 y 48. Se analizó si hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable dependiendo de si venían de una pauta con TAF o TDF mediante la prueba de chi-cuadrado y las diferencias en los cambios de CD4+, colesteroles y creatinina mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes, 35 varones (83,3%), con una mediana de edad de 49,5 años (IQ: 43,8-55,4). La mediana del tiempo de infección era 19,3 años (IQ: 9,8-28,3). En el momento del cambio 34 pacientes (80,9%) tenían carga viral indetectable y 8 detectable (todos por falta de adherencia sin mutaciones de resistencia). La mediana de CD4+ fue de 819 células/mm³ (420-966). En la tabla 1 se especifican las características basales de los 42 pacientes.

Los regímenes previos fueron RPV/F/TAF en 15 pacientes (35,7%), RPV/F/ tenofovir disoproxil fumarato en 24 (57,1%) y RPV

Tabla 1	Características basales de los 42 pacientes que cambiaron a B/F/TAF desde pautas con RPV
Edad mediana en años	49,5 (43,8-55,4)
Varón/mujer	35 (83,3%) / 7 (16,7%)
Raza caucásica	33 (78,6%)
Vía de transmisión del VIH	
HSH	22 (52,4%)
UDVP	10 (23,8%)
HTX	7 (16,7%)
Desconocido	3 (7,1%)
Años de infección VIH	19,3 (9,8-28,3)
Hepatitis crónica por virus B	2 (4,8%)
Hepatitis C curada	13 (31%)
Carga viral <50 copias/mL	34 (80,9%)
Nadir de linfocitos CD4+ μ L (RIQ)	233 (157-332)
Linfocitos CD4+ basales μ L (RIQ)	819 (420-966)
Resistencias archivadas	
M184V	1 (2,3%)
K65R,V90I	1 (2,3%)
D67G,T69N,K70R,L74I,K103N,M184V,G190A, K219Q	1 (2,3%)
Tratamiento antirretroviral previo	
RPV/F/TAF	15 (35,7%)
RPV/F/TDF	24 (57,1%)
RPV+ABC/3TC	3 (7,1%)
Motivo del cambio a B/F/TAF	
Toxicidad de la pauta previa	6 (14,3%)
Mala adherencia (dificultad de ingesta con alimento)	7 (16,7%)
Interacciones medicamentosas	19 (45,2%)
Prevención de toxicidad	7 (16,7%)
Otros	3 (7,1%)

Variables cuantitativas se dan como mediana (rango intercuartil). B/F/TAF: Bicitegravir/FTC/Tenofovir alafenamida; RPV: Rilpivirina; RI: rango intercuartílico; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; HTX: heterosexual; RPV/F/TAF: Rilpivirina/FTC/Tenofovir alafenamida; RPV/F/TDF: Rilpivirina/FTC/Tenofovir disoproxil fumarato; RPV+ABC/3TC: Rilpivirina+Abacavir/3TC

+ abacavir/lamivudina en 3 (7,1%). Sólo 3 pacientes tenían historia de mutaciones de resistencia: un paciente D67G,T69N,K70R,L74I,K103N,M184V,G190A,K219Q, otro M184V y otro K65R,V90I. Ninguno tenía historia previa de resistencia a inhibidores de la integrasa. El motivo del cambio a B/F/TAF fue toxicidad ósea o renal en 6 pacientes (14,3%), prevención de esta en 7 (16,6%), dificultad de la toma de RPV con alimento en otros 7 (16,6%), para evitar interacciones medicamentosas en 19 (45,3%) y por razones dependientes del médico responsable en 3 (7,2%).

Tabla 2	Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable y evolución de los linfocitos CD4+ y de los parámetros metabólicos y función renal a las 24 y 48 semanas tras el cambio a B/F/TAF			
	Basal n=42	Semana 24 n=40	Semana 48 n=35	p valor
CV<50 copias/ml	34/42 (80,9%)	40/40 (100%)	32/35 (91,4%)	<0,01
Linfocitos CD4+/μL	819 (420-966)	729 (325-1003)	895 (495-1003)	0,13 (semana 24) 0,1 (semana 48)
Colesterol total (mg/dL)	171 (150-203)	187 (176-212)	186 (171-205)	<0,001 (semana 24) 0,007 (semana 48)
HDL	40 (36,75-43,259)	42 (39-48)	41,5 (38,75-46,25)	0,02 (semana 24) 0,76 (semana 48)
LDL	108 (82,25-128,5)	121 (100-129)	112 (100,75-128,5)	<0,01 (semana 24) 0,01 (semana 48)
Triglicéridos	159,5 (101,75-202,25)	146 (92-252)	140 (107,25-195,25)	0,94 (semana 24) 0,78 (semana 48)
Glucosa (mg/dL)	94 (87-101)	97 (88-105)	96 (90-105)	0,86 (semana 24) 0,28 (semana 48)
Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,84-1,15)	0,98 (0,88-1,15)	0,96 (0,86-1,12)	<0,001 (semana 24) <0,001 (semana 48)

B/F/TAF: Bicitegravir/FTC/Tenofovir alafenamida; CV: carga viral

A las 24 semanas de tratamiento el porcentaje de pacientes con CV<50 fue de 92,8% (39/42) y 97,5% (39/40) en ITT y PP y las 48 semanas estos porcentajes fueron 76,2% (32/42) y 91,4% (32/35). Tres pacientes tenían CV >50 copias/ml, sin embargo, eran muy bajas (59, 60 y 112 copias/ml), y sus médicos no cambiaron el tratamiento. Siete pacientes no se incluyeron en el análisis PP en la semana 48: tres por cambio de tratamiento (dos simplificaciones a doletugravir/3TC y uno volvió a su tratamiento previo), un paciente falleció por neumonía secundaria a SARS-CoV-2 y tres no acudieron a revisión en la semana 48.

Los análogos recibidos previamente no influyeron en la respuesta en la semana 48: 92,9% (13/14) en el grupo que había recibido TAF/F, 88,9% (16/18) TDF/F y 100% (3/3) ABC/LAM; $p=0,7$. Los pacientes que partían de carga viral detectable tuvieron tendencia a una menor supresión en la semana 48 aunque sin diferencias significativas: 71,4% (5/7) vs 96,4% (27/28); $p=0,09$. El recuento de linfocitos CD4+ permaneció estable a las 24 y 48 semanas. De los dos pacientes con hepatitis crónica B, uno no acudió a la revisión de las 48 semanas y el otro continúa con B/F/TAF manteniendo ambos virus controlados.

El peso al inicio del tratamiento con B/F/TAF se cuantificó en 36 pacientes (77,9 Kg; RI: 71,4-87,6 Kg) pero a las 48 semanas sólo pudo recogerse en 7 (78,5 Kg; RI: 75,2-89 Kg).

La glucemia basal no se modificó ($p=0,28$) mientras que se produjeron elevaciones significativas en los niveles de creatinina (0,07 y 0,05 mg/dl), colesterol total (16 y 15 mg/dl) y

LDL (13 y 4 mg/dl) tanto a las 24 como a las 48 semanas. Este aumento fue mayor en los pacientes que venían de TDF respecto a los que venían de TAF (23 mg/dl vs 11 mg/dl; $p=0,03$ y 25 vs -2,5; $p=0,08$). No se observaron diferencias clínicamente significativas en el aumento de creatinina (0,07 en semanas 24 y 48). En la tabla 2 aparecen reflejadas las modificaciones en los parámetros analíticos.

DISCUSIÓN

En nuestra cohorte el cambio a B/F/TAF desde pautas triples basadas en RPV mantuvo la supresión virológica en el 91,4% de los pacientes a la semana 48 independientemente de los 2 análogos acompañantes. El único factor que se asoció con menores tasas de supresión virológica fue tener carga viral detectable en el momento del cambio. En estos pacientes la falta de eficacia se relacionó con falta de adherencia y no con ineficacia de la pauta.

Siete pacientes no completaron el seguimiento a las 48 semanas. En ningún caso por toxicidad de B/F/TAF. En 3 se debió a pérdida de la última visita por problemas de movilidad originados por la pandemia. En los otros casos fue por simplificación, vuelta a la pauta anterior tras acabar un tratamiento con omeprazol y un fallecimiento por neumonía secundaria a SARS-CoV-2.

Aunque se ha descrito en diversas publicaciones que los inhibidores de la integrasa pueden inducir aumento de peso

[6], no se pudo establecer si el uso de B/F/TAF modificó dicho parámetro ya que sólo se recogió en 7 pacientes a las 48 semanas porque muchas de las visitas se efectuaron de forma telefónica por la situación de pandemia.

La elevación de los niveles de colesterol, aunque estadísticamente significativa, no fue clínicamente relevante y puede explicarse porque más del 50% de los pacientes cambiaron a B/F/TAF a partir de RPV/F/TDF y con ello se perdió el papel hipolipemiante del TDF [7].

Nuestro estudio tiene como importante limitación la naturaleza retrospectiva del análisis y el bajo número de pacientes incluido, pero ofrece datos del cambio desde RPV fundamentalmente para pacientes en los que se pretende evitar interacciones medicamentosas y con la alimentación. En las grandes series de cambio a B/F/TAF son pocos los pacientes que cambian a partir de un no análogo [8-10]. En el estudio en vida real de Rolle et al [11], sólo el 23% de 350 pacientes recibió B/F/TAF a partir de una pauta con 2 análogos y un no análogo sin especificar cual y en el estudio en fase 3 de Hagins et al [12] el cambio fue del 30%. Por ello, aunque el número de pacientes sea pequeño, creemos que nuestro estudio puede aportar datos sobre la eficacia y seguridad del cambio a B/F/TAF a partir de pautas triples conteniendo RPV. Además, nuestros datos, al ser en vida real, representan un sector de la población VIH muy presente en nuestras consultas que no suelen estar representados en los ensayos clínicos. En general se trata de pacientes mayores, con evolución más larga de la infección por VIH y más comorbilidades.

En conclusión, el cambio desde una triple terapia con RPV a B/F/TAF es una estrategia segura y eficaz en la vida real.

FINANCIACIÓN

Gilead Sciences, S.L.U., ha contribuido a financiar esta publicación. Esta compañía no ha intervenido en el contenido de esta publicación o en la selección de los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

La Dra. Luz Martín Carbonero, el Dr. José Ignacio Bernardino y la Dra. M^a Eulalia Valencia declaran haber recibido compensación económica por colaboración en labores de asesoría y ayudas a la asistencia de Congresos por parte de VIIV, Gilead, Janssen y MSD. El Dr Luis Ramos y el Dr. Alejandro de Gea Grella declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Bicitegravir. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; 13: 326-333. doi: 10.1097/COH.0000000000000468
- Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B et al. Switching to Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in virologically suppressed adults with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e485-e493. doi: 10.1093/cid/ciaa988.
- Chen IW, Sun HY, Hung CC. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Coformulated Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Among People Living with HIV. *Infect Dis Ther*. 2021 Sep;10(3):1331-1346. doi: 10.1007/s40121-021-00449-z.
- Maggiolo F, Rizzardini G, Molina JM, Pulido F, De Wit S, Vandekerckhove L et al. Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People with HIV Aged 65 Years: Week 48 Results of a Phase 3b, Open-Label Trial. *Infect Dis Ther*. 2021 Jun;10(2):775-788. doi: 10.1007/s40121-021-00419-5.
- Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e347-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2.
- Shah S, Hindley L, Hill A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs*. 2021 Feb;81(3): 299-315. doi: 10.1007/s40265-020-01457-y.
- Ikeda M, Wakabayashi Y, Okamoto K, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K. Changing trends in lipid profile and biomarkers of renal function and bone metabolism before and after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: a prospective observational study. *AIDS Res Ther*. 2021 May 27;18(1):30. doi: 10.1186/s12981-021-00354-y.
- Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A, Chetchotisakd P, Supparatpinoy K et al. Switching to Fixed-Dose Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Nov 1;82(3):321-328. doi: 10.1097/QAI.0000000000002137.
- Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L et al. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e357-e365. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
- Schafer JJ, Pandit NS, Cha A, Huesgen E, Badowski M, Sherman EM et al. Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Switching Antiretroviral Therapy to Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment-Experienced Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 18;8(1):ofaa 625. doi: 10.1093/ofid/ofaa625. eCollection 2021 Jan.
- Rolle CP, Nguyen V, Hinestrosa F, DeJesus E. Clinical outcomes of HIV-1 infected patients switched from complex multi-tablet regimens to tenofovir alafenamide based single-tablet regimens plus a boosted protease inhibitor in a real-world setting. *J Virus Erad*. 2020 Oct 28;6(4):100021. doi: 10.1016/j.jve.2020.100021. eCollection 2020 Nov.
- Hagins D, Kumar P, Saag M, Wurapa AK, Brar I, Berger D et al. Switching to Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in black americans with HIV-1: A randomized Phase 3b, multicenter, open-label study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021 Sep 1;88(1):86-95. doi: 10.1097/QAI.0000000000002731.