

HIV-1 Enfeksiyonunda Yüksek Başlangıç Viral Yükü (VY) Olan Tedavi Naif Erişkinlerde Dolutegravir/Lamivudin'in (DTG/3TC) Yüksek Etkililiği: GEMINI-1/-2 ve STAT Çalışmalarınının 48 Haftalık Alt Grup Analizleri

Charlotte-Paige Rolle,¹ José R. Arribas,² Roberto Ortiz,³ Jessica Matthews,⁴ Choy Man,⁴ Richard Grove,⁵ Cynthia Donovan,⁴ Brian Wynne,⁴ Michelle Kisare,⁶ Bryn Jones,⁷ Irem Yağimli^{8*}

¹Orlando İmmünoloji Merkezi, Orlando, FL, ABD; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, İspanya; ³Bliss Sağlık Bakım Hizmetleri, Orlando, FL, ABD; ⁴ViiV Sağlık Bakımı, Durham, NC, ABD; ⁵GSK, Brentford, BK; ⁶GSK, Nairobi, Kenya; ⁷ViiV Sağlık Bakımı, Brentford, BK; ⁸GSK, İstanbul, Türkiye

*Yazarlar adına sunumu yapan.

Çıkar Çatışması Beyanı

01.08.2022 tarihinden beri, tam zamanlı olarak *GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.*'de çalışmaktayım.

Dr. İrem YAĞIMLI

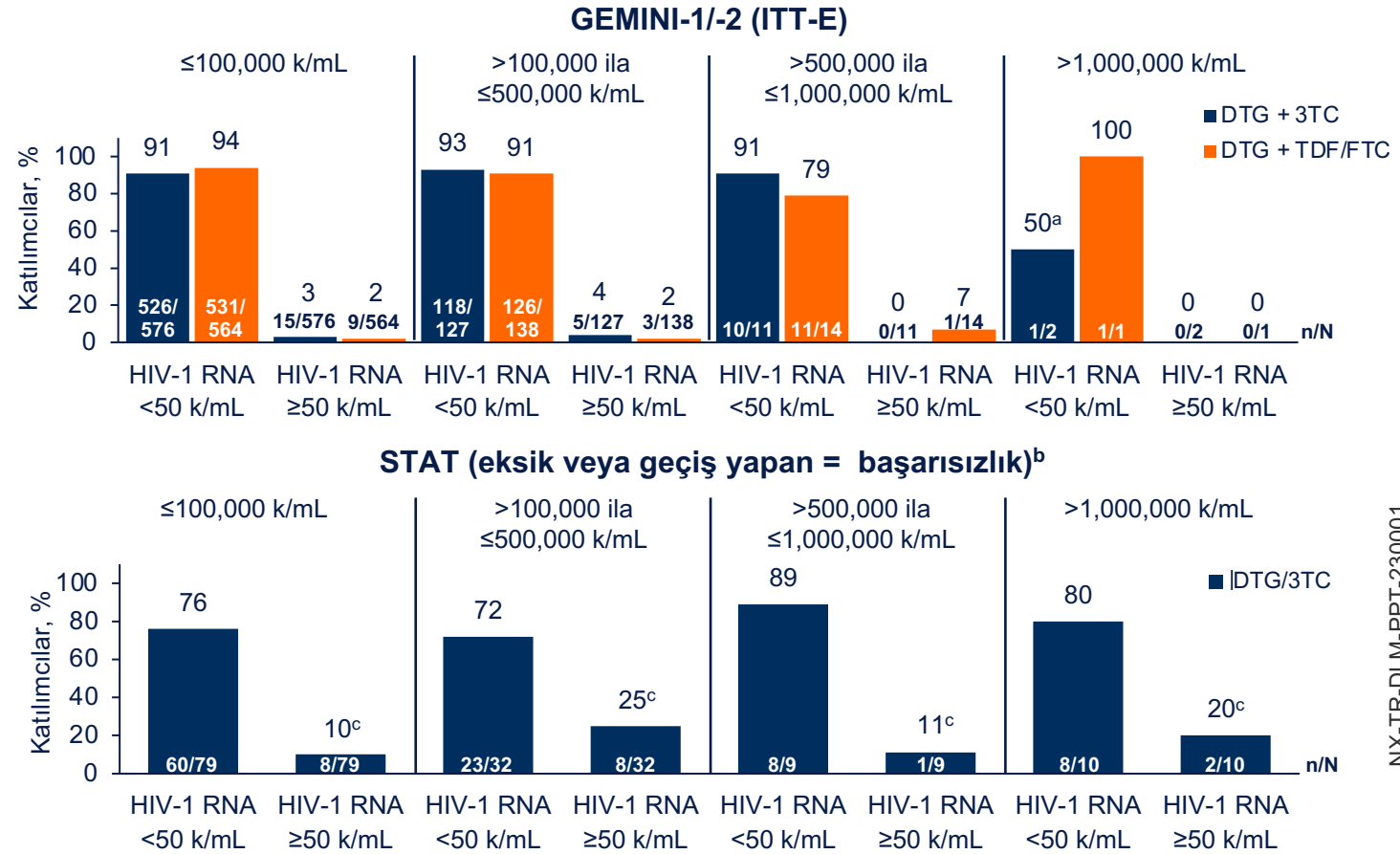
Giriş ve Yöntemler

- Randomize kontrollü çalışmalarda HIV-1 ve yüksek viral yükü (VY; $\geq 500,000$ k/mL) olan tedavi naif erişkinlerde 3 ilaç rejimine karşı 2 ilaç rejiminin etkililiğine ilişkin veriler çok sınırlıdır.
- Faz 3 GEMINI-1 ve GEMINI-2 çalışmalarında, 48, 96 ve 144. haftalarda tedavi naif erişkinlerde virolojik yanıt (HIV-1 RNA < 50 k/mL) sağlanması bakımından DTG + TDF/FTC ile karşılaştırılan DTG + 3TC eş etkili bulunmuştur ve olumlu bir güvenlilik profili göstermiştir.¹⁻³
- Tek kollu STAT çalışmasında, test et ve tedavi et ortamında 48 hafta boyunca, tedavi naif erişkinlerde birinci basamak tedavi olarak DTG/3TC yüksek etkililik ve iyi bir güvenlilik profili göstermiştir.^{4,5}
 - STAT'ta katılımcılar, başlangıç laboratuvar sonuçları mevcut olmadan HIV-1 tanısından ≤ 14 gün sonra DTG/3TC'ye başlamışlardır ve başlangıç testine dayalı olarak ART'yi değiştirme ve çalışmada kalma potansiyeline sahip olmuşlardır.
- Burada GEMINI-1/-2 çalışmaları ve STAT çalışmasının VY $> 500,000$ k/mL olanlar dahil daha önce tedavi naif katılımcılarının, çalışma başlangıcı VY sınıflarına göre post-hoc 48 haftalık DTG/3TC tedavisinin etkililik ve güvenlilik bulgularını sunmaktayız.

1. Cahn et al. *Lancet*. 2019;393:143-155. 2. Cahn et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:310-318. 3. Cahn et al. *AIDS*. 2022;36:39-48. 4. Rolle et al. *AIDS*. 2021;35:1957-1965. 5. Rolle et al. IAS 2021; Virtual. Poster PEB182.

Başlangıç Viral Yüküne Göre 48. Haftada Anlık Virolojik Sonuçlar: GEMINI-1/-2 ve STAT

- Yüksek veya çok yüksek çalışma başlangıç VY düzeyi olan katılımcılar dahil HIV-1 RNA <50 k/mL olan katılımcıların oranı tüm çalışmalarda çok yüksekti.
- Çalışma başlangıcı VY >500,000 k/mL olan çok az katılımcıda HIV-1 RNA ≥50 k/mL idi (GEMINI-1/-2, n=1, DTG + TDF/FTC grubu; STAT, n=3)
- STAT'da, virolojik başarısızlık nedenleri; çalışmadan ayrılma (örn, olurun geri çekilmesi, takip sırasında kayıp; n=6) ve ART modifikasyonları (n=10) gibi non-virolojik sebeplerden oluşmuştur.
- 48. haftada, yüksek veya çok yüksek başlangıç VY bulunan 1 katılımcı dahil (STAT'da >1,000,000 k/mL) GEMINI-1/-2 (DTG + 3TC, n=6; DTG + TDF/FTC, n=4) ve STAT (n=2) çalışmalarının doğrulanmış virolojik başarısızlık bulunan tüm katılımcılarında tedaviyle ortaya çıkan HIV direnci saptanmamıştır.



^aDiğer katılımcı çalışmadan doktor kararı ile çekilmiştir ve 48. haftaya ait virolojik verisi yoktur. ^bHIV-1 RNA <50 k/mL: HIV-1 RNA <50 k/mL olan ve hala DTG/3TC tedavisi göre tüm katılımcılar. HIV-1 RNA ≥50 k/mL: HIV-1 RNA ≥50 k/mL olan, modifiye ART tedavisi gören veya çalışmayı erken bırakan ve HIV-1 RNA ≥50 k/mL olan tüm katılımcıları. ^c 48. haftada supresyon olmamasını çalışmanın bırakılması (örn., olurun geri çekilmesi, takip sırasında kayıp; n=6) ve ART modifikasyonları (n=10) yönetmiştir; 3 katılımcıda pencere veriler vardır ve HIV-1 RNA ≥50 k/mL'dir (tümü >100,000 ila ≤500,000 k/mL VY sınıflarında)

48. Haftada Başlangıç Viral Yüküne Göre Çalışma Başlangıcından sonraki CD4+ Hücre Sayısı Değişikliği: GEMINI-1/-2 ve STAT

	≤100,000 k/mL		>100,000 ila ≤500,000 k/mL		>500,000 ila ≤1,000,000 k/mL		>1,000,000 k/mL	
GEMINI-1/-2 CD4+ hücre sayısı, hücre/mm ³	DTG + 3TC (N=576)	DTG + TDF/FTC (N=564)	DTG + 3TC (N=127)	DTG + TDF/FTC (N=138)	DTG + 3TC (N=11)	DTG + TDF/FTC (N=14)	DTG + 3TC (N=2)	DTG + TDF/FTC (N=1)
Çalışma başlangıcı, ortalama (SS)	488.0 (219.6)	484.8 (213.7)	364.2 (186.2)	387.4 (185.2)	289.2 (98.7)	276.1 (166.6)	142.0 (169.7)	27 (NC)
Çalışma başlangıcına göre değişiklik, ortalama (SS) [n]	218.0 (178.5) [530]	210.9 (195.0) [535]	247.2 (144.0) [120]	237.3 (173.2) [126]	242.0 (92.9) [10]	278.3 (143.9) [12]	NR [n=1]	NR [n=1]
	≤100,000 k/mL		>100,000 ila ≤500,000 k/mL		>500,000 ila ≤1,000,000 k/mL		>1,000,000 k/mL	
STAT CD4+ hücre sayısı, hücre/mm ³	DTG/3TC (N=79)		DTG/3TC (N=32)		DTG/3TC (N=9)		DTG/3TC (N=10)	
Çalışma başlangıcı, ortalama (SS)	505.3 (302.6)		266.3 (169.9)		105.3 (102.2)		388.9 (221.9)	
Çalışma başlangıcına göre değişiklik, ortalama (SS) [n]	239.4 (219.9) [60]		260.5 (153.9) [26]		290.4 (183.8) [8]		539.5 (333.2) [8]	

. NC, hesaplanamaz; NR, bildirilmedi, SS, Standard Sapma

- GEMINI-1/-2'de çalışma başlangıcına göre 48. haftada CD4+ hücre sayısındaki ortalama artış başlangıç VY sınıflarına göre genellikle benzer olmuştur (DTG + 3TC aralık, 218.0-247.2 hücre/mm³; DTG + TDF/FTC aralık, 210.9-278.3 hücre/mm³) ve STAT (aralık, 239.4-539.5 hücre/mm³)

Çalışma Başlangıcı Viral Yüküne Göre İO Özeti: GEMINI-1/-2 ve STAT Güvenlilik Popülasyonları

- Çalışma başlangıcı VY >100,000 k/mL'ye karşı ≤100,000 olanlarda ilaçla ilişkili İO insidansı benzer olmuştur
- GEMINI-1/-2'de çalışma başlangıcı VY >500,000 k/mL olan katılımcıların çok azı ilaçla ilişkili İO bildirmiştir (DTG + 3TC, n=3; DTG + TDF/FTC, n=2) ve STAT (n=4)
- İlaçla ilişki İO'ların çoğu tüm çalışmalarda derece 1 veya 2 olmuştur

	≤100,000 k/mL		>100,000 ila ≤500,000 k/mL		>500,000 ila ≤1,000,000 k/mL		>1,000,000 k/mL	
	DTG + 3TC (N=576)	DTG + TDF/FTC (N=564)	DTG + 3TC (N=127)	DTG + TDF/FTC (N=138)	DTG + 3TC (N=11)	DTG + TDF/FTC (N=14)	DTG + 3TC (N=2)	DTG + TDF/FTC (N=1)
GEMINI-1/-2, n (%)								
Her türlü İO	495 (86)	490 (87)	108 (85)	120 (87)	9 (82)	14 (100)	1 (50)	1 (100)
Çalışmanın bırakılmasına neden olan İO	24 (4)	25 (4)	7 (6)	6 (4)	0	0	0	0
Derece 2-5 İO'lar	419 (73)	424 (75)	97 (76)	102 (74)	9 (82)	9 (64)	1 (50)	1 (100)
İlaçla ilişkili İO'lar	114 (20)	153 (27)	29 (23)	37 (27)	3 (27)	2 (14)	0	0
Her türlü ciddi İO	58 (10)	60 (11)	17 (13)	21 (15)	1 (9)	3 (21)	0	1 (100)
Her türlü ölümcül CİO	3 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
	≤100,000 k/mL		>100,000 ila ≤500,000 k/mL		>500,000 ila ≤1,000,000 k/mL		>1,000,000 k/mL	
	DTG/3TC (N=79)	DTG/3TC (N=32)	DTG/3TC (N=9)	DTG/3TC (N=10)				
STAT, n (%)								
Her türlü İO	61 (77)	23 (72)	8 (89)	9 (90)				
Çalışmanın bırakılmasına neden olan İO	0	0	0	1 (10)				
Derece 2-5 İO'lar	35 (44)	18 (56)	6 (67)	6 (60)				
İlaçla ilişkili İO'lar	6 (8)	0	2 (22)	2 (20)				
Her türlü ciddi İO	1 (1) ^a	0	1 (11) ^a	1 (10) ^a				
Her türlü ölümcül CİO	0	0	0	0				

^aAraştırmacı tarafından çalışma ilacı ile ilişkili kabul edilmeyen.

Sonuçlar

- GEMINI-1/-2 ve STAT çalışmalarında 48 hafta boyunca DTG/3TC, 2 ilaçlı rejimlerle mevcut etkililik verilerinin sınırlı olduğu bir popülasyon olan yüksek ve çok yüksek başlangıç viral yükü olan katılımcıları da içeren tüm başlangıç VY kategorilerinde yüksek etkililik ve olumlu bir güvenilirlik profili sergilemiştir.
- Benzer şekilde, GEMINI-1/-2 çalışmalarında, yüksek viral yüke sahip daha tedavi naif erişkinlerde 2 ilaçlı DTG/3TC rejimi ile 3 ilaçlı rejim arasında yüksek etkililik gösterilmiştir.
- Bu veriler, yüksek ve çok yüksek başlangıç viral yükü olan kişiler de dahil olmak üzere, DTG/3TC'nin birinci basamak rejim olarak ve tedavi naif yetişkinlerde test et ve tedavi et ortamında etkililiğini ve güvenilirliğini desteklemektedir.

Teşekkürler

- Bu çalışmalar ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir.
- Bu sunuma ilişkin editörlük ve grafik tasarımla ilişkili yardımlar MedThink SciCom yazarları yönlendirmesi ile yapılmış ve ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir.
- Bu özette yer alan veriler daha önce tam olarak HIV Drug Therapy Glasgow; 23-26 Ekim 2022; Hibrit ve Glasgow, İskoçya; Poster P056'da sunulmuştur.

Sunumu yapan yazar: İrem Yagimli; irem.x.yagimli@gsk.com