

CARISEL Çalışmasının Etkililik ve Güvenlilik Alt Grup Analizi

Jade Ghosn,^{1,2} Laurent Hocqueloux,³ María José Crusells-Canales,⁴ Leila Belkhir,⁵ Celia Jonsson-Oldenbüttel,^{6,7} Thomas Lutz,⁸ Marc van der Valk,⁹ Berend J. van Welzen,¹⁰ Kai Hove,¹¹ Mounir Ait-Khaled,¹¹ Rebecca DeMoor,¹² Gilda Bontempo,¹³ Christine L. Latham,¹³ Cassidy A. Gutner,¹³ Supriya Iyer,¹⁴ Martin Gill,¹⁵ Ronald D'Amico,¹³ Jean van Wyk,¹¹ Maggie Czarnogorski,¹³ İrem İnce^{16*}

¹Université de Paris, INSERM UMR 1137 IAME, Paris, Fransa; ²Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Bichat–Claude Bernard, Paris, Fransa; ³Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU d'Orléans, Orléans, Fransa; ⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, İspanya; ⁵AIDS Reference Center, Department of Internal Medicine, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belçika; ⁶MUC Research GmbH, Münih, Almanya; ⁷MVZ München am Goetheplatz, Münih, Almanya; ⁸Infektiologikum, Frankfurt, Almanya; ⁹Amsterdam UMC, Department of Infectious Diseases, Institute for Infection and Immunity, University of Amsterdam, Amsterdam, Hollanda; ¹⁰Department of Infectious Diseases, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Hollanda; ¹¹ViiV Healthcare, Brentford, UK; ¹²GSK, Collegeville, PA, ABD; ¹³ViiV Healthcare, Durham, NC, ABD; ¹⁴GSK, Bangalore, Hindistan; ¹⁵GSK, Brentford, UK; ¹⁶GSK, İstanbul, Türkiye

* Yazarlar adına sunum yapanlar.

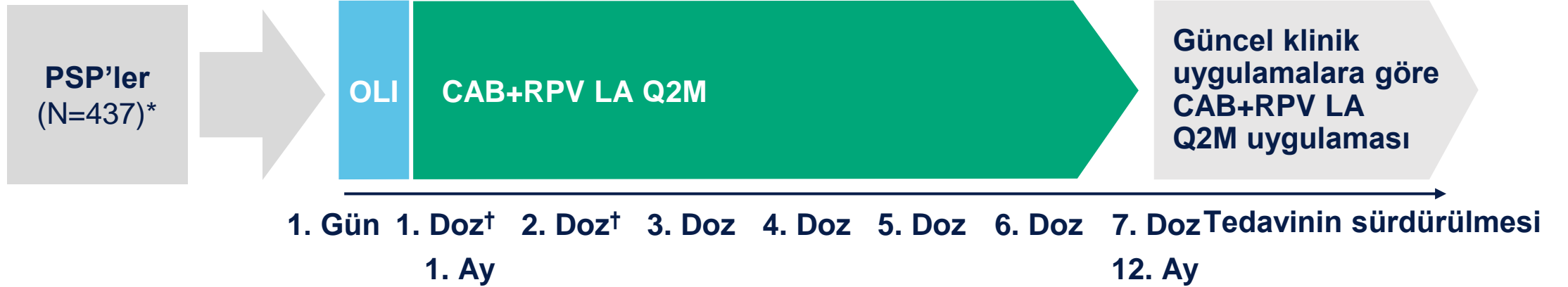
Çıkar Çatışması Beyanı

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

Dr. İrem İnce

Giriş

- Avrupa Lokasyonlarında CAB ve RPV Uygulama Çalışması (CARISEL; NCT04399551), beş Avrupa ülkesinde günlük oral tedaviden Q2M doz uygulamasında CAB+RPV LA'ya geçen katılımcıların değerlendirildiği Faz 3b, çok merkezli, açık etiketli, hibrit tip III uygulama-etkinlik çalışmasıdır
- Q2M uygulanan CAB+RPV LA, virolojik olarak baskılanmış PWH için endike olan tek tam LA idame rejimidir^{1,2}
- Bu post hoc analiz, 12 ay boyunca kritik alt gruplara (doğumdaki cinsiyet, yaş ve ırk) göre etkililik ve güvenlilik bulgularını özetlemektedir



ART, antiretroviral tedavi; CAB, kabotegravir; CVF, doğrulanmış virolojik başarısızlık; LA, uzun etkili; OLI, oral başlangıç; PSP, hasta çalışma katılımcısı; Q2M, 2 ayda bir; RPV, rilpivirin.

* 437 PSP kaydedilmiş ve 430'u CAB+RPV LA almıştır. PSP'ler ≥ 18 yaşındadır, taramadan önceki ≥ 6 ay boyunca oldukça aktif bir ART rejimi almaktadır, taramadan önceki 12 ay içinde ve tarama sırasında iki kez plazma HIV-1 RNA değeri < 50 kopya/mL'dir ve daha önce CVF yoktur. † 1. Doz 1. Ayda, 2. Doz 2. Ayda ve sonrasında kalan dozlar 2 ayda bir alınmıştır.

1. Gandhi et al. *JAMA*. 2023;329:63-84. 2. Vocabria [product information]. Parma, Italy: GSK; 2024.

Yöntemler

- CARISEL çalışması, Belçika, Fransa, Almanya, İspanya ve Hollanda'dan virolojik olarak baskılanmış PWH'yi 2 ayda bir uygulanan CAB+RPV LA dozunu almak üzere kaydetmiştir.
- Daha önce CAB+RPV LA uygulama deneyimi olmayan klinikler tercihli olarak çalışmaya katılım için seçilmiştir
- Bu post hoc analizde, CARISEL'de CAB+RPV LA alan katılımcılardan elde edilen veriler doğumdaki cinsiyet, yaş ve ırka göre sınıflandırılmış ve tanımlayıcı olarak özetlenmiştir

12. Ayda değerlendirilen sonlanım noktaları

- Plazma HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL ve < 50 kopya/mL olan katılımcıların oranı (FDA Snapshot algoritması)
- Doğrulanmış virolojik başarısızlık insidansı (iki ardışık HIV-1 RNA ≥ 200 kopya/mL)
- Güvenlilik ve tolere edilebilirlik

Başlangıç Özellikleri

- Toplamda 430 katılımcı CAB+RPV LA Q2M almıştır; %25'i kadındır (doğumdaki cinsiyet), %30'u ≥50 yaşındadır ve %18'i siyahi olarak tanımlanmıştır
 - İlave yedi katılımcı kaydedilmiş ancak çalışma tedavisini almadan önce geri çekilmiştir*
- Asya ve Diğer ırklar alt gruplarında çok az katılımcı vardır (her biri n=9)

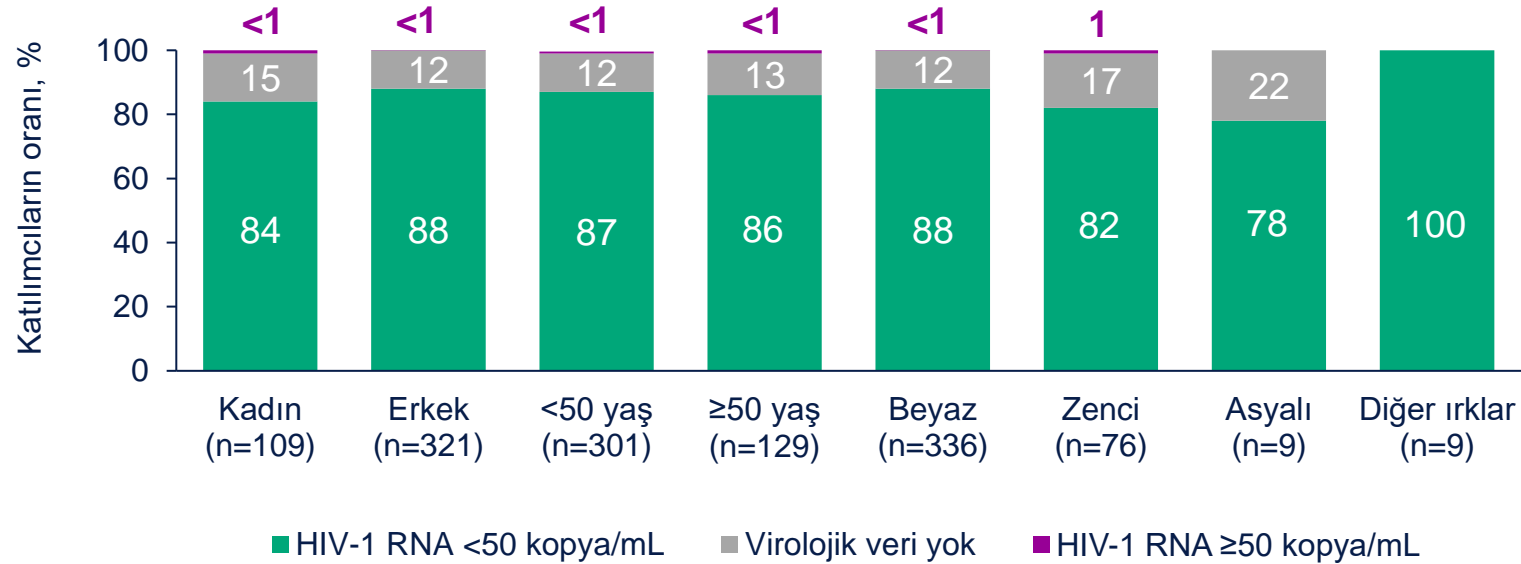
Parametre	CAB+RPV LA Q2M (n=430)
Yaş, medyan (IQR), yıl	44.0 (37-51)
≥50 yaş, n (%)	129 (30)
Doğumdaki cinsiyet, n (%)	
Kadın	109 (25)
Erkek	321 (75)
İrk, n (%)	
Beyaz	336 (78)
Siyahi/Afrika kökenli	76 (18)
Asyalı	9 (2)
Diğer ırklar†	9 (2)
BKİ, medyan (IQR), kg/m ²	25 (23-28)
≥30 kg/m ² , n (%)	56 (13)
Önceki ART'lerin süresi, medyan (aralık), ay	95.5 (10-368)

ART, antiretroviral tedavi; BKİ, beden kitle indeksi; CAB, kabotegravir; IQR, çeyrekler arası aralık; LA, uzun etkili; Q2M, 2 ayda bir; RPV, rilpivirin.

*Bunlardan ikisi protokol sapması (uygunluk kriterlerinin karşılanmaması) nedeniyle geri çekilmiş, kalan beş katılımcı ise olurlarını geri çekmiştir. †Diğer ırklar: Amerikan Yerlisi veya Alaska Yerlisi, n=7; karma ırk, n=2.

Virolojik Yanıt Alt Gruplar Arasında Benzerdir

- 12. Ayda, CAB+RPV LA ile virolojik baskılama oranları alt gruplar arasında %78-100 arasında değişirken, yanıtızsızlık oranları %0-1 arasında değişmiştir



Snapshot Sonuçları Alt Gruplar Arasında Benzerdir

- Snapshot sonuçları 12. Ayda alt gruplar arasında benzerdir
 - Katılımcıların %0-22'sinde virolojik veri yoktur

Parametre, n (%)	Doğumdaki cinsiyet		Yaş (yıl)		Irk			
	Kadın (n=109)	Erkek (n=321)	<50 (n=301)	≥50 (n=129)	Beyaz (n=336)	Siyahi (n=76)	Asyalı (n=9)	Diğer ırklar (n=9)
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	92 (84)	281 (88)	262 (87)	111 (86)	295 (88)	62 (82)	7 (78)	9 (100)
HIV-1 RNA ≥50 kopya/mL	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	0
Virolojik veri yok	16 (15)	38 (12)	37 (12)	17 (13)	39 (12)	13 (17)	2 (22)	0
AE veya ölüm nedeniyle bırakmış	10 (9)	30 (9)	24 (8)	16 (12)	32 (10)	7 (9)	2 (22)	0
Diğer nedenlerle bırakmış	3 (3)	4 (1)	6 (2)	1 (<1)	5 (1)	2 (3)	0	0
Çalışmada ancak pencerede veri eksik	3 (3)	4 (1)	7 (2)	0	3 (<1)	4 (5)	0	0

AE, advers olay.

CVF ve SVF'li* Katılımcılar

- Genel olarak, 1/430 (%0.23) katılımcıda bırakmada (10. Ay) 1861 kopya/mL viral yük ile CVF görülmüştür
- İlave bir katılımcı, 4. Ayda ve yine 6. Aydaki geri çekilme öncesi son vizitte olmak üzere iki kez SVF kriterini (tek HIV-1 RNA \geq 200 kopya/mL) karşılamıştır

CVF'li katılımcı†							
Doğumdaki cinsiyet, ırk, başlangıç BKİ (kg/m ²), ülke	Başlangıçta ki HIV-1 alt tipi	SVF/CVF'deki viral yük (kopya/mL)	Başlangıçta gözlenen RPV RAM'lar	Başlangıçta gözlenen INI RAM'lar	Başarısızlıkta gözlenen RPV RAM'lar‡	Başarısızlıkta gözlenen INI RAM'lar‡	RPV/CAB'ye fenotipik direnç (kat değişim)§
Kadın, Beyaz, 29, Almanya	G	214/1861	E138A	Yok	E138A + M230L	None	22.0/0.9
SVF'li katılımcı¶							
Erkek, Beyaz, 30, İspanya	B	585/NA	Yok	Yok	E138K	N155N/S¶	6.1/1.3

ART, antiretroviral tedavi; BKİ, beden kitle indeksi; CAB, kabotegravir; CVF, doğrulanmış virolojik başarısızlık; INI, integras inhibitörü; NA, geçerli değil; PK, farmakokinetik; RAM, dirençle ilişkili mutasyon; RPV, rilpivirin; SVF, şüphe edilen virolojik başarısızlık.

* Daha önce IAS 2022'de sunulan veriler, poster EPLBBO5. † CVF zamanında (önceki enjeksiyondan 6 hafta sonra), CAB ve RPV plazma konsantrasyonları sırasıyla 1.5 µg/mL ve 78.5 ng/mL'dir. Bırakmanın ardından katılımcı darunavir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid tedavisine geçmiştir. ‡CVF veya SVF. § CVF ve SVF virüsü CAB, dolutegravir ve biktogravire duyarlıdır. ¶Katılımcı 4. Ayda SVF kriterini (HIV-1 RNA 585 kopya/mL) karşılamış ancak 4. Ayda tekrar testinde bu kriter doğrulanmamıştır. Katılımcı 4. Ayda yapılan ikinci bir tekrar testinin ardından SVF kriterini karşılamış (direnç testi sırasında HIV-1 RNA 386 kopya/mL) ve sorumlu araştırmacının takdirine bağlı olarak çalışmadan çekilmiş ve ART'yi darunavir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamide değiştirmiştir. Bu katılımcı için hiçbir PK verisi mevcut değildir. ¶N155S, raltegravir ve elvitegravir duyarlılığını N155H'den daha az azaltan son derece nadir, polimorfik olmayan bir mutasyondur.¹

1. Stanford University. Available from: <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/>. Accessed September 2023.

Güvenlilik ve ISR Profilleri Alt Gruplar Arasında Benzerdir

- Güvenlilik ve ISR profilleri alt gruplar arasında benzerdir
 - Çoğu ISR'nin şiddeti Derece 1 veya 2 (%98-100), medyan süresi 3-4 gündür ve alt gruplarda enjeksiyonla ilişkili nedenlerden dolayı çok az katılımcı tedaviyi bırakmıştır (%0-9)
- Hiçbir alt grupta ölümcül AE meydana gelmemiştir

Parametre, n (%)	Doğumdaki cinsiyet		Yaş (yıl)		Irk			
	Kadın (n=109)	Erkek (n=321)	<50 (n=301)	≥50 (n=129)	Beyaz (n=336)	Zenci (n=76)	Asyalı (n=9)	Diğer ırklar (n=9)
Enjeksiyon alan katılımcılar, n (%)	107 (98)	316 (98)	294 (98)	129 (100)	332 (99)	75 (99)	7 (78)	9 (100)
Enjeksiyon sayısı, n	1514	4330	4090	1754	4590	1024	94	136
ISR olayları, n*	505	1353	1412	446	1453	337	19	49
Ağrı, n (enjeksiyon %'si)	395 (26)	1138 (26)	1148 (28)	385 (22)	1210 (26)	275 (27)	18 (19)	30 (22)
Endürasyon, n (enjeksiyon %'si)	38 (3)	36 (<1)	59 (1)	15 (<1)	50 (1)	19 (2)	0	5 (4)
Rahatsızlık, n (enjeksiyon %'si)	12 (<1)	82 (2)	77 (2)	17 (1)	85 (2)	1 (<1)	1 (1)	7 (5)
Nodül, n (enjeksiyon %'si)	28 (2)	29 (<1)	46 (1)	11 (<1)	33 (<1)	21 (2)	0	3 (2)
Şişlik, n (enjeksiyon %'si)	7 (<1)	30 (<1)	30 (<1)	7 (<1)	25 (<1)	10 (1)	0	2 (1)
Derece 3, n (ISR olaylarının %'si)†	8 (2)	22 (2)	19 (1)	11 (2)	22 (2)	8 (2)	0	0
Medyan süre (IQR), gün	3 (2-7)	3 (2-5)	3 (2-6)	3 (2-5)	3 (2-5)	4 (3-7)	3 (2-4)	3 (2-4)
ISR'ler nedeniyle katılımcının çekilmesi, n (enjeksiyon %'si)‡	7 (7)	18 (6)	13 (4)	12 (9)	19 (6)	6 (8)	0	0

AE, advers olay; IQR, çeyrekler arası aralık; ISR, enjeksiyon yeri reaksiyonu.

* Tek bir enjeksiyon birden fazla ISR ile sonuçlanabilir. En yaygın beş genel ISR listelenmiştir. † Derece 4 veya Derece 5 ISR yoktur. ‡Ayrıca enjeksiyon intoleransını gerekçe göstererek çalışmadan çekilen ilave bir katılımcıyı da içermektedir.

Sonuçlar

- CAB+RPV LA Q2M, doğumdaki cinsiyet, yaş ve ırktan bağımsız olarak Avrupa'daki çeşitli PWH popülasyonlarında virolojik baskılamamanın sürdürülmesinde etkilidir
- CVF seyrek görülmüş, 10. Ayda 1 katılımcı (%0.23) kriteri karşılamıştır
 - İlave bir katılımcı 4. Ayda ve 6. Aydaki çekilme öncesinde SVF kriterini karşılamıştır
- Alt gruplarda, CAB+RPV LA Q2M iyi tolere edilmiş, çoğu ISR hafif ila orta şiddette, kısa süreli (medyan, 3-4 gün) olmuş ve nadiren çekilmeye yol açmıştır

Teşekkür

- CARISEL çalışması ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir
- Yazarlar, tüm hasta katılımcılar ve aileleri ile Belçika, Fransa, Almanya, Hollanda ve İspanya'daki CARISEL klinik araştırmacıları ve çalışanları da dahil olmak üzere CARISEL çalışmasına katkıda bulunan herkese teşekkür eder
- Bu sunum için editöryal yardım ve grafik tasarım desteği, yazarların yönlendirmesi altında MedThink SciCom tarafından sağlanmış ve ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir.
- Bu sunumda yer alan verilerin tamamı daha önce 19. Avrupa AIDS Konferansı'nda sunulmuştur; 18-21 Ekim 2023; Varşova, Polonya; Poster eP.A.100

Sunumu yapan yazar: İrem İnce; irem.x.ince@gsk.com