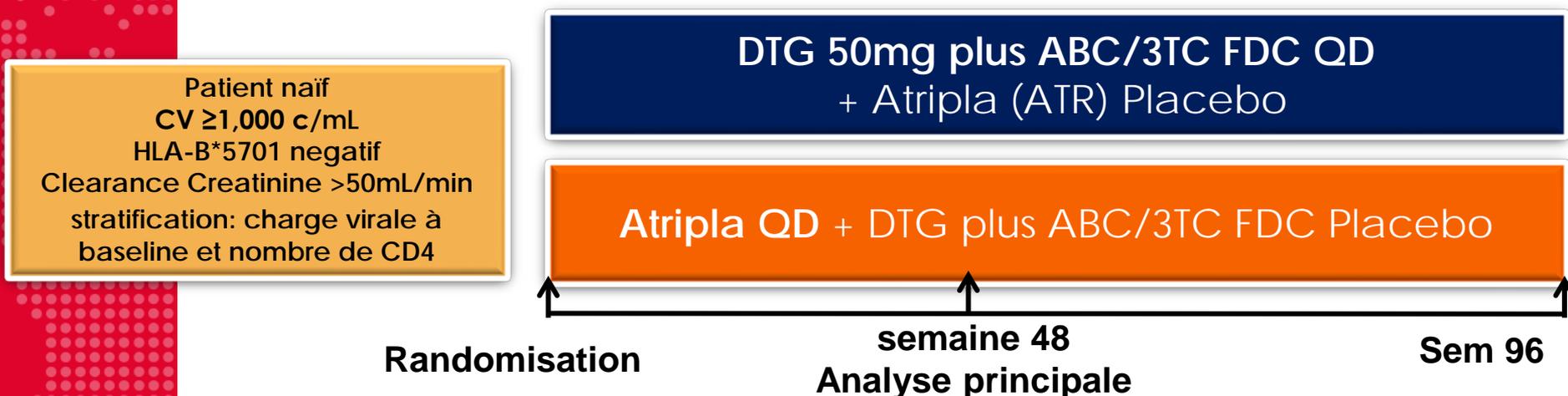


**Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) +
Abacavir/Lamivudine une fois par jour
est statistiquement supérieur à
Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz:
Résultats de l'étude SINGLE à 48 semaines**

**Laurent Hocqueloux¹, M-A. Khuong², F. Ajana³
Y. Yazdanpanah⁴, R. Cuffe⁵, J. Goodrich⁵**

**¹ Orléans – La Source; ² St Denis, ³ Tourcoing,
⁴ Paris Bichat, ⁵ ViiV Healthcare**

Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + Abacavir/Lamivudine une fois par jour est statistiquement supérieur à Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz: Résultats de l'étude SINGLE à 48 semaines



Evaluation principale:

Proportion de patients avec une charge virale <50 c/mL à la semaine 48 en analyse FDA Snapshot (ITT-E)

Limite inférieure de non-infériorité définie à -10% avec tests pour supériorité pré-spécifiés dans le protocole

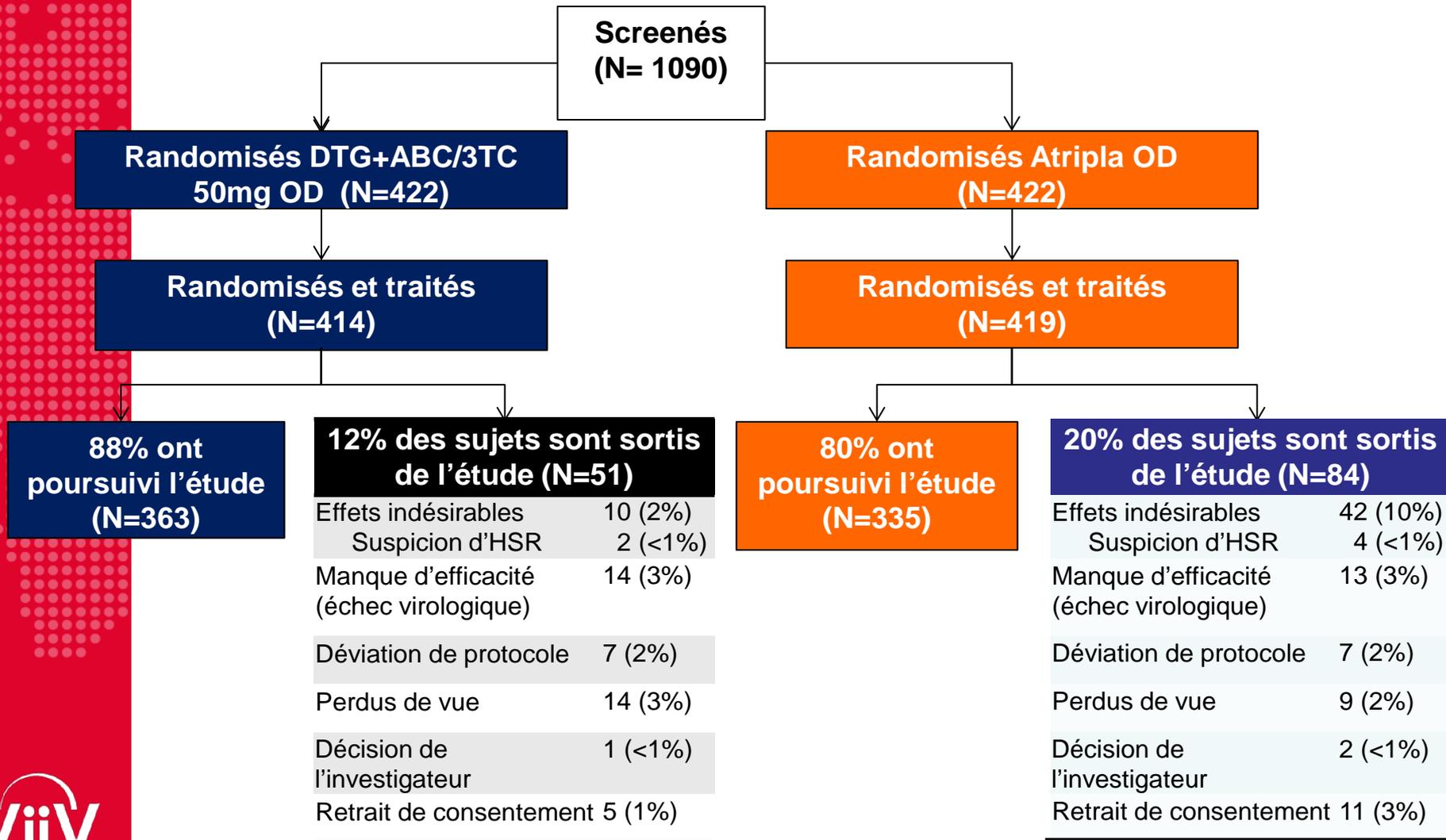
Evaluation secondaire:

Tolérance, sécurité long terme, immunologie, résistance virale

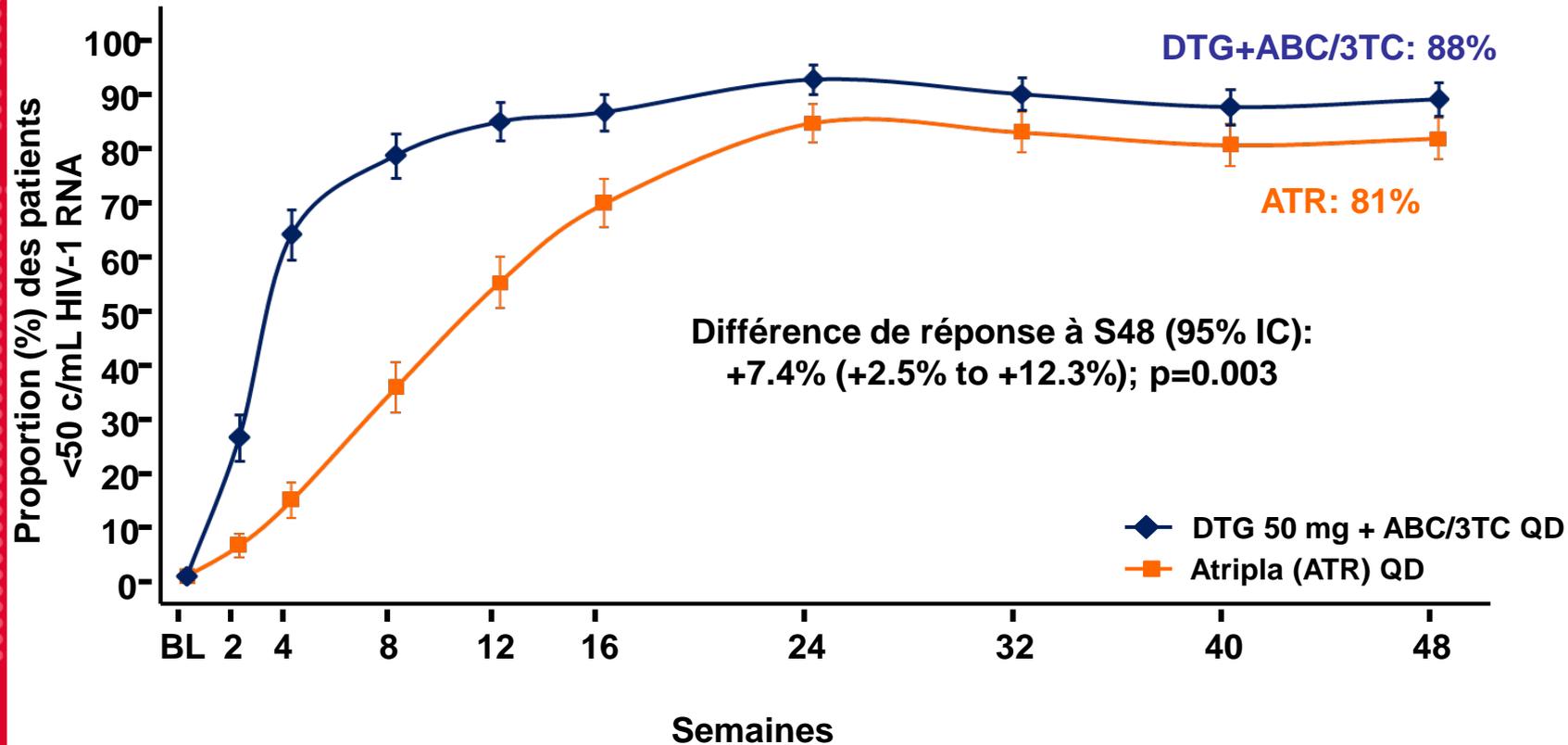
Caractéristiques à baseline

	DTG 50mg+ABC/3TC QD (N=414)	Atripla QD (N=419)	Total (N=833)
Age (Années), médiane	36	35	35
Femme(%)	16%	15%	16%
Origine Afro-Américaine ou Africaine	24%	24%	24%
classe C CDC(%)	4%	4%	4%
Charge virale (log10 c/mL), médiane	4.67	4.70	4.68
>100,000	32%	31%	32%
CD4+ (cellules/mm ³) médiane	335	339	338
<200	14%	14%	14%
200 to <350	39%	38%	39%
350 to <500	32%	31%	31%
≥500	15%	17%	16%

Répartition des patients



Proportion (95% IC) des patients <50 c/mL (FDA Snapshot) à S48



- DTG 50mg +ABC/3TC QD était statistiquement supérieur à Atripla à la semaine 48 (critère principal d'évaluation)
- Suppression virologique atteinte plus rapidement dans le bras DTG +ABC/3TC que celui avec ATRIPLA, (temps médian pour une CV <50c/mL de 28 jours (DTG +ABC/3TC) vs 84 jours (Atripla), P<0.0001)

Autres analyses d'efficacité

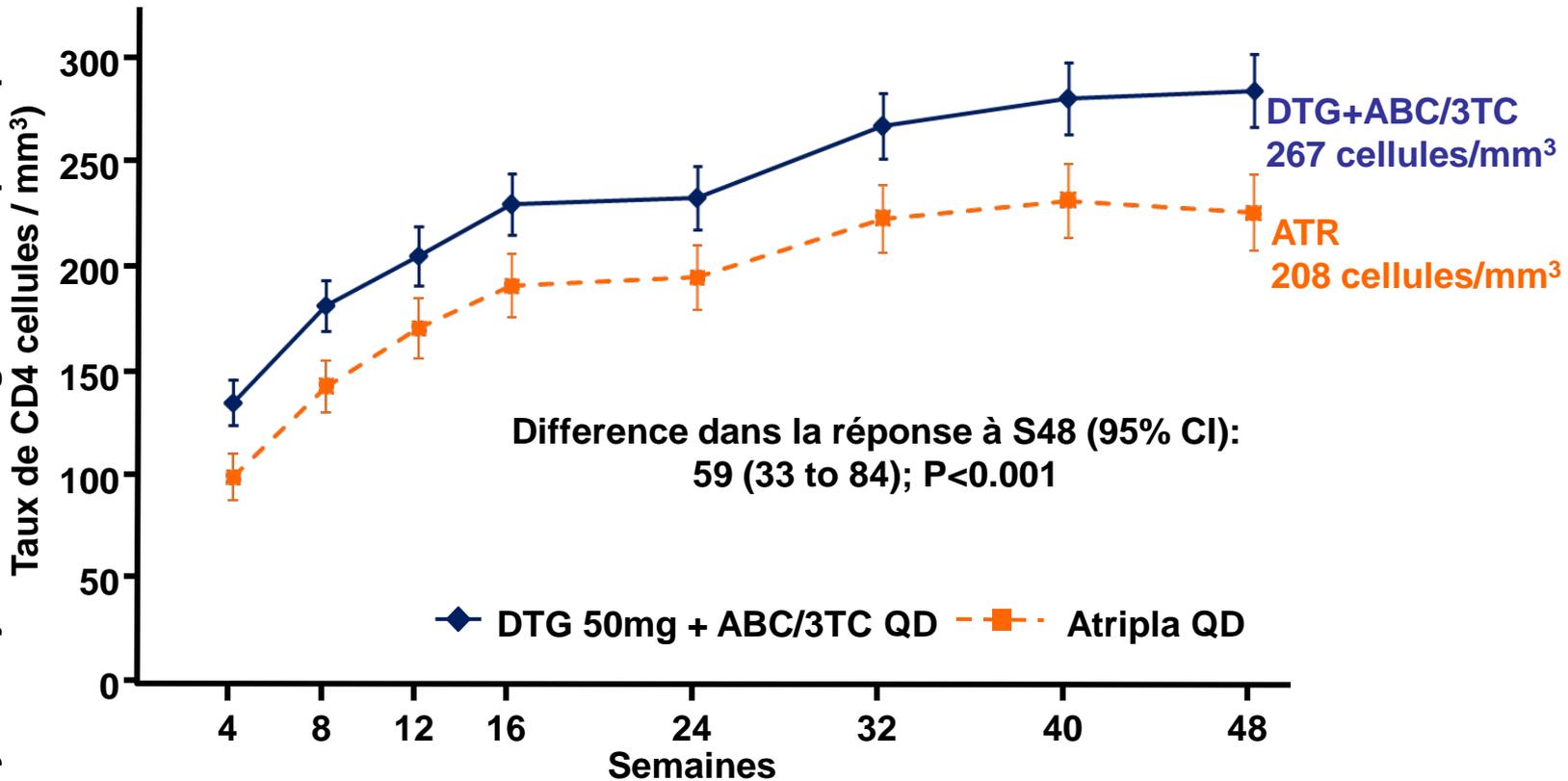
	DTG 50 mg +ABC/3TC QD (N=414)	Atripla QD (N=419)	Difference en proportion (95% CI) (DTG - Atripla)
Proportion de répondeurs			
Analyse Per Protocole (<50 c/mL; “snapshot”)	90%	81%	8.7 (3.9, 13.4)
Proportion sans échec à S48			
Arrêt relié au traitement = échec (TRDF)	94%	87%	7.7 (3.6, 11.7)
Arrêt relié à l'efficacité = échec (ERDF)	96%	96%	0.2 (-2.9, 3.3)

TRDF = échec virologique défini au protocole ou sortie due à un effet indésirable lié au produit, critère d'arrêt de sécurité ou manque d'efficacité.

ERDF = échec virologique défini au protocole ou sortie due à un manque d'efficacité.

Changement du taux de CD4 en valeur absolue depuis baseline

Moyenne ajustée de changement adapté depuis baseline



Echec virologique défini au protocole (EVDP)

	DTG 50 mg +ABC/3TC QD (N=414) (%)	Atripla QD (N=419) (%)
Patients avec EVDP	18 (4)	17 (4)
<u>CV à l'échec confirmé (c/ml)</u>		
50 to <400	16 (89)	14 (82)
400 to <1000	0	1 (6)
1000 to ≤100,000	2 (11)	1 (6)
>100,000	0	1 (6)

Tous les échecs virologiques ont bénéficié d'un test phénotypique ou génotypique à J1 et au moment de l'échec (y compris ceux avec une CV <400 c/mL)

Echec virologique défini au protocole (EVDP):

- 2 CV ≥50 c/mL à (ou après) S24

Un EVDP avant S48 entraînait la sortie de l'étude.

Données de résistance

	DTG 50mg +ABC/3TC QD (N=414)	Atripla QD (N=419)
Patients avec EVDP	18 (4%)	17 (4%)
Population avec test génotypique au moment de l'échec	11	9
Test génotypique sur la TI au moment de l'échec	9	9
<input type="checkbox"/> Mutations majeures émergentes au traitement par NRTI	0	1(K65R)
<input type="checkbox"/> Mutations majeures émergentes au traitement par NNRTI	0	4*
Test génotypique sur l'intégrase au moment de l'échec	7	7
<input type="checkbox"/> Mutations majeures émergentes au traitement par INI	0**	0

* K101E (n=1), K103N (n=1), G190A (n=1), K103N+G190A (n=1)

** E157Q/P : polymorphisme n'entraînant pas de changement dans la susceptibilité phénotypique aux INI.

Effets indésirables les plus fréquents (≥10% des patients dans au moins un bras de l'étude)

Effets indésirables	DTG 50 mg +ABC/3TC QD (N=414) (%)	Atripla QD (N=419) (%)
Tout évènement	369 (89)	387 (92)
Vertiges	37 (9)	148 (35)
Rêves anormaux	30 (7)	72 (17)
Insomnie	64 (15)	43 (10)
Migraines	55 (13)	56 (13)
Fatigue	54 (13)	50 (12)
Diarrhée	72 (17)	75 (18)
Nausées	59 (14)	57 (14)
Rhinopharyngite	62 (15)	60 (14)
Infection du tractus respiratoire supérieur	36 (9)	43 (10)
Rash	14 (3)	58 (14)

Effets indésirables neuro-psychiatriques d'intérêt (pré-définis)

	DTG 50mg +ABC/3TC QD (N=414) (%)	Atripla QD (N=419) (%)	Difference en Pourcentage (95% CI)	Fisher's Exact P-value
Tout évènement	169 (41)	260 (62)		
Troubles du système nerveux	91 (22)	196 (47)	-24.8 (-31.0, -18.6)	<0.001
Vertiges	37 (9)	148 (35)	-26.4 (-31.7, -21.0)	<0.001
Migraine	55 (13)	56 (13)	-0.1 (-4.7, 4.5)	1.000
Somnolence	9 (2)	23 (5)	-3.3 (-5.9, -0.7)	
Troubles psychiatriques	120 (29)	158 (38)	-8.7 (-15.1, -2.3)	0.008
Insomnie	64 (15)	43 (10)	5.2 (0.7, 9.7)	0.029
Rêves anormaux	30 (7)	72 (17)	-9.9 (-14.3, -5.5)	<0.001
Cauchemars	9 (2)	17 (4)	-1.9 (-4.2, 0.5)	
Troubles du sommeil	6 (1)	11 (3)	-1.2 (-3.1, 0.7)	
Dépression	23 (6)	26 (6)	-0.6 (-3.8, 2.5)	
Humeur dépressive	3 (<1)	7 (2)	-0.9 (-2.4, 0.5)	
Anxiété	14 (3)	27 (6)	-3.1 (-6.0, -0.1)	

Seuls les EI d'intérêt survenant chez au moins 2% des patients d'un groupe sont présentés.
La valeur p est calculée si plus de 10% des sujets d'un groupe présentent cet EI.

Effets indésirables particuliers

	DTG 50mg +ABC/3TC QD (N=414) (%)	Atripla QD (N=419) (%)
Patients avec des évènements entraînant la sortie d'étude	10 (2)	42 (10)*
Tout évènement sérieux relié au produit	1 (<1)**	8 (2)^
El fatals	0	2(<1)¥

*Atripla: les évènements rapportés les plus fréquents étaient SNC, gastrointestinaux et rash

**DTG+ABC/3TC : 1 cas d'hypersensibilité au produit

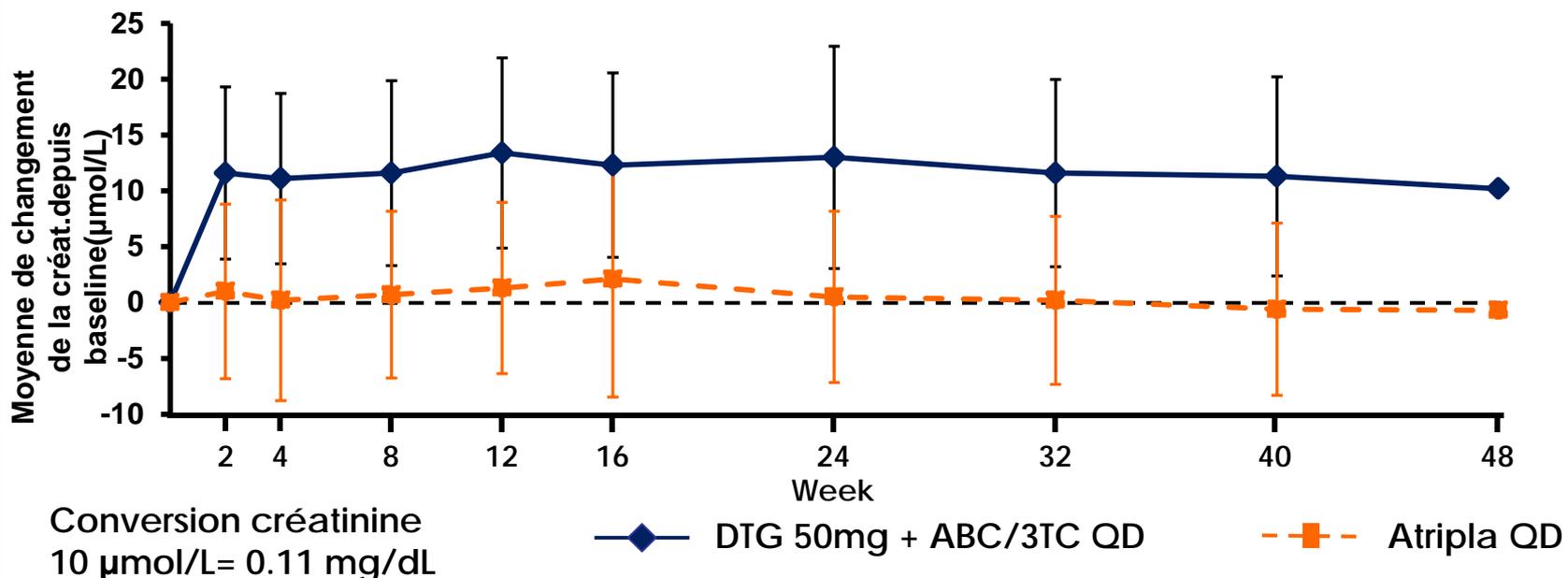
^ Atripla : 4 psychiatriques, 2 hypersensibilités au produit, 1 AVC, 1 insuffisance rénale

¥ décès : n=1 première cause de décès jugée non reliée au produit étudié mais compliquée d'une insuffisance rénale possiblement reliée à Atripla) ; n=1 non relié à Atripla (Pneumonie).

Evolution des paramètres biologiques hépatiques

Paramètres / Critères	DTG 50mg +ABC/3TC QD (N=414)	Atripla QD (N=419)
Tous grades	10 (2%)	39 (9%)
ALT ≥20xULN	0	0
ALT ≥ 5xULN	1 (<1%)	2 (<1%)
ALT ≥ 3xULN	5 (1%)	15 (4%)
Total Bili. >1.5xULN	3 (<1%)	2 (<1%)
Phos. Alc. >1.5xULN	1 (<1%)	19 (5%)
ALT et/ou AST >3xULN et bili. totale >1.5xULN	0	0

Tolérance rénale



Urine albumine/créatinine

Variation médiane (IQR) du rapport albumine/créatinine (mg/mmol) depuis baseline jusqu'à la semaine 48

DTG 50 mg+ABC/3TC QD

Atripla QD

0.00 (-0.30, 0.30)

+0.05 (-0.20, 0.30)

- Légère augmentation de la créatininémie due au blocage de la sécrétion de créatinine ¹
- Le DTG n'affecte pas le taux de la filtration glomérulaire (GFR)¹

Conclusions

- ✓ **La combinaison DTG 50mg+ABC/3TC est supérieure à ATRIPLA (analyse Snapshot, <50 c/mL) à S48**
 - ❑ 88% des patients sous DTG+ABC/3TC étaient virologiquement indétectables (<50 c/mL) vs 81% sous Atripla
 - ❑ La combinaison DTG 50mg+ABC/3TC était statistiquement supérieure à Atripla sur le changement du taux de CD4 entre baseline et S48

- ✓ **La sécurité et la tolérance de la combinaison DTG + ABC/3TC sont globalement supérieures à Atripla**
 - ❑ Moins de sorties d'étude dues à des EI.
 - ❑ Moins de rash et d'évènements sur le SNC
 - ❑ Moins d'élévations des marqueurs hépatiques

- ✓ **En cas d'échec virologique dans le bras DTG : aucune mutation majeure émergente aux traitements n'est détectée à S48 (ni sur la classe des INI ni sur la classe des NRTI).**

A la mémoire de James GOODRICH