

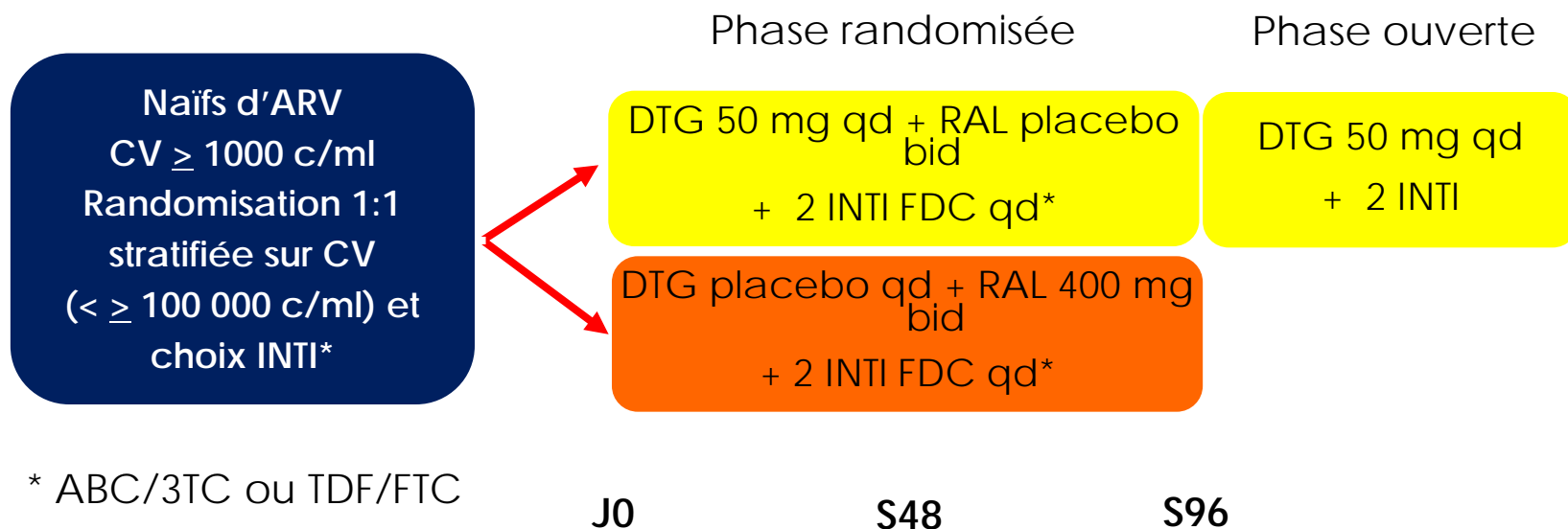
Dolutégravir versus Raltégravir chez des patients adultes naïfs infectés par le VIH 1

Résultats à 48 semaines de l'étude **SPRING 2**,
étude randomisée de non infériorité,
en double aveugle

F. Raffi, C. Katlama, P-M. Girard, G. Force, P. Philibert
Infectiologie Nantes, Paris Pitié Salpêtrière, Paris St Antoine,
Levallois Perret, Marseille A. Paré

Essai SPRING-2 : DTG vs RAL (+ 2 INTI) en traitement de 1^{ère} ligne : résultats à S48 (1)

Essai randomisé international de phase 3, double aveugle, double placebo

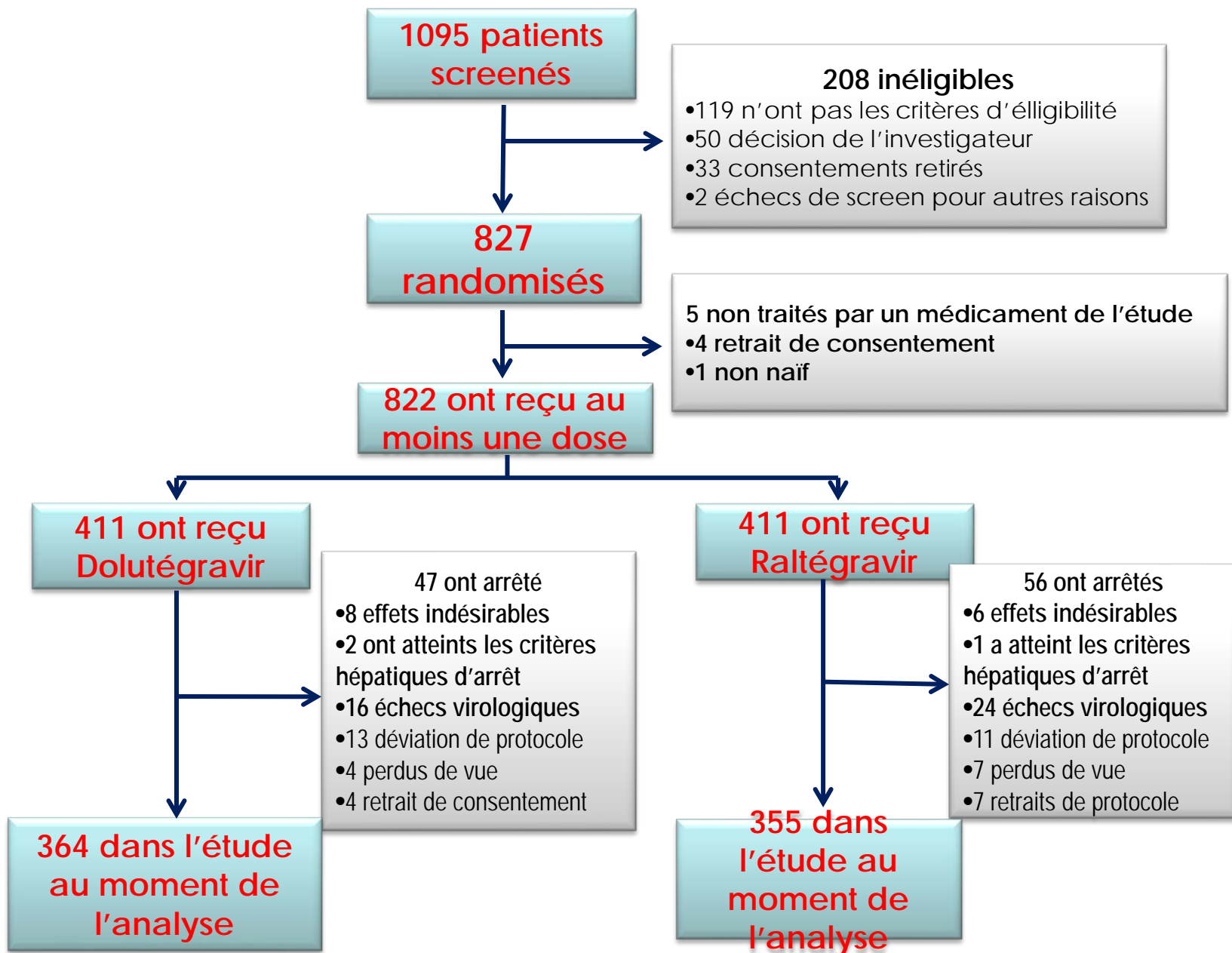


Critère principal : proportion de patients avec CV $<$ 50 c/ml à S48
(Analyse FDA snapshot, borne de non infériorité - 10 %)

Caractéristiques des patients à l'inclusion

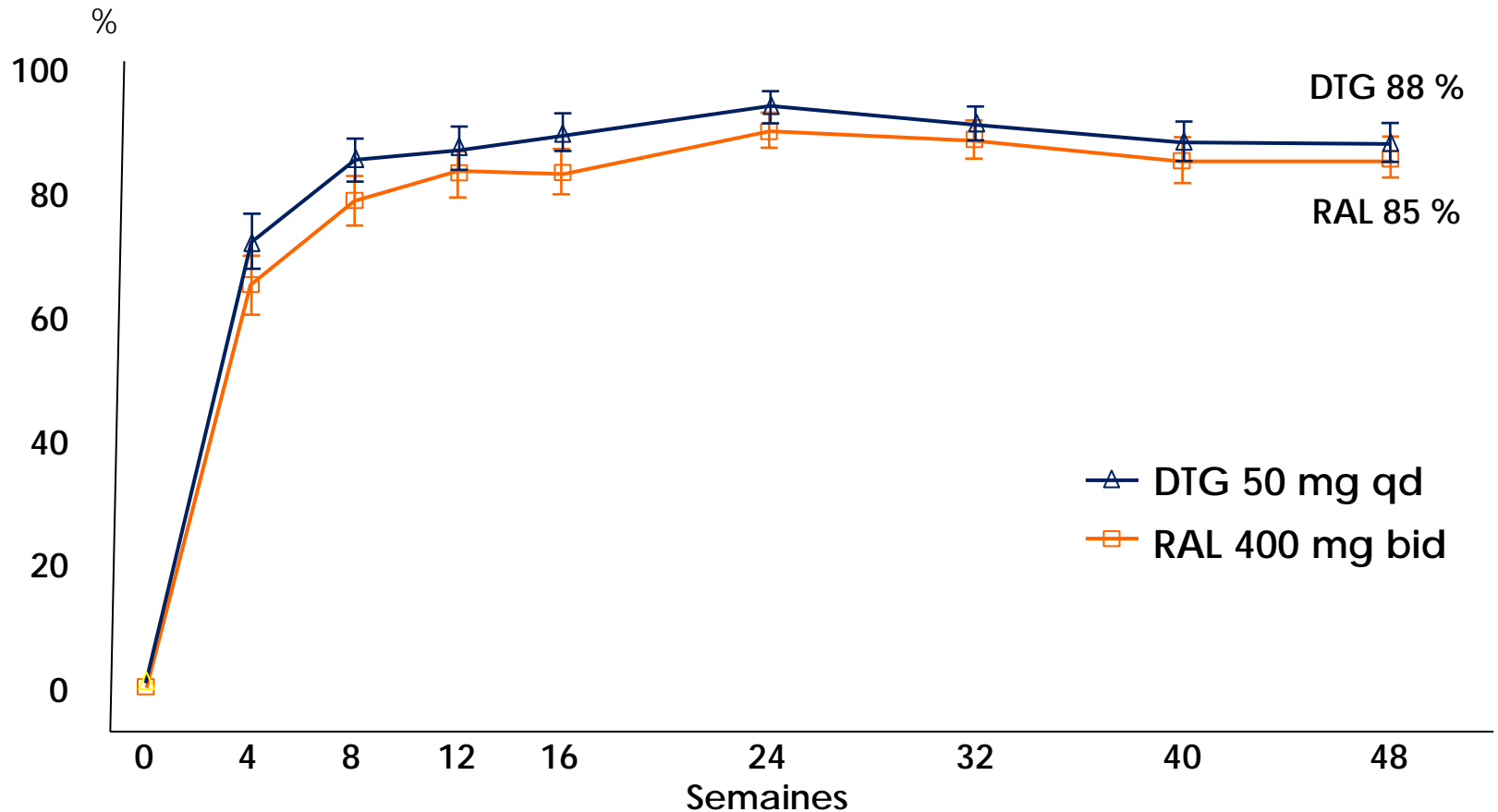
| | DTG 50 mg qd (n = 411) | RAL 400 mg bid (n = 411) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Age (ans), médiane | 37 | 36 |
| Hommes, non-blancs | 85 %, 16 % | 86 %, 14 % |
| CV (log ₁₀ c/ml), médiane | 4,52 | 4,58 |
| CV > 100 000 c/ml | 28 % | 28 % |
| CD4/mm ³ , médiane | 359 | 362 |
| CD4 ≤ 200/mm ³ | 13 % | 12 % |
| Choix INTI | | |
| TDF/FTC | 59 % | 60 % |
| ABC/3TC | 41 % | 40 % |
| Hépatite B | 7 (2 %) | 8 (2 %) |
| Hépatite C | 41 (10 %) | 35 (9 %) |
| Hépatite B et C | 1 (<1 %) | 0 |

Devenir des patients



SPRING 2 – réponse virologique à S48

CV < 50 c/ml (ITT- exposé)

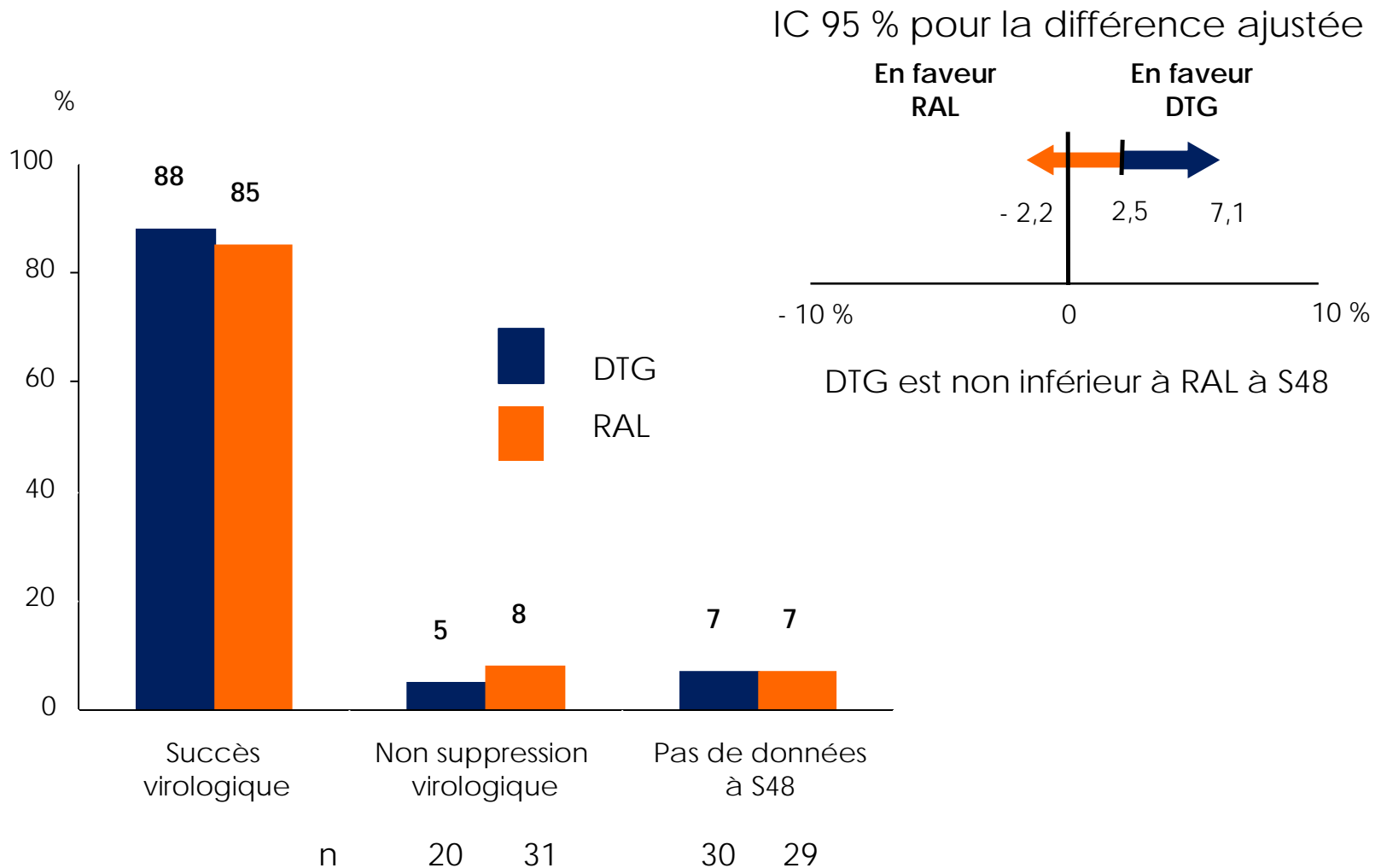


CV < 50 c/ml à S8
- DTG : 85%
- RAL : 79%

Augmentation médiane CD4/mm³ à S48
- DTG : + 230
- RAL : + 230

SPRING 2 – réponse virologique à S48

Critère principal : % CV < 50 c/ml à S48 (ITT, snapshot)



Réponse virologique à S48 – Non suppression virologique et pas de données

Critère principal : % CV < 50 c/ml à S48 (ITT, snapshot)

| Non suppression virologique à S48 | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| | DTG (n = 20) | RAL (n = 31) |
| CV \geq 50 c/ml dans la fenêtre S42-S54 | 8 | 5 |
| Arrêt pour manque efficacité | 5 | 13 |
| Arrêt pour autre raison, avec CV \geq 50 c/ml | 2 | 11 |
| Changement d'ARV | 5 | 2 |

| Pas de données à S48 | | |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | DTG (n = 30) | RAL (n = 29) |
| Arrêt pour EI ou décès | 9 (1 décès [homicide]) | 6 (1 décès [suicide]) |
| Arrêt pour autre raison* | 21 | 23 |

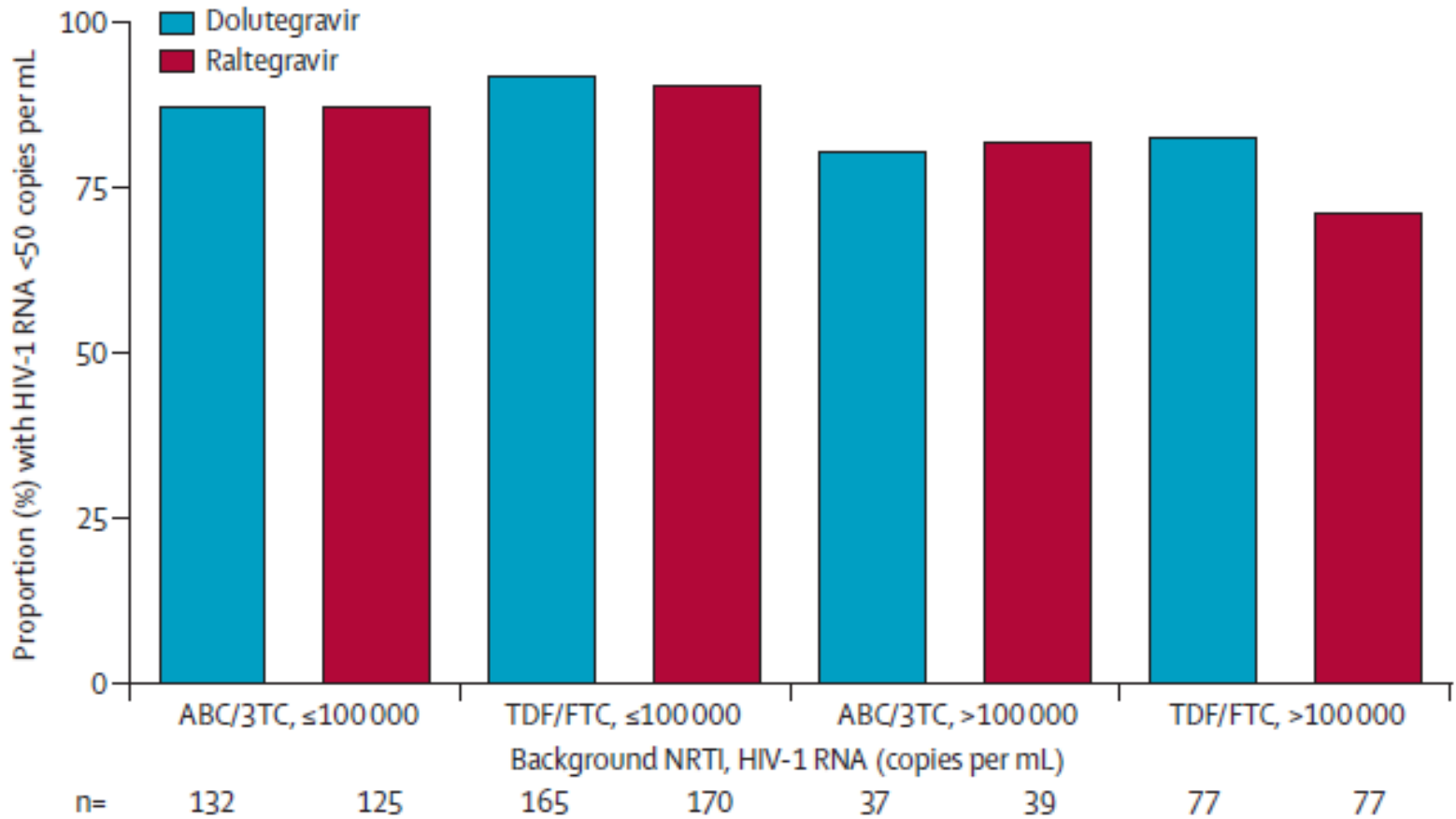
* Retrait consentement, violation protocole, perdu de vue

Résultats à S48 selon stratification et analyses secondaires d'efficacité

| | DTG | RAL | Différence DTG - RAL (IC 95 %) |
|--|------|------|--------------------------------|
| CV à l'inclusion | | | |
| ≤ 100 000 c/ml | 90 % | 89 % | 0,4 % (- 4,5 ; 5,3) |
| > 100 000 c/ml | 82 % | 75 % | 7,5 % (- 3,1 ; 18,0) |
| INTI associés | | | |
| ABC/3TC | 86 % | 87 % | - 0,8 % (- 8,2 ; 6,6) |
| TDF/FTC | 89 % | 85 % | 4,6 % (- 1,3 ; 10,6) |
| ITT, échec = arrêt * | 93 % | 92 % | 1,2 % (- 2,6 ; 5,1) |
| ITT, échec = arrêt pour manque d'efficacité ou échec virologique | 94 % | 93 % | 1,5 % (- 2,1 ; 5,1) |
| Per protocole | 90 % | 88 % | 1,6 % (- 2,7 ; 5,9) |

* Pour manque d'efficacité, échec virologique, événement indésirable

CV < 50 c/ml à S48 selon les INTI associés et la CV à l'inclusion



Echecs virologiques

Echec virologique (CV confirmée ≥ 50 c/ml à S24 ou au delà)
Génotype/phénotype échantillons J0 et échec

| | DTG (n = 411) | RAL (n = 411) |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Echec virologique, n | 20 (5 %) | 28 (7 %) |
| CV à l'échec entre 50 et 400 c/ml | 95 % | 82 % |
| Génotype IN obtenu | 8 | 18 |
| Emergence de mutations INI | 0 | 1 (6 %)* |
| Génotype RT obtenu | 12 | 19 |
| Emergence de mutations INTI | 0 | 4 (21 %)*, ** |

* T97T/A, E138E/D, V151V/I, N155H + A62A/V, K65K/R, K70K/E, M184V

** A62A/V ; M184M/I ; M184M

Evénements indésirables

| | DTG 50 mg qd, n = 411 n (%) | RAL 400 mg bid, n = 411 n (%) |
|--|--|---|
| El Grade 2-4 liés au traitement | 24 (6) | 27 (7) |
| Grade 3 | 2* | 5*** |
| Grade 4 | 2** | 0 |
| Evénements indésirables graves | 29 (7) | 31 (8) |
| Liés au traitement | 3 Arythmie, hypersensibilité, hépatite | 5 Convulsion (2), aphasie, augmentation CPK + hypersensibilité, diarrhée |
| El conduisant à l'arrêt du traitement | 10 (2) | 7 (2) |
| Survenant chez > 1 patient | | |
| Hépatite C aiguë | 2 (< 1) | 0 |
| Augmentation ALAT | 2 (< 1) | 1 (< 1) |
| Augmentation ASAT | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| Nausées | 1 (< 1) | 1 (< 1) |

* Grade 3 : céphalées, vertiges, sensation bizarre, arythmie,

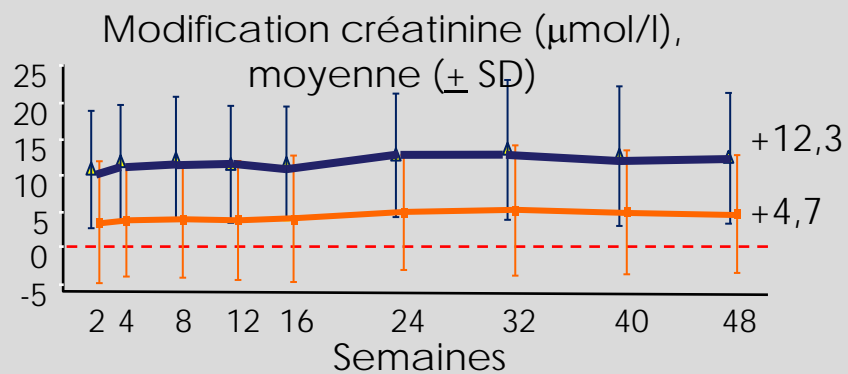
** Grade 4 : Hypersensibilité avec augmentation ALAT/ASAT/Bilirubine totale, hépatite

*** Grade 3 : nausées, douleur abdominale, aphasie, éruption médicamenteuse, fatigue, augmentation ALAT, augmentation CPK, augmentation lipase, anorexie

Evénements indésirables cliniques et biologiques

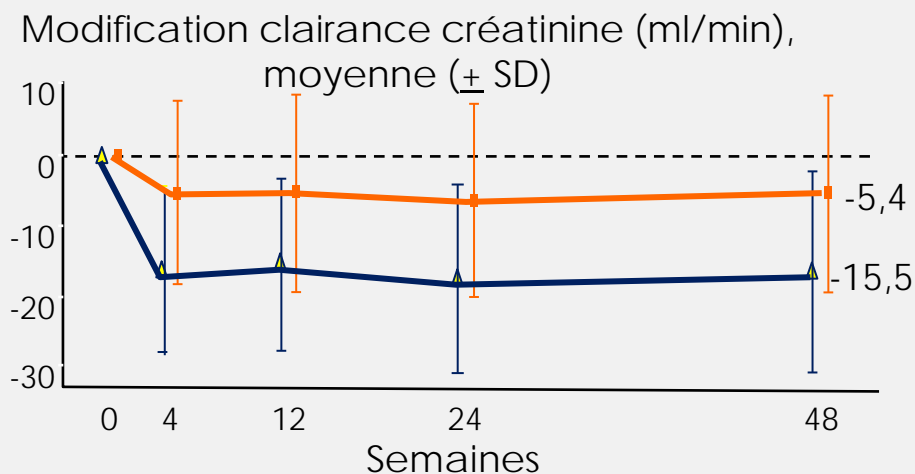
| | DTG, n = 411 | RAL, n = 411 | |
|---|--|---|--|
| Evénements indésirables cliniques (essentiellement grade 1 ou 2) | | | |
| Nausées | 14 % | 13 % | |
| Céphalées | 12 % | 12 % | |
| Diarrhée | 11 % | 11 % | |
| Insomnie | 5 % | 4 % | |
| Anomalies biologiques de grade 3-4 | | | |
| ALAT | 9 (2 %) | 7 (2 %) | |
| ASAT | 11 (2 %) | 9 (2 %) | |
| Bilirubine totale | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | |
| CPK | 20 (5 %) | 14 (3 %) | |
| Lipase | 7 (2 %) | 14 (3 %) | |
| Créatinine | 0 | 0 | |
| Paramètres rénaux (modification à S48) | | | |
| Créatinine | Modification médiane ($\mu\text{mol/l}$) | + 12,3 | + 4,7 |
| | Toxicité maximale | Grade 1, n = 10 (2 %) Grade 2, n = 1 | Grade 1, n = 7 (2 %) Grade 2, n = 0 |
| Albuminurie/créatininurie, mg/mmol, modification médiane (IQR) | | 0,00 (- 0,30 ; 0,20) | 0,00 (- 0,20 ; 0,20) |

Modification créatinine et clairance créatinine (Cockcroft-Gault)



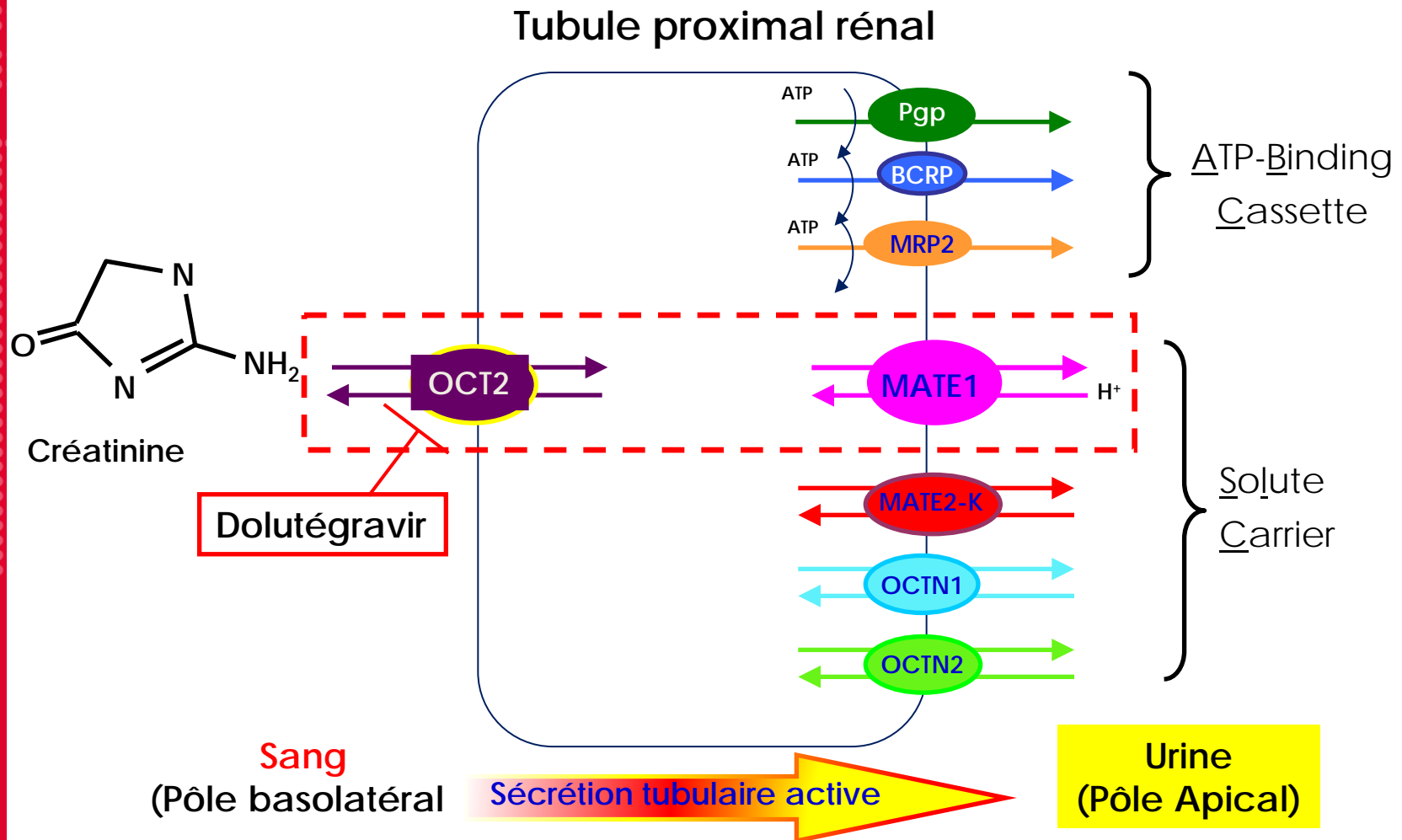
J0 ($\mu\text{mol/L}$) : **DTG : 74,7** vs **RAL : 75,2**

J0 (ml/min) : **DTG : 125** vs **RAL : 128**



| | DTG + ABC/3TC (n=169) | RAL + ABC/3TC (n=164) | DTG + TDF/FTC (n=242) | RAL + TDF/FTC (n=247) |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mean serum creatinine value, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL) | | | | |
| Baseline | 73.0 (0.83) | 74.3 (0.84) | 75.9 (0.86) | 75.9 (0.86) |
| Δ BL W2 | 10.0 (0.11) | 2.3 (0.03) | 11.5 (0.13) | 4.3 (0.05) |
| Δ BL W48 | 10.5 (0.12) | 2.8 (0.03) | 13.5 (0.15) | 6.0 (0.07) |
| Graded laboratory abnormalities, n (%) | | | | |
| Grade 1 | 5 (3) | 2 (1) | 5 (2) | 5 (2) |
| Grade 2 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| Grade 3/4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Effet du dolutégravir sur le transport de créatinine dans la cellule tubulaire proximale rénale



Conclusion

Le DTG QD a démontré sa non infériorité par rapport à RAL BID chez des patients adultes naïfs d'ARV.

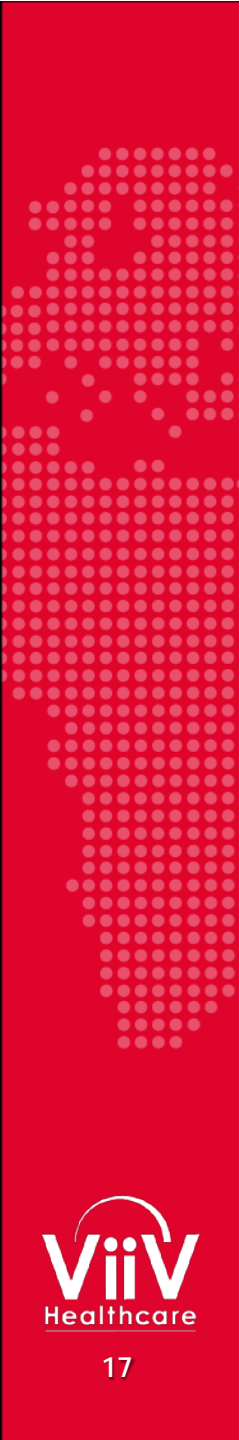
- 88 % de patients indétectable à S48 vs 85% pour le RAL
- Pas de mutation aux INI ni aux INRTI détectée sous DTG pendant ces 48 semaines
- Efficacité similaire de DTG lorsque associé à TDF/FTC ou ABC/3TC

La tolérance de DTG est comparable à celle de RAL

- Taux et nature d'effets indésirables similaires entre les deux bras
- Extrême bonne tolérance : 2% d'arrêt pour EI
- Pas de sortie prématurée de l'étude pour événement rénal

Acknowledgements

- All the study participants
- The SPRING-2 clinical investigators and their staff
- GlaxoSmithKline and the ViiV Healthcare SPRING-2 study team
- Funding for this work was provided by ViiV Healthcare



Modifications lipidiques à jeun

- **Modification médiane (IQR) entre l'inclusion et S48**
 - Cholestérol total
 - DTG + 3,9 mg/dl (-10,8 ; + 21,3)
 - RAL + 7,7 mg/dl (-8,9 ; + 23,6)
 - Triglycérides
 - DTG + 0,9 mg/dl (-23,9 ; + 24,8)
 - RAL + 6,2 mg/dl (-19,5 ; + 34,5)