



## **SPRING-2**


**Efficacy and safety of dolutegravir (DTG) in  
treatment-naïve subjects**

# PHASE III DTG TRIALS IN TREATMENT-NAÏVE ADULT SUBJECTS WITH HIV

**SINGLE<sup>1</sup>**      N=833

Phase III non-inferiority, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre study of:


- DTG (50 mg QD) with ABC/3TC FDC plus ATRIPLA<sup>®</sup> placebo
- ATRIPLA<sup>®</sup>(QD) plus DTG and ABC/3TC FDC placebo



**FLAMINGO<sup>2</sup>**      N=484

Phase IIIb non-inferiority, randomised, active-controlled, multicentre, open-label study of:


- DTG (50 mg QD) + 2 NRTIs
- DRV/r (800 mg\*/100 mg QD) + 2 NRTIs



**SPRING-2<sup>3,4</sup>**      N=822

Phase III non-inferiority, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre study of:

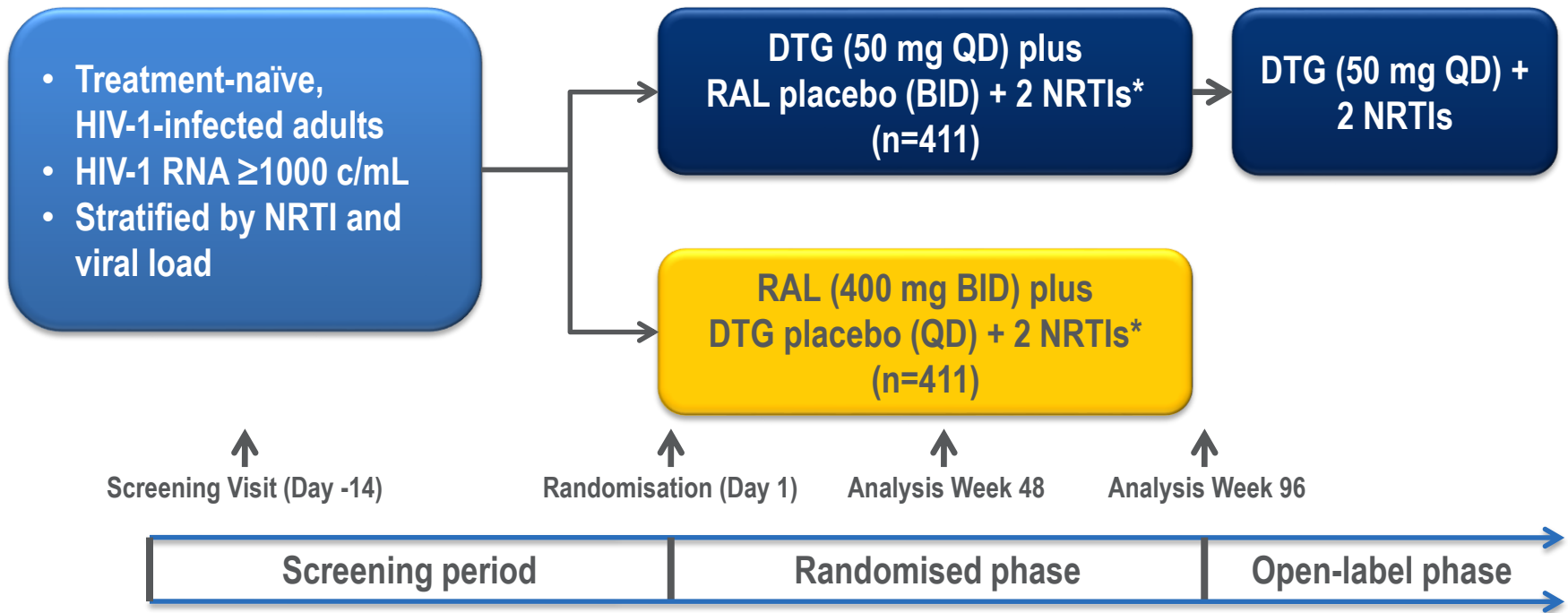
- DTG (50 mg QD) plus RAL placebo (BID) + 2 NRTIs
- RAL (400 mg BID) plus DTG placebo (QD) + 2 NRTIs



\*Given as 2 x 400 mg tablets  
NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor  
DRV/r, darunavir/ritonavir; QD, once daily; BID, twice daily;  
FDC, fixed-dose combination

1. Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18
2. Dr Bonaventura Clotet MD et al, *Lancet*. 2014; 383 (9936): 2222-2231
3. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735-43
4. Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35

# SPRING-2 STUDY DESIGN

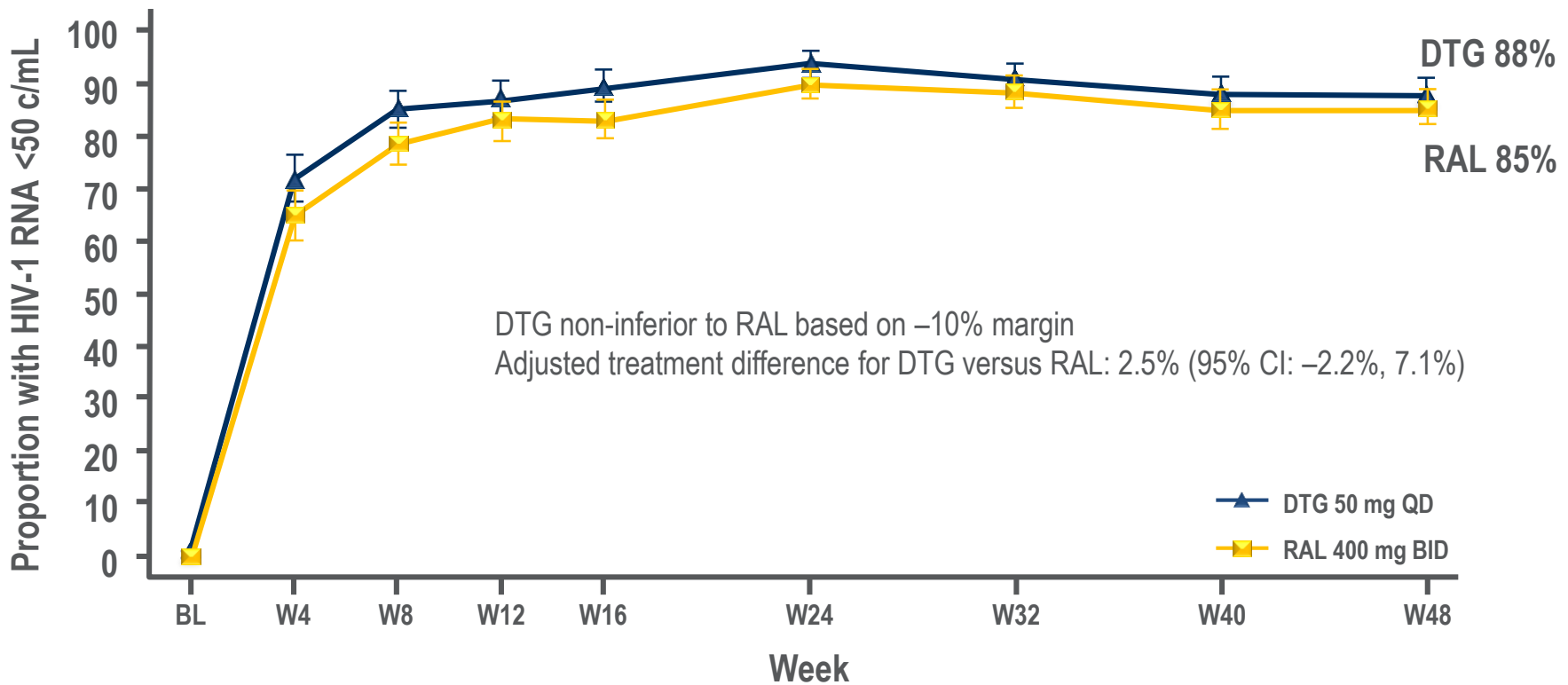


**Primary endpoint: proportion of subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (FDA Snapshot), with a -10% non-inferiority margin**

# BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	DTG 50 mg QD (n=411)	RAL 400 mg BID (n=411)
<b>Median age, years (range)</b>	37 (18–68)	35 (18–75)
<b>Male gender, n (%)</b>	348 (85)	355 (86)
<b>Race, %</b>		
White	346 (84)	352 (86)
African American/African heritage	49 (12)	39 (9)
Other	16 (4)	20 (5)
<b>Baseline HIV-1 RNA</b>		
Median (log <sub>10</sub> c/mL)	4.5	4.6
>100,000 c/mL, n (%)	114 (28)	116 (28)
<b>Baseline CD4<sup>+</sup></b>		
Median (cells/mm <sup>3</sup> )	359	362
<200 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	55 (13)	50 (12)
<b>Hepatitis co-infection, n (%)</b>		
Hepatitis B	7 (2)	8 (2)
Hepatitis C	41 (10)	35 (9)
<b>Investigator-selected dual NRTIs, n (%)</b>		
TDF/FTC	242 (59)	247 (60)
ABC/3TC	169 (41)	164 (40)

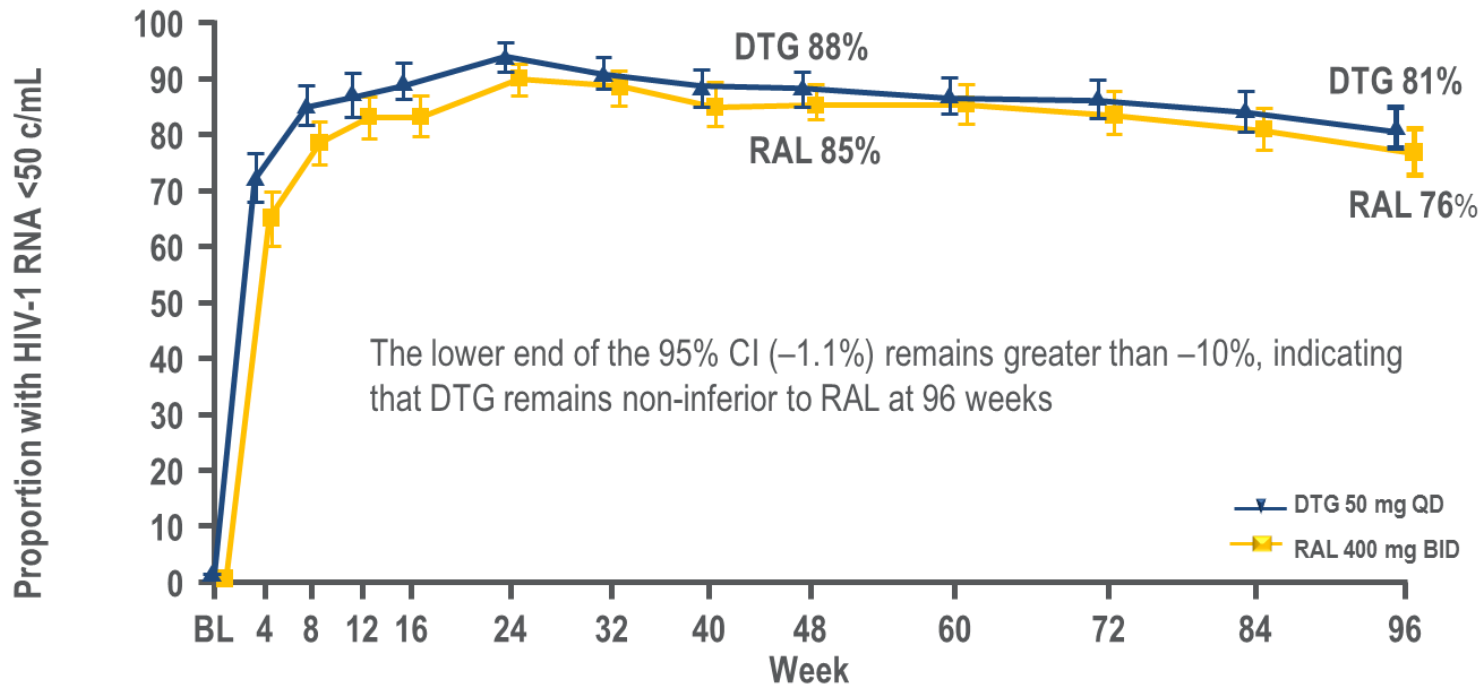
# IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS, DTG WAS NON-INFERIOR TO RAL AT 48 WEEKS



Median (IQR) Change From Baseline CD4<sup>+</sup> Cell Count (cells/mm<sup>3</sup>)

	Week 4		Week 24		Week 48	
<b>DTG 50 mg QD</b>	87	(26, 149)	183	(100, 295)	230	(128, 338)
<b>RAL 400 mg BID</b>	88	(32, 163)	182	(94, 296)	230	(139, 354)

# IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS, DTG WAS NON-INFERIOR TO RAL AT 96 WEEKS



Treatment	Number of responders/ total assessed, n (%)	Difference in proportion (95% CI) (DTG - RAL)	Adjusted difference in proportion (95% CI) (DTG - RAL)
<b>DTG 50 mg QD</b>	332/411 (81)	4.4% (-1.2%, 10.0%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)
<b>RAL 400 mg BID</b>	314/411 (76)		

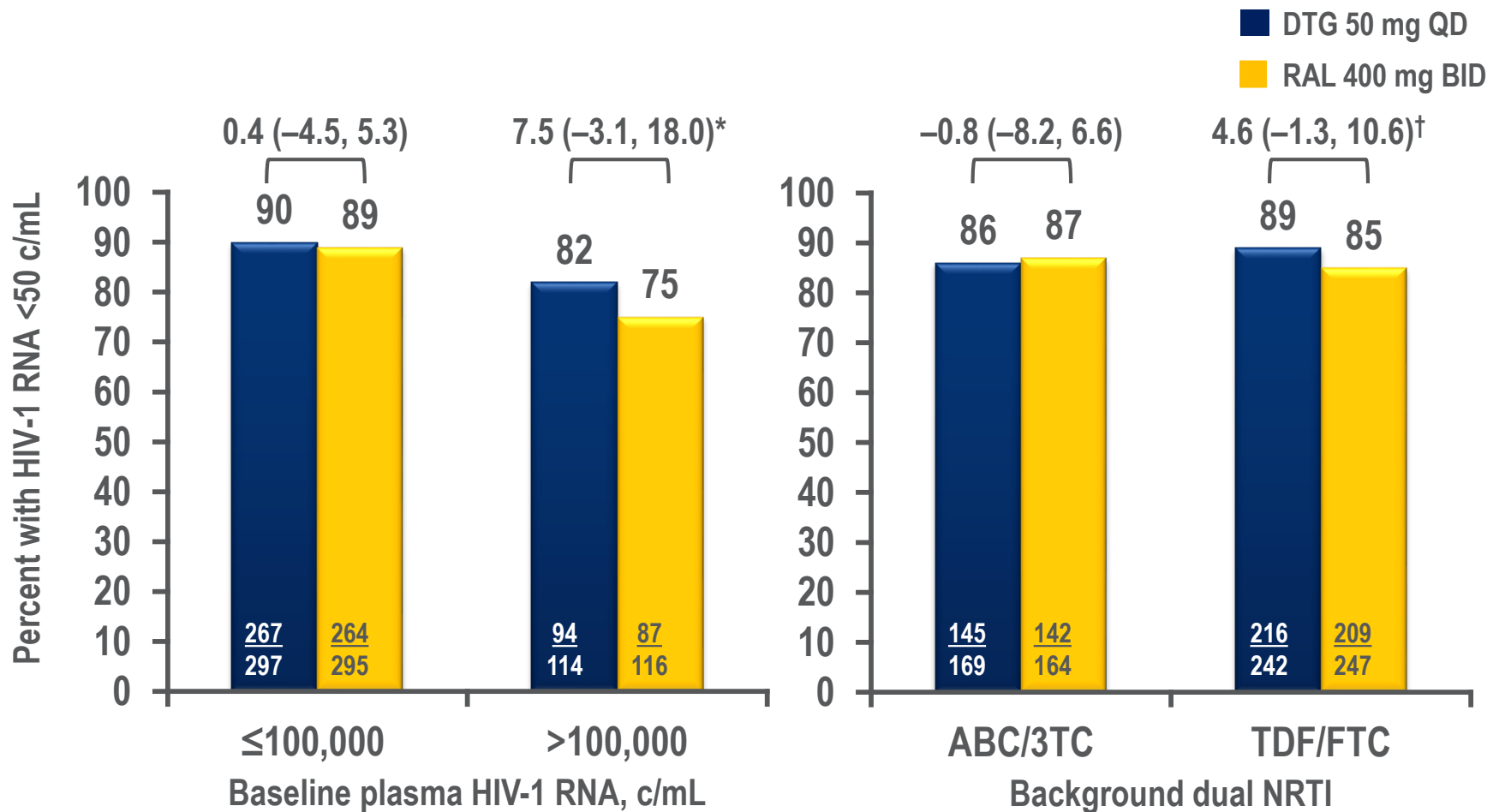
**DTG and RAL were associated with similar increases in CD4+ cell count from baseline over time.<sup>1-3</sup>**

1. Adapted from Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35
2. Raffi F et al. IAS 2013. Poster TULBPE17
3. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735-43

# VIROLOGIC RESPONSE OUTCOMES WITH DTG WERE NON-INFERIOR TO RAL AT WEEK 48

Outcome (Snapshot) at Week 48, n (%)	DTG 50 mg QD (n=411)	RAL 400 mg BID (n=411)
<b>Virologic success</b>	361 (88)	351 (85)
<b>Virologic non response</b>	20 (5)	31 (8)
Data in window not <50 c/mL	8 (2)	5 (1)
Discontinued for lack of efficacy	5 (1)	13 (3)
Discontinued for other reason while not <50 c/mL	2 (<1)	11 (3)
Change in antiretroviral	5 (1)	2 (<1)
<b>No virologic data at Week 48</b>	30 (7)	29 (7)
Discontinued because of AE or death	9 (2)	6 (1)
Discontinued for other reasons	21 (5)	23 (6)

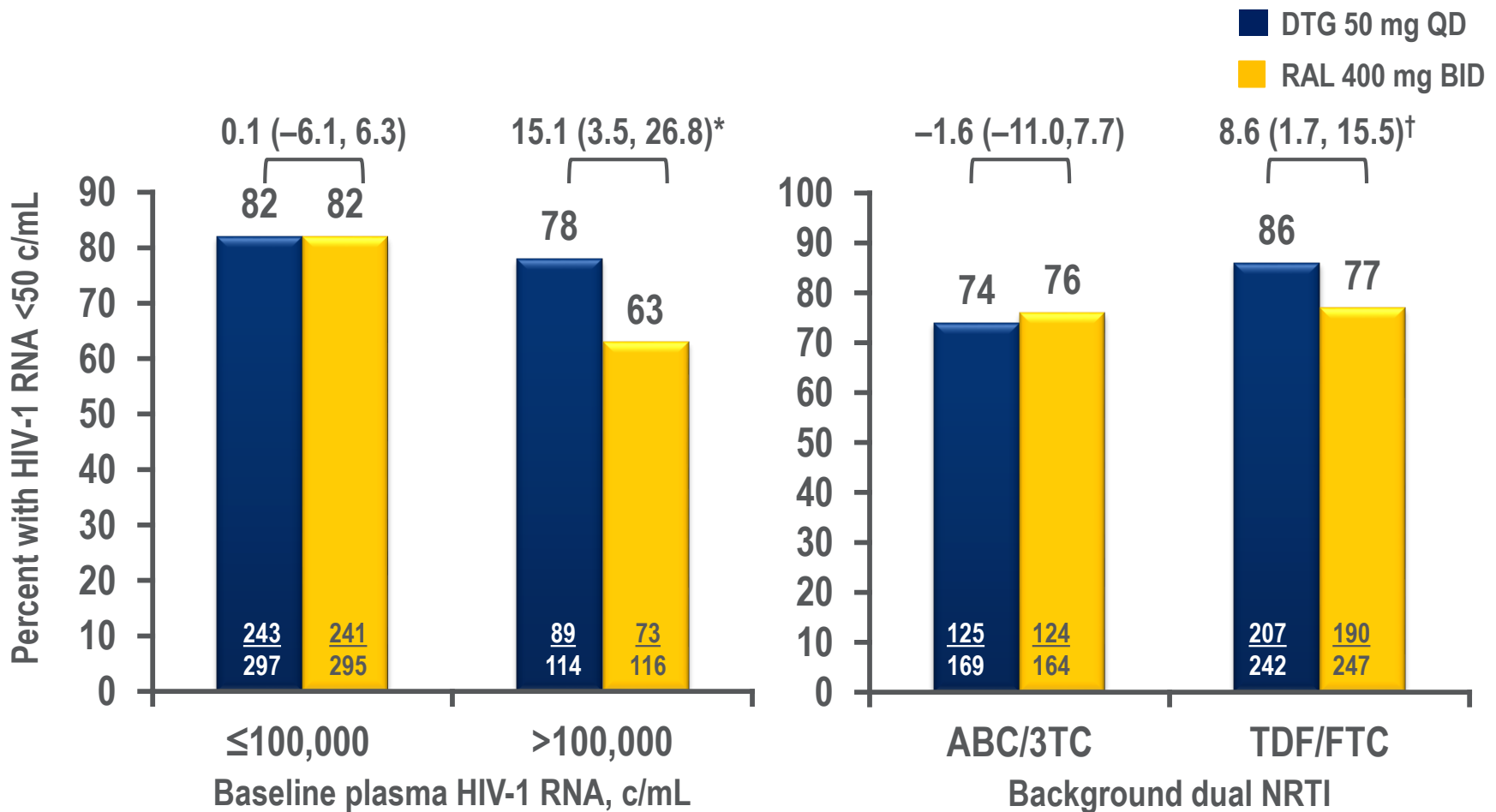
# DTG EFFECTIVE REGARDLESS OF BASELINE VIRAL LOAD OR BACKGROUND REGIMEN (WEEK 48)



\*P=0.236; †P=0.264; p-values evaluated using a test for homogeneity



# DTG EFFECTIVE REGARDLESS OF BASELINE VIRAL LOAD OR BACKGROUND REGIMEN (WEEK 96)



\*P=0.026; †P=0.083; p-values evaluated using a test for homogeneity

# NO INI OR NRTI RESISTANCE THROUGH 96 WEEKS WITH DTG

Amongst DTG-treated subjects, no INI- nor NRTI-resistant mutations were detected through Week 96

n (%)	DTG 50 mg QD (n=411)		RAL 400 mg BID (n=411)	
	During first 48 weeks	Between weeks 48 and 96	During first 48 weeks	Between weeks 48 and 96
Subjects with PDVF	20 (5)	2(<1)	28 (7)	1(<1)
Emergent INI-resistant mutations	0	0	1 (6)	0
NRTI-resistant mutations	0	0	4 (21)*	0

INI=integrase inhibitor. NRTI=nucleoside reverse transcriptase inhibitor. PR=protease. PDVF=protocol-defined virological failure (confirmed HIV-1 RNA  $\geq$ 50 c/mL on or after Week 24). RT=reverse transcriptase.

\*One participant had INI-resistance mutations T97T/A, E138E/D, V151V/I, and N155H, and NRTI-resistance mutations A62A/V, K65K/R, K70K/E, and M184V; one participant had NRTI-resistance mutation M184M/I; one participant had NRTI-resistance mutation A62A/V; and one participant had NRTI-resistance mutation M184M/V

# AT WEEK 48 DTG WAS WELL TOLERATED WITH FEW DISCONTINUATIONS

Discontinuations due to AEs were 2% for DTG vs 2% for RAL at week 48<sup>1</sup>

AEs, n (%)	DTG 50 mg QD (n=411)	RAL 400 mg BID (n=411)
AEs leading to withdrawal <sup>1</sup>	10 (2)	7 (2)
Serious drug related AEs <sup>1,3</sup>	3 (<1) Arrhythmia, hypersensitivity, hepatitis	5 (1)* Convulsion (2), aphasia, hypersensitivity, CPK increased <sup>3</sup> , diarrhoea
Fatal AEs <sup>2</sup>	1 (<1)**	1 (<1)†

Drug-related Grade 2 to 4 AEs (any event) were 6% (24/411) for DTG and 7% (27/411) for RAL<sup>1</sup>

\* One subject experienced 2 SAEs related to study drug (increased CPK and convulsions)

\*\* Homicide considered not related to DTG

† Suicide considered not related to RAL

AST, aspartate amino transferase

1. Adapted from Raffi F et al. IAS 2012. Abstract THLB04

2. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735–43

3. Raffi F et al. Appendix from *Lancet* 2013;381:735–43

# DTG OFFERED SIMILAR TOLERABILITY TO RAL

Discontinuations due to AEs were 2% for DTG vs 2% for RAL at Week 96<sup>3</sup>

AEs, n (%)	DTG 50 mg QD (n=411)	RAL 400 mg BID (n=411)
<b>WEEK 48<sup>1,2</sup></b>		
Any event	339 (82)	340 (83)
Nausea	59 (14)	53 (13)
Headache	51 (12)	48 (12)
Nasopharyngitis	46 (11)	48 (12)
Diarrhoea	47 (11)	47 (11)
<b>WEEK 96<sup>3,4</sup></b>		
Any event	349 (85)	349 (85)
Nausea	60 (15)	56 (14)
Nasopharyngitis	55 (13)	58 (14)
Diarrhoea	57 (14)	55 (13)
Headache	56 (14)	55 (13)

1. Adapted from Raffi F et al. IAS 2012. Abstract THLB04

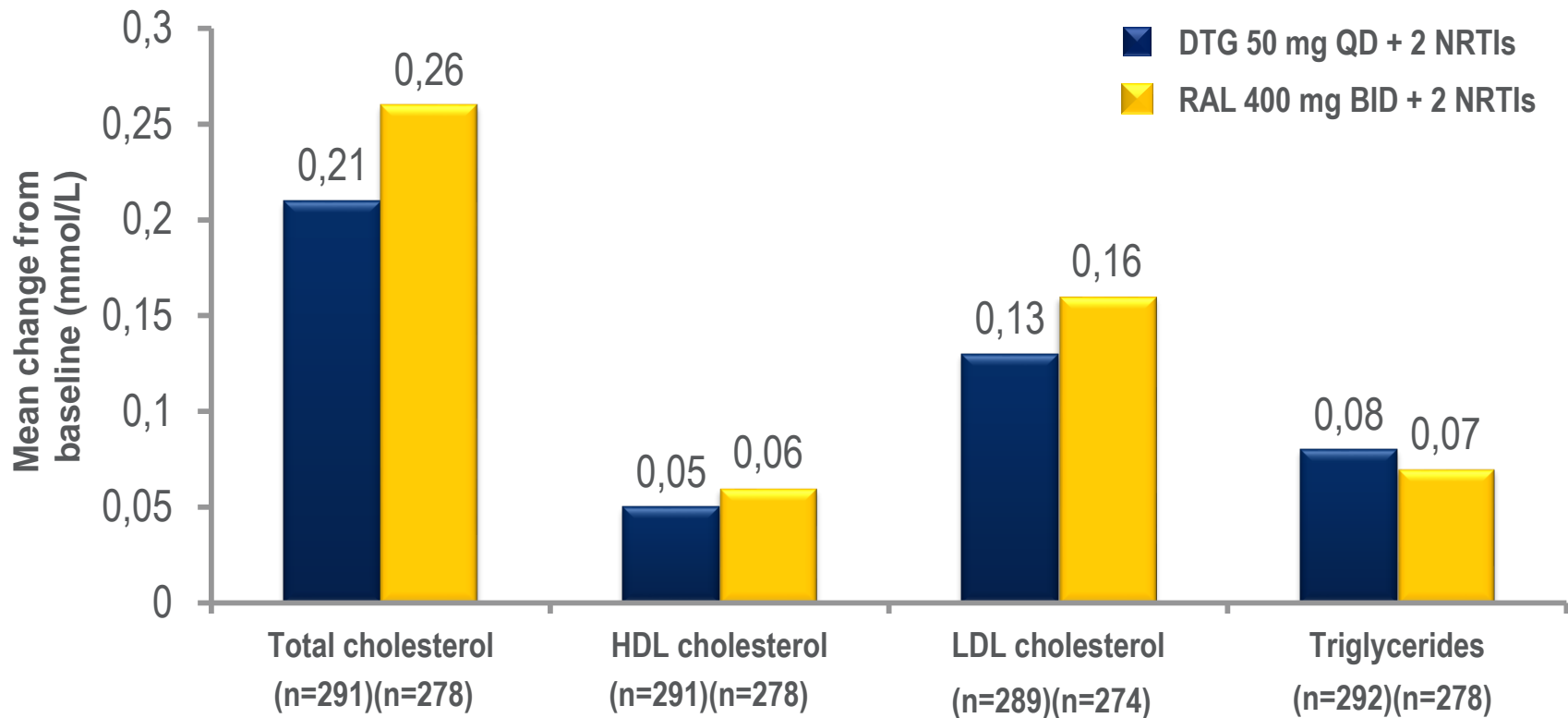
2. Adapted from Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735–43

3. Adapted from Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35

4. Adapted from Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35 (suppl appendix)

# DTG HAD A LIPID-NEUTRAL PROFILE

No evidence of clinically significant impact on lipid profile (i.e. total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol or triglycerides) at 96 weeks<sup>1</sup>

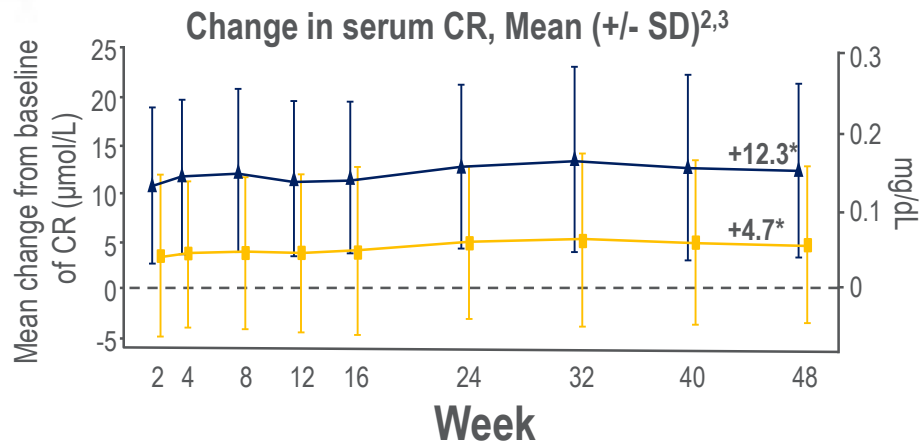


Median changes at Week 48 in mmol/L: Total cholesterol, DTG, +0.18 mmol/L, RAL +0.23 mmol/L;  
 Triglycerides, DTG +0.10 mmol/L, RAL +0.10mmol/L  
 IQR, interquartile range

1. Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35
2. Data on file. UK/DLG/0028/13,01/11/13

# THE EFFECT OF DTG ON SERUM CREATININE IS NOT CLINICALLY RELEVANT

These changes are not considered to be clinically relevant as the glomerular filtration rate is unchanged<sup>1</sup>



Baseline (μmol/L): DTG: 74.7 versus RAL: 75.2

Creatinine clearance by Cockcroft-Gault, mean (SD)<sup>4</sup>

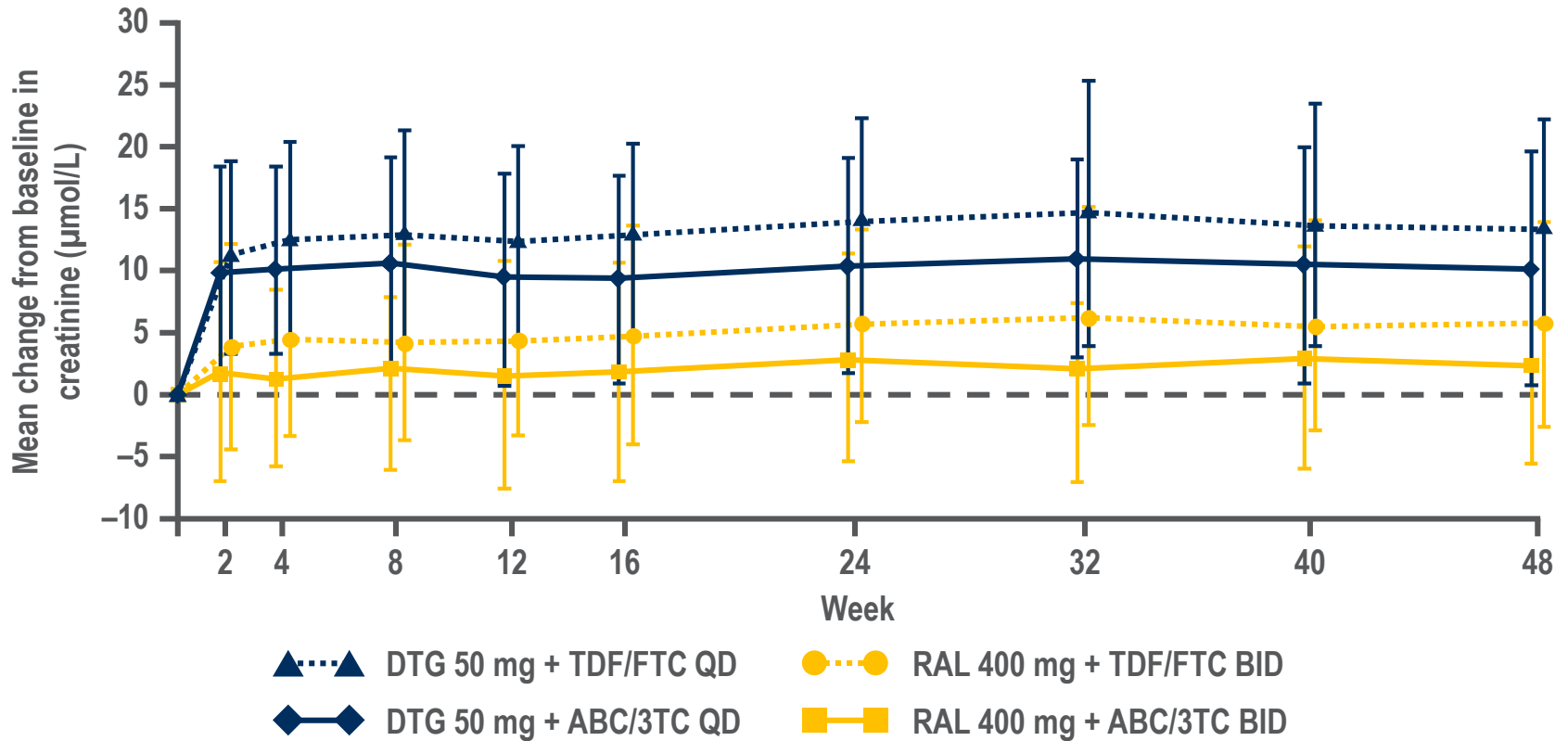
	DTG 50 mg QD + NRTIs*		RAL 400 mg BID + NRTIs*	
	n	mL/min	n	mL/min
Baseline	411	125 (25.8)	411	127.8 (31.2)
Week 24	389	-17.5 (13.4)	384	-6.4 (13.8)
Week 48	369	-16.5 (14.2)	353	-5.4 (13.9)

A small initial increase in creatinine was observed with DTG, due to the blockade of creatinine secretion.<sup>2,3</sup>  
 There was no further increase in mean serum CR from Week 48 to Week 96 (Week 0 to 96: DTG +14.6 mmol/L; RAL +8.2 mmol/L)<sup>5</sup>

\*Mean change in serum CR (mg/dL): DTG, +0.14mg/dL, RAL, +0.05 mg/dL; based on conversion rate 0.011mg/dL = 1 μmol/L  
 CR, creatinine

1. Koteff J et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):990-996  
 2. Raffi F et al. IAS 2012. Abstract THLBB04  
 3. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735-43  
 4. Adapted from Curtis LD, et al. IAS 2013. Poster TUPE282  
 5. Adapted from Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35

# CHOICE OF BACKGROUND REGIMEN DID NOT INFLUENCE EFFECT OF DTG ON CREATININE LEVELS



Subjects receiving each NRTI background, n (%)	DTG	RAL
TDF/FTC	242 (59)	247 (60)
ABC/3TC	169 (41)	164 (40)

# FEW REPORTS OF RENAL DYSFUNCTION, AND NONE ATTRIBUTED TO DTG

- There were few reports of renal dysfunction, and none were considered by the investigator to be related to DTG

Group	Gender	Age	Description	Related	Withdrawn
DTG	M	52	Pre-existing renal failure, diabetes, proteinuria. Creatinine small stable increase, increase in proteinuria before fall below baseline levels. Reported as chronic renal failure	N	N
DTG	M	38	On TDF/FTC. Fluctuating creatinine up to Grade 1	N	N
DTG	M	42	Increase in creatinine during vancomycin infusion for septic arthritis; subsequently returned to baseline	N	N



## SPRING-2: SUMMARY

---

- DTG was non-inferior to RAL<sup>1,2</sup>
  - 88% vs 85% reached undetectability through 48 weeks (p=0.003)<sup>1</sup>
  - 81% vs 76% reached undetectability on RAL through 96 weeks<sup>2</sup>
- No INI or NRTI resistance through 96 weeks with DTG<sup>2</sup>
- DTG was effective regardless of baseline viral load
  - 82% of treatment-naive patients with HIV-1 RNA >100,000 copies/mL reached undetectability at Week 48<sup>1</sup>
  - 78% of treatment-naive patients with HIV-1 RNA >100,000 copies/mL reached undetectability at Week 96<sup>2</sup>
- DTG offered similar tolerability to RAL<sup>2</sup>
  - 2% vs 2% discontinued due to AEs at 48 weeks<sup>2</sup>
  - 2% vs 2% discontinued due to AEs at 96 weeks<sup>2</sup>

1. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381:735–43

2. Adapted from Raffi F, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35

# ABBREVIATIONS

---

- 3TC, lamivudine
- ABC, abacavir
- AE, adverse event
- AST, aspartate amino transferase
- BID, twice daily
- BL, baseline
- c/mL, copies/mL
- CR, creatinine
- DRV/r, darunavir/ritonavir
- DTG, dolutegravir
- FDA, Food and Drug Administration
- FTC, emtricitabine
- HDL, high density lipoprotein
- FDC, fixed-dose combination
- INI, integrase inhibitor
- IQR, inter quartile range
- LDL, low density lipoprotein
- NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- PDVF, protocol-defined virologic failure
- QD, once daily
- RAL, raltegravir
- SD, standard deviation
- TDF, tenofovir

### TRIUMEQ® (dolutegravir/abakavir/lamivudin) Rx, EF, ATC kod J05AR13

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Filmdragerad tablett innehållande 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat), 300 mg lamivudin.

**Indikation:** TRIUMEQ är avsett för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna och ungdomar över 12 år som väger mer än 40 kg. Innan behandling med abakavirinnehållande läkemedel påbörjas, ska screening för HLA-B\*5701-allelen utföras på samtliga hiv-infekterade patienter, oavsett etniskt ursprung. Abakavir ska inte användas till patienter som man vet bär på HLA-B\*5701-allelen.

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot dolutegravir, abakavir eller lamivudin eller mot något hjälpämne. Samtidig administrering av dofetilid.

**Varningar och försiktighet:** Behandling ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion. Både abakavir och dolutegravir är förenade med en risk för överkänslighetsreaktioner. Överkänslighetsreaktioner har observerats oftare med abakavir, och några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte har hanterats på rätt sätt. TRIUMEQ och andra misstänkta preparat måste därför omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktion. Om behandlingen med TRIUMEQ avslutas på grund av misstänkt överkänslighetsreaktion så får TRIUMEQ eller andra läkemedel som innehåller abakavir eller dolutegravir aldrig sättas in på nytt. *Nedsatt njurfunktion:* TRIUMEQ rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 50 ml/min. *Nedsatt leverfunktion:* TRIUMEQ rekommenderas inte till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion.

TRIUMEQ rekommenderas inte till patienter med resistens mot integrashämmare eller vid samtidig administrering av efavirenz, nevirapin, rifampicin och tipranavir/ritonavir.

**Interaktioner:** Faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas i närvaro av integrasklassresistens. Detta inkluderar samtidig administrering med läkemedel som minskar exponeringen för dolutegravir (t.ex. magnesium- och aluminiuminnehållande antacida, järn- och kalciumtillskott, multivitaminer och inducerande preparat, etravirin (utan boostade proteashämmare), tipranavir/ritonavir, rifampicin, johannesört och vissa antiepileptika). Dolutegravir ökar koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Metformin elimineras renalt och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av dolutegravir. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

**Biverkningar:** De vanligaste rapporterade biverkningar som ansågs möjligen eller troligen relaterade till kombinationen dolutegravir och abakavir/lamivudin var illamående (12 %), insomni (7 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (6 %). Abakavir-innehållande läkemedel, som TRIUMEQ, ska inte användas till patienter som man vet bär på HLA-B\*5701-allelen.

Vid tecken på överkänslighetsreaktion skall TRIUMEQ, omedelbart utsättas.

För fullständig förskrivarinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se) Datum för översyn av produktresumén 01/2017

TRIUMEQ är ett registrerat varumärke som tillhör företagsgruppen ViiV Healthcare.

### TIVICAY® (dolutegravir) Rx, EF, ATC kod J05AX12

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Filmdragerade tabletter innehållande 10, 25 eller 50 mg dolutegravir (som natrium).

**Indikation:** TIVICAY är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år.

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot dolutegravir eller mot något hjälpämne. Samtidig administrering av dofetilid. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion. Dolutegravir är förenat med en risk för överkänslighetsreaktion och bör omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktion. *Nedsatt njurfunktion:* Ingen dosjustering krävs. *Nedsatt leverfunktion:* Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning. Inga data finns för patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

**Interaktioner:** TIVICAY ska administreras två gånger dagligen vid samtidig administrering med efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin. Till patienter med resistens mot integrashämmare ska TIVICAY tas två gånger dagligen och helst tillsammans med mat för att öka exponeringen samtidigt som faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas. Detta inkluderar samtidig administrering med magnesium- och aluminiuminnehållande antacida, järn- och kalciumtillskott och multivitaminer. Dolutegravir ökar koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Metformin elimineras renalt och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av dolutegravir. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion..

**Biverkningar:** De vanligaste rapporterade biverkningarna som ansågs möjligen eller troligen relaterade till dolutegravir var illamående (13%), diarré (18%) och huvudvärk (13%).

För fullständig förskrivarinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se) Datum för översyn av produktresumén 02/2017.

TIVICAY är ett registrerat varumärke som tillhör företagsgruppen ViiV Healthcare.