



FLAMINGO

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

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

SINGLE¹

N=833

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

- DTG (50 mg QD) with ABC/3TC FDC plus ATRIPLA[®] placebo
- ATRIPLA[®] (QD) plus DTG and ABC/3TC FDC placebo



FLAMINGO²

N=484

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

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



SPRING-2^{3,4}

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

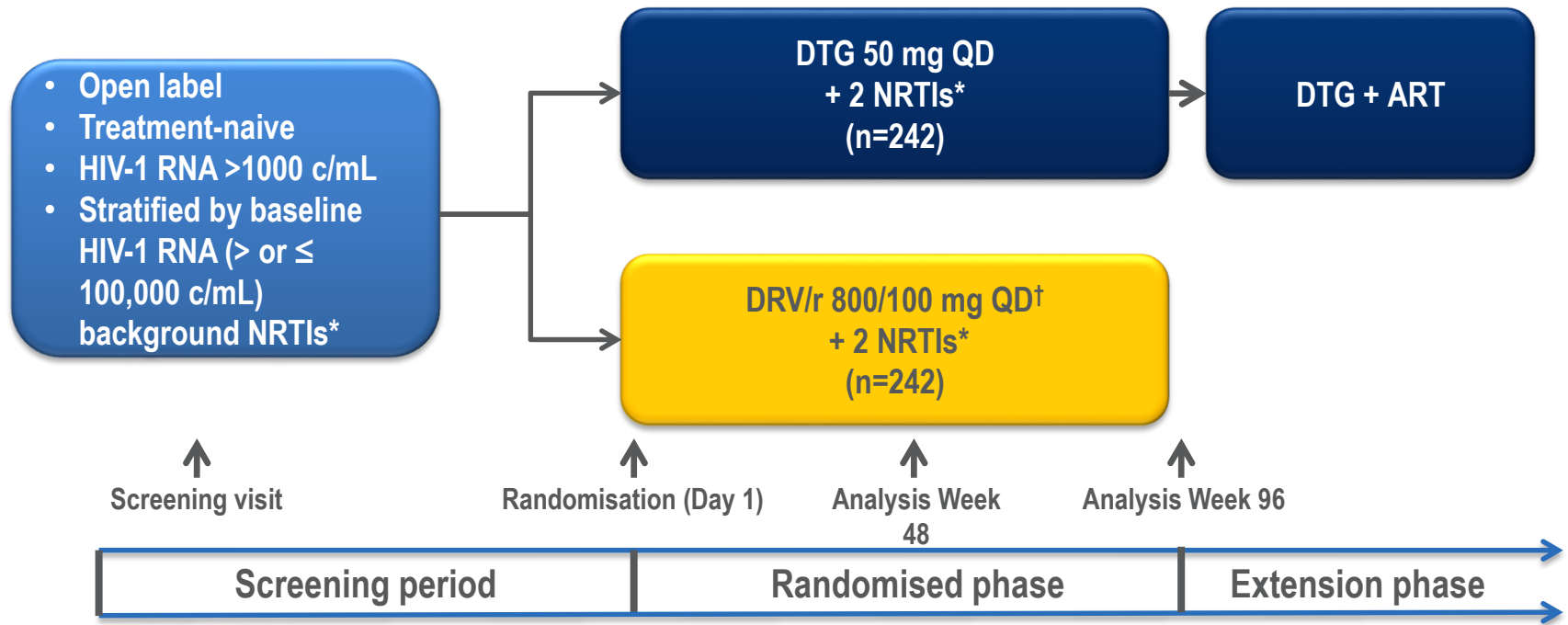
1. Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18

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

FLAMINGO: ONGOING PHASE III TRIAL IN TREATMENT-NAÏVE SUBJECTS WITH HIV



Primary endpoint: Proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (FDA Snapshot) with non-inferiority margin of -12%

*Stratified by HIV-1 RNA >100,000 or ≤100,000 c/mL and

ABC/3TC or TDF/FTC

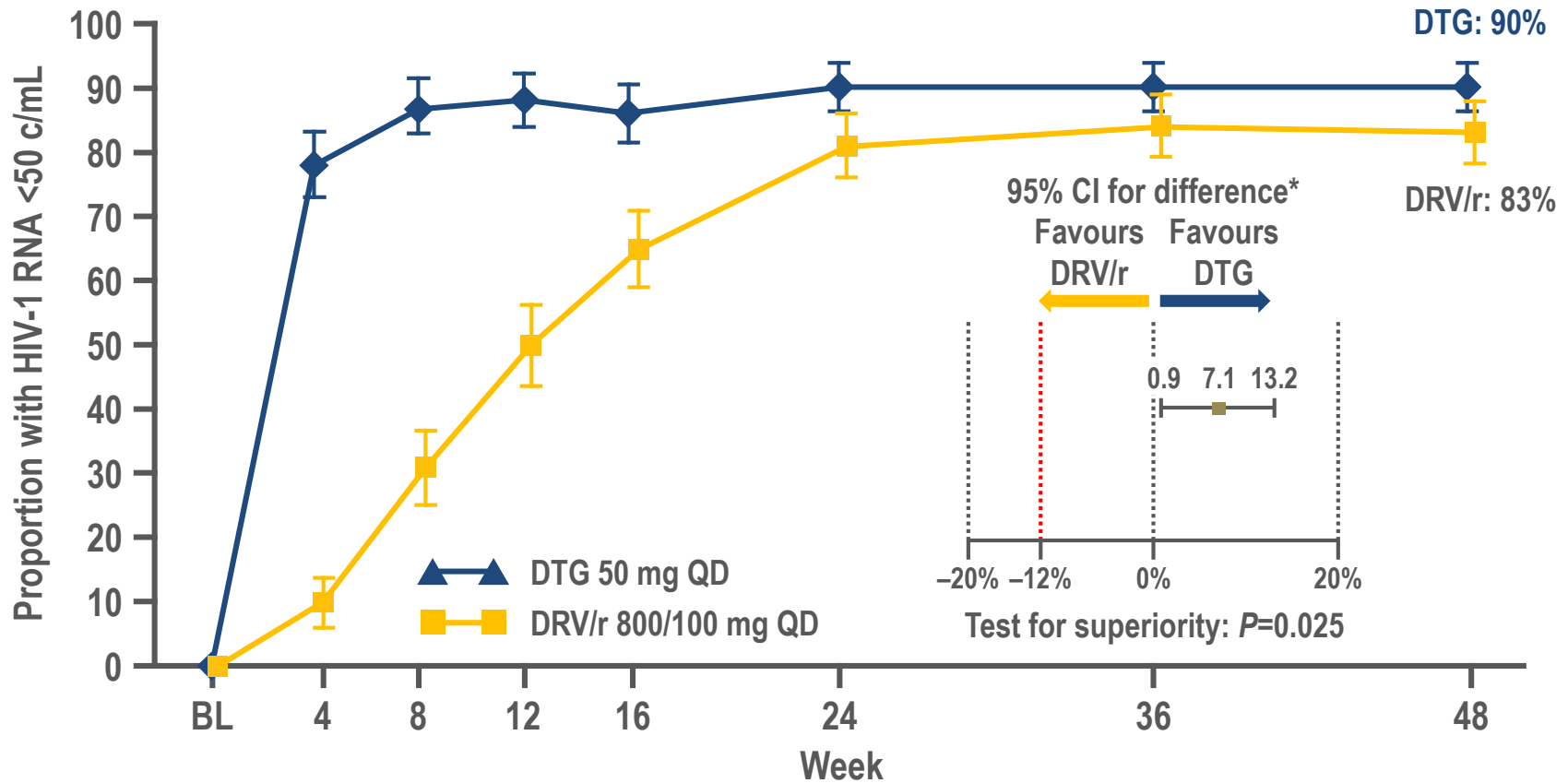
† Given as 2 x 400 mg tablets

BASELINE CHARACTERISTICS

	DTG 50 mg QD (n=242)	DRV/r 800/100 mg QD (n=242)	Total (N=484)
Age (years), median	34	34	34
Female, %	13	17	15
African American/African heritage, %	25	22	23
HBV/HCV positive, %	4/7	2/7	3/7
CDC class C, %	4	2	3
HIV-1 RNA (log ₁₀ c/mL), median	4.49	4.48	4.49
>100,000 c/mL, %	25	25	25
CD4+ (cells/mm ³), median	390	400	395
<50, %	2	2	2
50 to <200, %	8	8	8
200 to <350, %	30	21	26
350 to <500, %	33	38	36
≥500, %	27	31	29
Investigator-selected ABC/3TC, %	33	33	33



IN TREATMENT-NAIVE SUBJECTS PATIENTS, DTG HAD STATISTICALLY SUPERIOR EFFICACY VS DRV/r



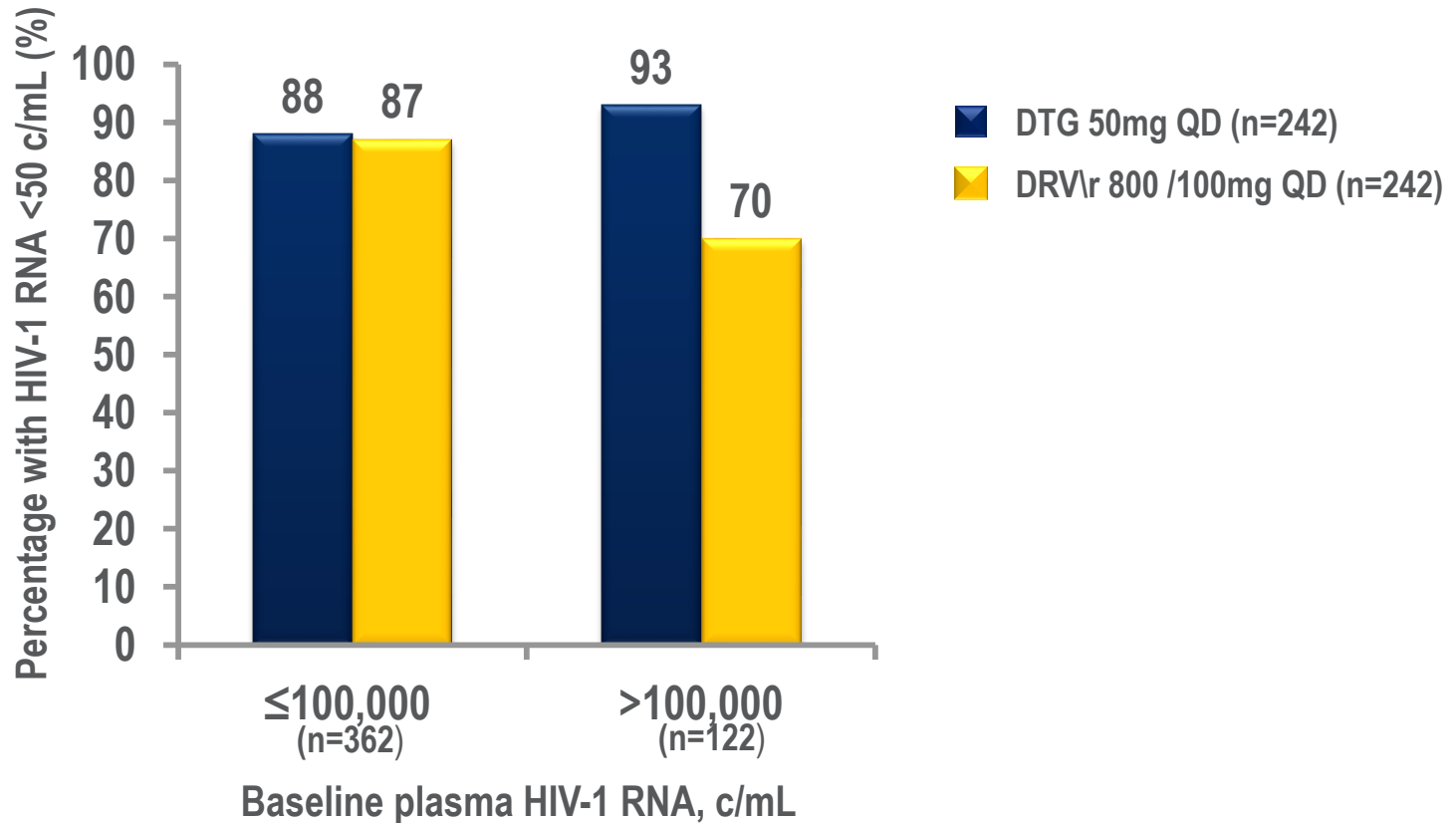
- Results confirmed in per protocol analysis: 91% DTG versus 84% DRV/r

*Adjusted difference (DTG - DRV/r) based on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis adjusting for baseline HIV-1 RNA and background NRTI therapy

DTG HAD A STATISTICALLY SUPERIOR VIROLOGIC RESPONSE VERSUS DRV/r THERAPY AT WEEK 48

Outcome (Snapshot) at Week 48, n (%)	DTG 50 mg QD (n=242)	DRV/r 800/100 mg QD (n=242)
Virologic success (HIV-1 RNA <50 c/mL)	217 (90%)	200 (83%)
Virologic non-response	15 (6%)	18 (7%)
Data in window not <50 c/mL	6 (2%)	11 (5%)
Discontinued for lack of efficacy	1 (<1%)	1 (<1%)
Discontinued for other reason while not <50 c/mL	3 (1%)	5 (2%)
Change in ART	5 (2%)	1 (<1%)
No Week 48 virologic data	10 (4%)	24 (10%)
Discontinued due to AE or death	3 (1%)	9 (4%)
Discontinued for other reasons	6 (2%)	11 (5%)
Missing data during window but on study	1 (<1%)	4 (2%)

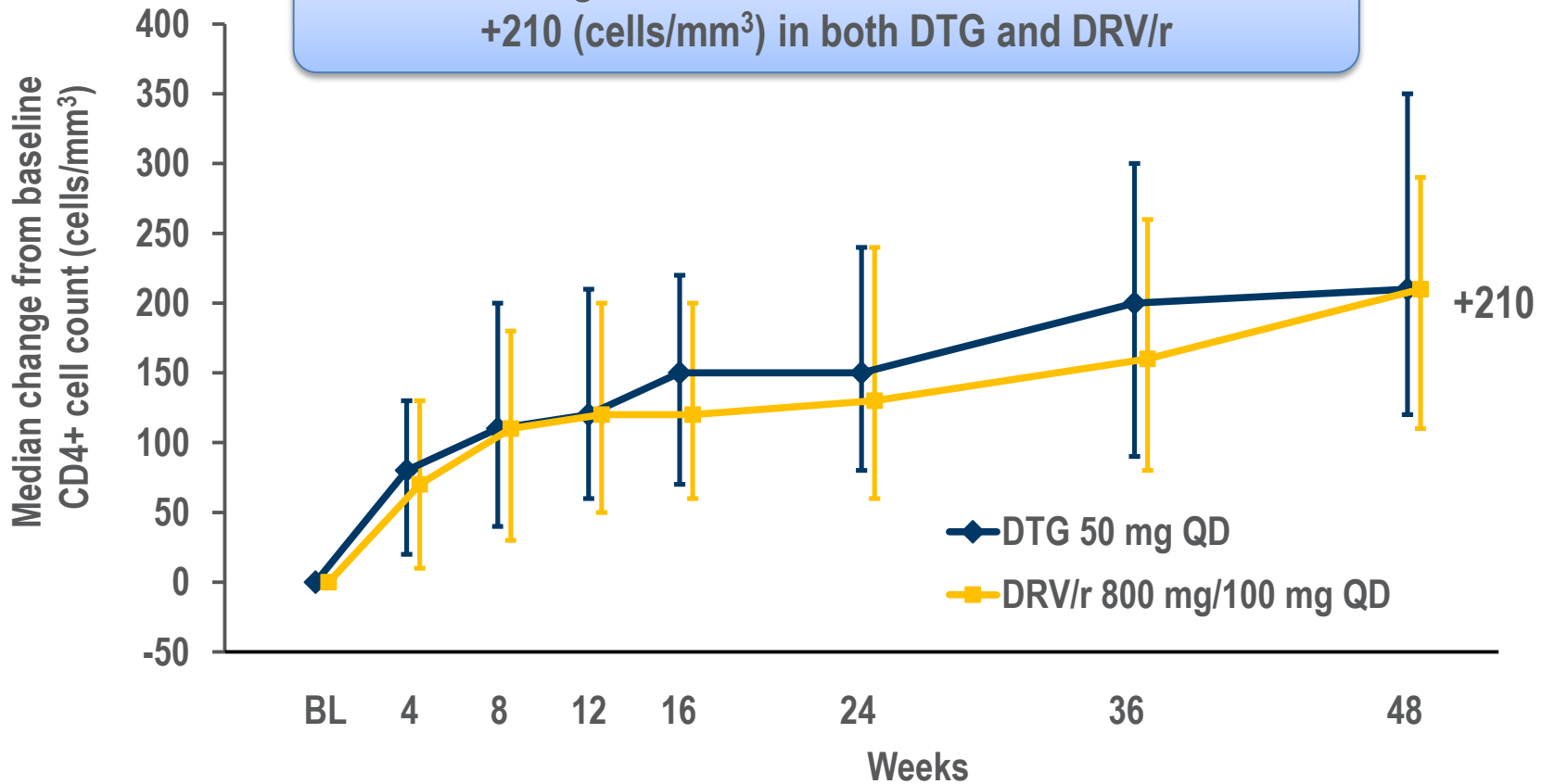
DTG WAS EFFECTIVE REGARDLESS OF BASELINE VIRAL LOAD



- 25% of treatment-naïve patients had a baseline viral load >100,000 copies/mL

PROVEN CD4⁺ T-CELL RESPONSE

Median change from baseline in CD4⁺ T-cell count was +210 (cells/mm³) in both DTG and DRV/r





NO EMERGENT INI, NRTI OR PI MUTATIONS THROUGH 48 WEEKS WITH DTG

No treatment-emergent major INI, NRTI or PI resistance mutations were observed through 48 weeks in either DTG or DRV/r

	DTG 50 mg QD	DRV/r 800/100 mg QD
Protocol-defined virologic failure, n (%)	2 (<1)	2 (<1)
INI mutations, n	0	0
NRTI mutations, n	0	0
PI mutations, n	0*	0

PDVF was defined as 2 consecutive HIV-1 RNA values >200 c/mL, on or after Week 24

*One subject in the DTG treatment group had phenotypic resistance to nelfinavir. This subject had secondary PI resistance mutations L10V, I13V, K20R, E35D, M36I, I62I/V, L63T and L89M at baseline and at PDVF

PDVF, protocol-defined virologic failure

DTG WAS WELL TOLERATED WITH FEW DISCONTINUATIONS THROUGH 48 WEEKS

DTG was well tolerated with lower rates of diarrhoea vs darunavir / r

	DTG 50 mg QD (n=242)	DRV/r 800/100 mg QD (n=242)
Overall, n (%)	206 (85)	205 (85)
Common AEs (≥10% in either arm)		
Diarrhoea	41 (17)	70 (29)
Nausea	39 (16)	43 (18)
Headache	37 (15)	24 (10)
Discontinuations due to AE/ stopping criteria met	4 (2)	10 (4)
Drug-related Grade 2–4	23 (10)	30 (12)
Serious – any event*	26 (11)	13 (5)
Serious drug-related – any event	1 (<1)†	0
Fatal AEs	0	0

*Each individual SAE was reported in <1% of subjects in each treatment group

†DTG + ABC/3TC: 1 suicide attempt (subject with a history of suicidality)

DTG WAS WELL TOLERATED WITH FEW DISCONTINUATIONS

Discontinuations due to AEs at 48 weeks were 2% for DTG and 4% for DRV/r

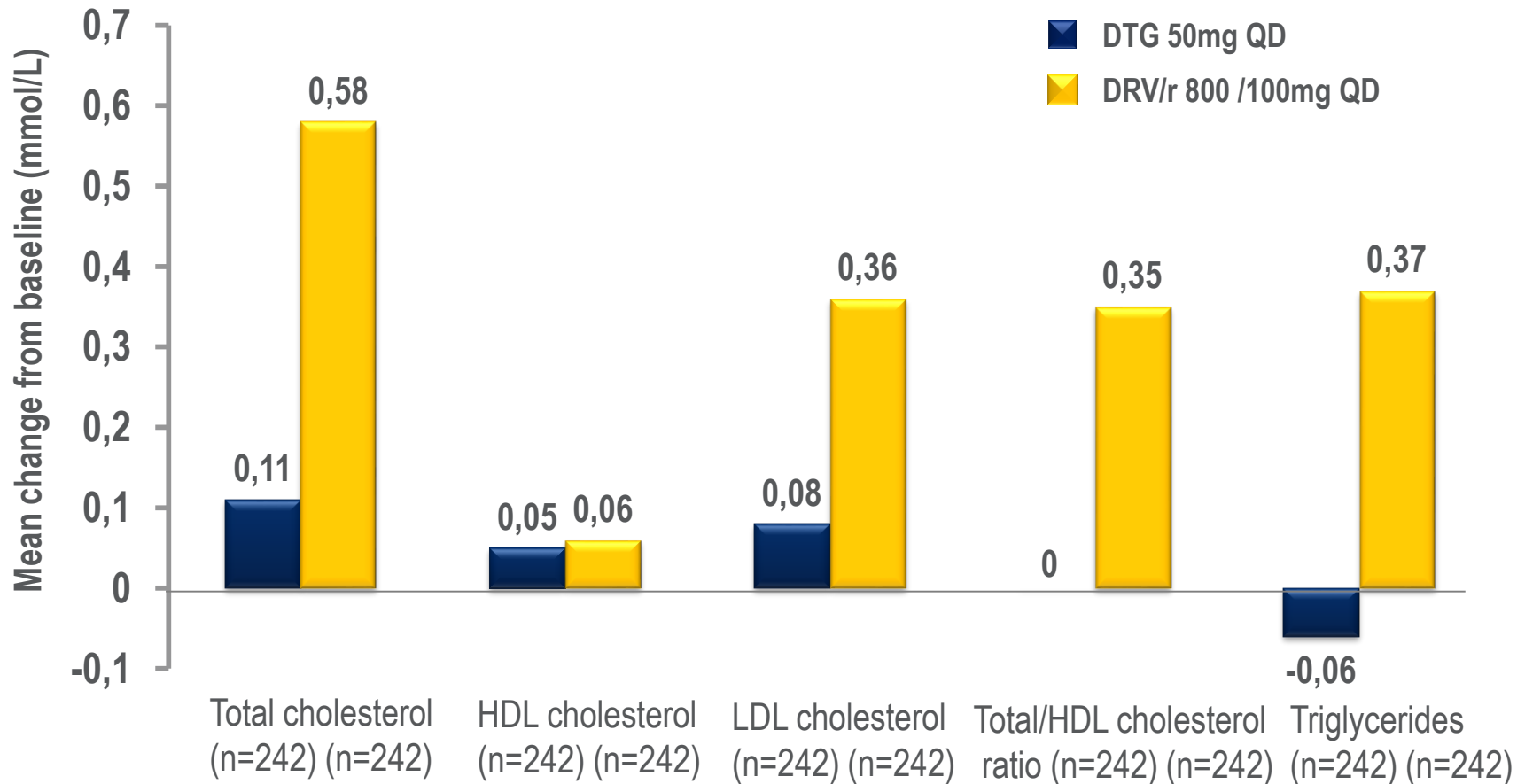
	DTG 50 mg QD (n=242)	DRV/r 800 mg/100 mg QD (n=242)
Individuals with events leading to discontinuation, n (%)	4 (2)	10 (4)
System organ class (>1 event in either arm)		
Gastrointestinal disorders	2 (<1)	2 (<1)
Nervous system disorders	2 (<1)	2 (<1)
General disorders and administration site conditions	0	2 (<1)
Abnormal transaminase	0	2 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (<1)

DTG WAS WELL TOLERATED

Maximum post-baseline emergent toxicity Grade 3–4, n (%)	DTG 50 mg QD (n=242)	DRV/r 800/100 mg QD (n=242)
Cholesterol	0	3 (1)
LDL cholesterol	2 (<1)	6 (2)
ALT	3 (1)	4 (2)
Creatine kinase	16 (7)	9 (4)
Creatinine	0	0

- Small (0.1–0.2 mg/dL) non-progressive increases in serum creatinine were observed in the DTG arm due to inhibition of OCT2
- Mean change from baseline in fasting LDL cholesterol was significantly lower for DTG vs. DRV/r (3.1 mg/dL vs 14.1 mg/dL, $P<0.001$) (pre-specified)
- Significantly fewer Grade ≥ 2 LDL values on DTG (2% vs 7%, $P<0.001$) (pre-specified)

AT 48 WEEKS DTG HAD A FAVOURABLE LIPID PROFILE VS DRV/r



FLAMINGO: SUMMARY

- In treatment-naïve patients, DTG had statistically superior efficacy vs darunavir /r
 - 90% vs 83% reached undetectability at Week 48 ($P=0.025$)
- DTG was effective regardless of baseline viral load
 - 93% of treatment-naïve patients with HIV-1 RNA >100,000 copies. mL reached undetectability
- No emergent primary INI, PI or NRTI mutations were seen in either arm
- DTG was generally well tolerated with lower rates of diarrhoea vs darunavir / r
 - 2% vs 4% discontinued due to AEs at 48 weeks

ABBREVIATIONS

- 3TC, lamivudine
- ABC, abacavir
- AE, adverse event
- ART, antiretroviral therapy
- BID, twice daily
- c/mL, copies/mL
- CMH
- DRV/r, darunavir/ritonavir
- DTG, dolutegravir
- FC, fold change
- FDC, fixed-dose combination
- FTC, emtricitabine
- HIV, Human immunodeficiency virus
- INI, integrase inhibitor
- IQR, interquartile range
- MDSF
- NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- PDVF, protocol defined virologic failure
- PI, protease inhibitor
- RAL, raltegravir
- RNA, ribonucleic acid
- QD, once daily

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 abakavir innehållande 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 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 Datum för översyn av produktresumén 02/2017.

TIVICAY är ett registrerat varumärke som tillhör företagsgruppen ViiV Healthcare.