







SAILING

Efficacy and safety of dolutegravir (DTG) in treatment-experienced INI-naïve patients

DTG TRIALS IN TREATMENT-EXPERIENCED ADULT SUBJECTS WITH HIV

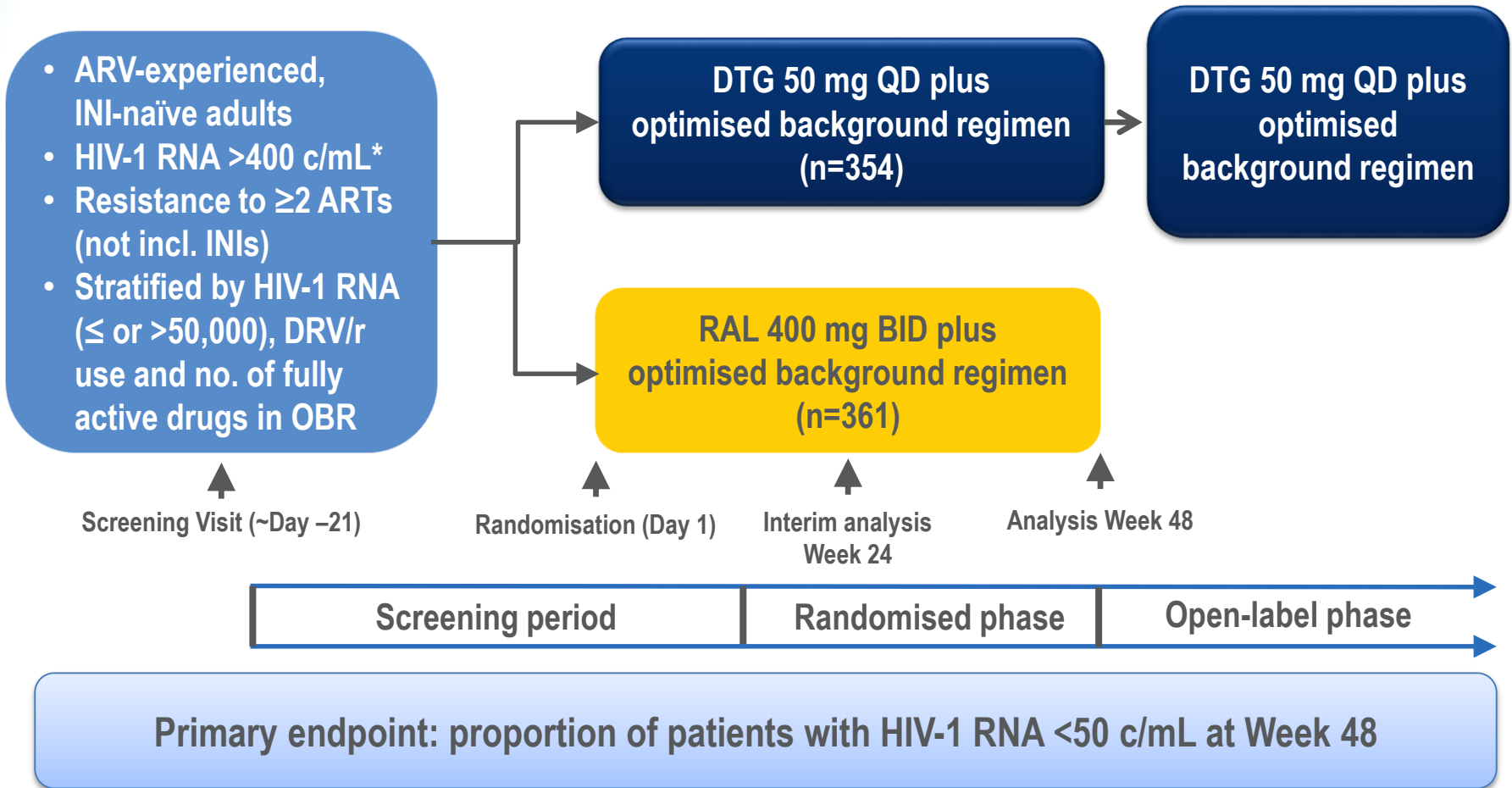
SAILING¹ INI-naïve	N=715	Phase III, randomised, double-blind, active-controlled, parallel group, non-inferiority, multicentre study of: <ul style="list-style-type: none">• DTG (50 mg QD) + ART• RAL (400 mg BID) + ART	 SAILING
VIKING² (Cohort I) INI-resistant	N=27	Phase IIb open-label, single-arm multicentre study (Cohort I) of: <ul style="list-style-type: none">• DTG 50 mg QD + OBR (not incl. RAL)	 VIKING
VIKING² (Cohort II) INI-resistant	N=24	Phase IIb open-label, single arm multicentre study (Cohort II) of: <ul style="list-style-type: none">• DTG (50 mg BID) + OBR (not incl. RAL)• subjects required to have ≥1 fully active ARV for Day 11 optimisation (not required for Cohort I)	 VIKING
VIKING-3³ INI-resistant	N=183	Phase III, open-label, single-arm, multicentre study of: <ul style="list-style-type: none">• DTG (50 mg BID) + OBR (not incl. RAL)	 VIKING-3

1. Cahn P, et al. *Lancet* 2013;382(9893):700-708

2. Eron JJ, et al. *J Infect Dis* 2013;207:740-8

3 Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al, for the VIKING-3 Study Group. *J Infect Dis*. 2014;210:355-362

SAILING: STUDY DESIGN

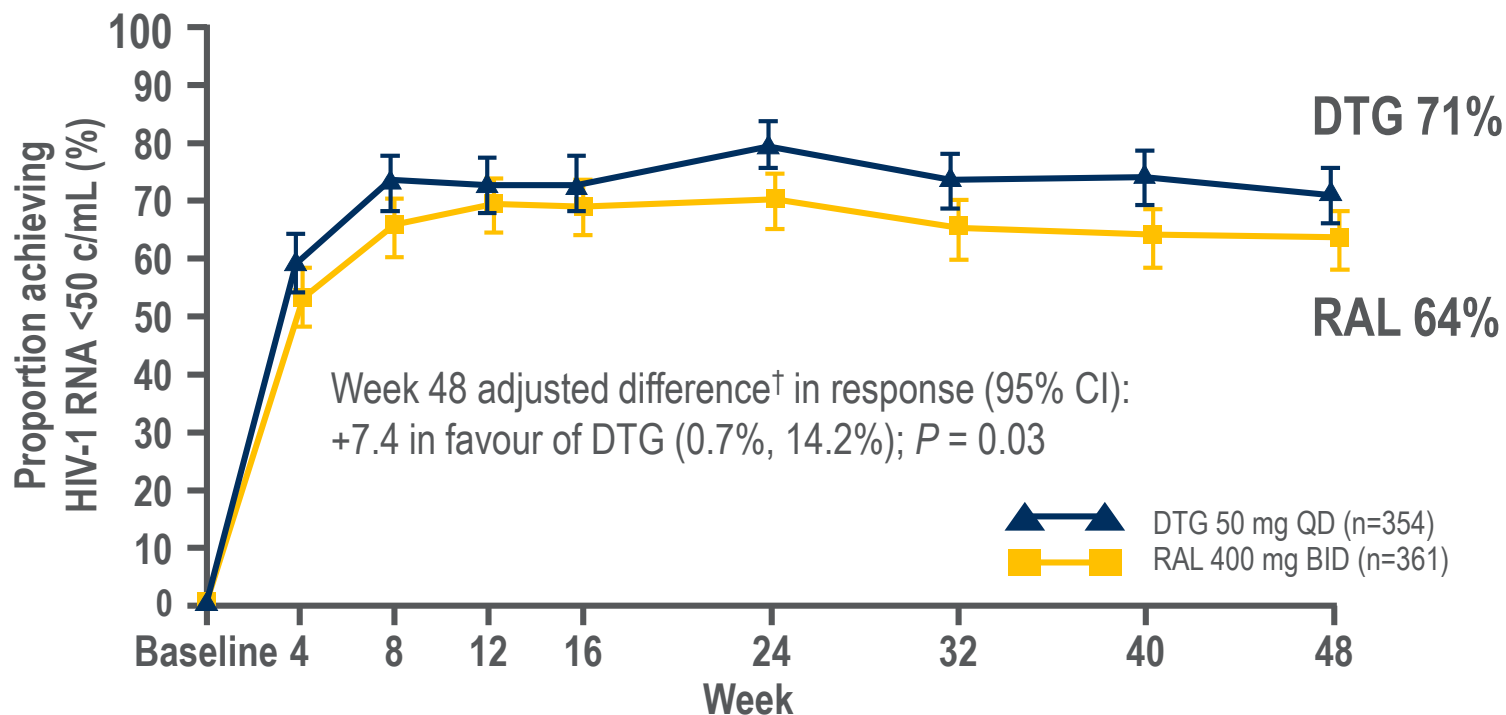


*With 2 consecutive HIV-1 RNA ≥400 c/mL, unless screening HIV-1 RNA >1,000 c/mL

BASELINE CHARACTERISTICS

	DTG 50 mg QD (n=354)	RAL 400 mg BID (n=361)
Age, median (years)	42	43
Gender, female (%)	30	34
Race		
White (%)	49	48
African American or African heritage (%)	40	44
HIV-1 RNA, median (log ₁₀ c/mL)	4.17	4.21
>50,000 c/mL (%)	30	30
CD4+ count, median (cells/mm ³)	205	193
HBV coinfection (%)	5	4
HCV coinfection (%)	9	13
Duration prior ART, median (months)	80	72
≥3 class resistance (%)	47	51
Most common background regimens, n (%)		
DRV/r, TDF	62 (18)	73 (20)
LPV/r, TDF	40 (11)	40 (11)
DRV/r, ETR	33 (9)	40 (11)
LPV/r	36 (10)	35 (10)
ATV/r, TDF	37 (10)	33 (9)
DRV/r, MVC	23 (6)	19 (5)

IN TREATMENT-EXPERIENCED, INI-NAÏVE PATIENTS, DTG HAD STATISTICALLY SUPERIOR EFFICACY VS RAL



DTG 50 mg QD was statistically superior to RAL 400 mg BID based on a pre-specified snapshot analysis* (HIV-1 RNA <50 copies / mL) at Week 48 (*P* = 0.03)

Mean (SD) CD4+ change from baseline to Week 48 was similar between arms: DTG: +162 (151) cells/mm³; RAL: +153 (144) cells/mm³

*Analysis based on all subjects randomised who received ≥1 dose of study drug, excluding four subjects at one site with violations of good clinical practice; SD, standard deviation

[†]Adjusted difference based on stratified analysis adjusting for BL HIV-1 RNA (≤50,000 c/mL vs >50,000 c/mL), DRV/r use without primary PI mutations and baseline PSS (2 vs <2)

FEWER VIROLOGIC NON-RESPONDERS FOR DTG VS. RAL (SNAPSHOT)

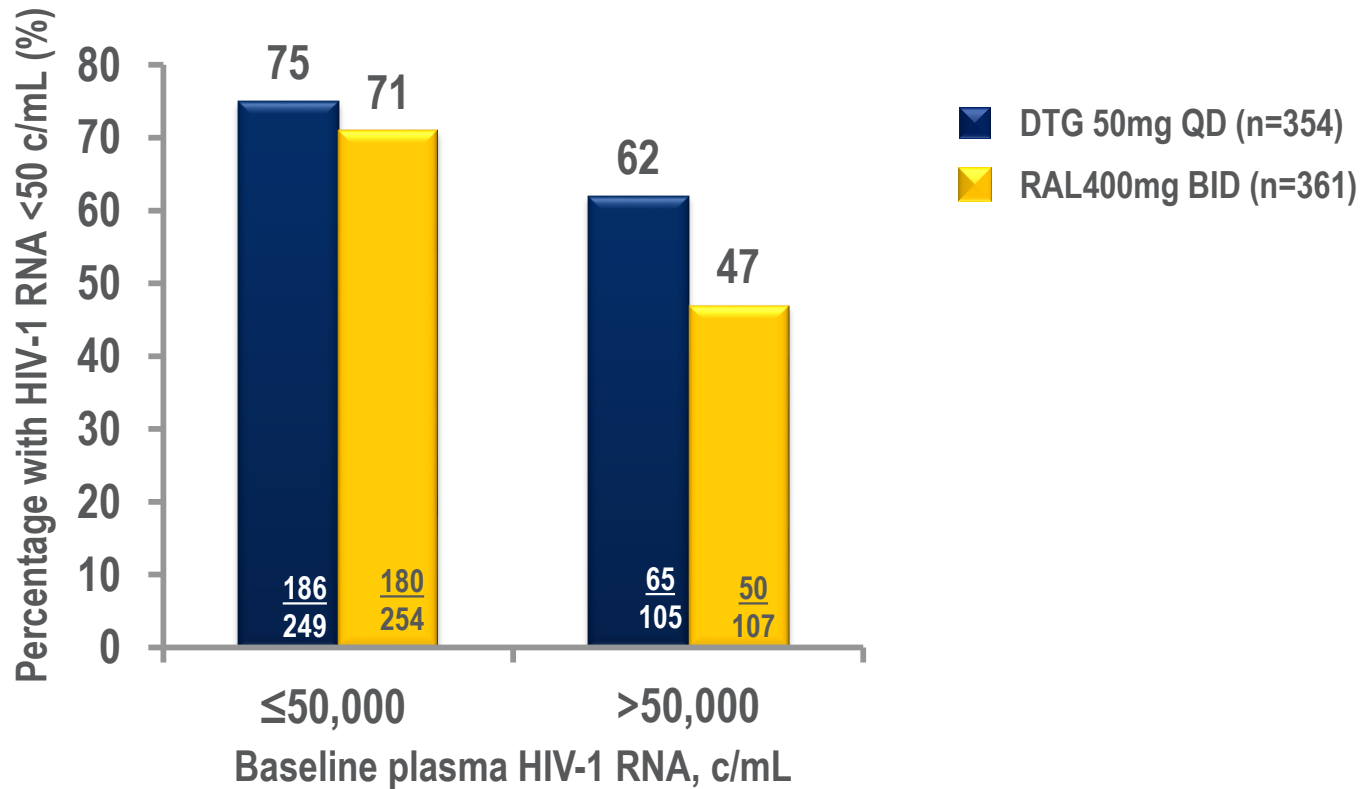
n/N (%)	DTG 50 mg QD (n=354)	RAL 400 mg BID (n=361)
HIV-1 RNA <50 c/mL, n (%)	251 (71)	230 (64)
Virologic non-responder ^a	71 (20)	100 (28)
No virologic data at Week 48 ^b	32 (9)	31 (9)
Per protocol, HIV-1 RNA <50 c/mL	238/325 (73)	225/340 (66)
Adjusted difference, % (95% confidence interval)	7.5% (0.6, 14.3)	
Response <50 c/mL by baseline HIV-1 RNA		
≤50,000 c/mL	186/249 (75)	180/254 (71)
>50,000 c/mL	65/105 (62)	50/107 (47)
Response <50 c/mL by background regimen phenotypic susceptibility score^c		
<2	70/104 (67)	61/94 (65)
2	181/250 (72)	169/267 (63)
Use of DRV without primary PI mutations		
Yes	50/72 (69)	54/77 (70)
No	201/282 (71)	176/284 (62)

^a HIV-1 RNA not <50 c/mL in window; discontinued for lack of efficacy; discontinued for other reason while not <50 c/mL; change in ART

^b Discontinued due to AE, death or for other reasons unrelated to safety; missing data but still on study

^c Two subjects with PSS=3 were included in the score=2 category.

DTG WAS EFFECTIVE REGARDLESS OF BASELINE VIRAL LOAD



- 30% of patients had baseline viral load >50,000 copies/mL

DTG HAD FEWER RESISTANCE MUTATIONS THAN RAL THROUGH 48 WEEKS

The proportion of subjects with evidence of INI resistance was significantly lower in the DTG arm than in the RAL arm

	DTG 50 mg QD + OBR (n=354)	RAL 400 mg BID + OBR (n=361)
Protocol-defined virologic failure, n (%)	21 (6)	45 (12)
INI mutations*, n (%)	4(1) [†]	17 (5) [‡]

* Adjusted difference: -3.7% (95% CI:-6.1%,-1.2%); $P=0.003$. As the upper end of the 95% CI for the adjusted treatment difference did not include 0, this finding demonstrated a statistically significant difference in favour of DTG.

[†] Treatment-emergent INI mutations detected: R263K, R263R/K, V151V/I; one patient developed a T97A and E138T/A mutation, however this patient was subsequently found to have a Q148 mutation at baseline.

[‡]One patient in each group had INI resistance at baseline

Substitutions seen at positions R263 and V151 did not confer high levels of resistance to DTG (2<fold change in IC50), or cross resistance to RAL.

DTG WAS WELL TOLERATED WITH FEW DISCONTINUATIONS

Adverse Events (AE), n (%) at 48 weeks	DTG 50 mg QD (n=357)	RAL 400 mg BID (n=362)
Subjects with AEs leading to discontinuation, n (%)	4 (1)	11 (3)
Serious drug-related AEs	2 (1)	4 (1)
Fatal AEs	0	3 (1)

Low rate of discontinuation due to AEs at 48 weeks (1% for DTG and 3% for RAL)

DTG OFFERED SIMILAR TOLERABILITY TO RAL THROUGH 48 WEEKS

AEs, n (%)	DTG 50 mg QD (n=357)	RAL 400 mg BID (n=362)
AEs (≥5% in either arm)		
Diarrhoea	71 (20)	64 (18)
Upper respiratory tract infection	38 (11)	29 (8)
Headache	33 (9)	31 (9)
Nausea	29 (8)	29 (8)
Cough	33 (9)	24 (7)
Influenza	24 (7)	26 (7)
Nasopharyngitis	23 (6)	22 (6)
Urinary tract infection	26 (7)	18 (5)
Vomiting	20 (6)	20 (6)
Fatigue	15 (4)	24 (7)
Rash	19 (5)	18 (5)
Arthralgia	10 (3)	18 (5)
Upper abdominal pain	17 (5)	5 (1)

DTG WAS WELL TOLERATED¹

	DTG 50 mg QD (n=357)	RAL 400 mg BID (n=362)
ALT	9 (3%)	7 (2%)
Cholesterol	6 (2%)	14 (4%)
Creatinine*	1 (<1%)	1 (<1%)
Hyperglycaemia	4 (1%)	7 (2%)
Lipase	4 (1%)	7 (2%)
Total bilirubin**	21 (6%)	14 (4%)
CPK	7 (2%)	4 (1%)

* As previously described, small non-progressive increase in serum creatinine due to OCT2 inhibition²

** 16/21 subjects in the DTG arm and 11/14 in the RAL arm were receiving ATV¹

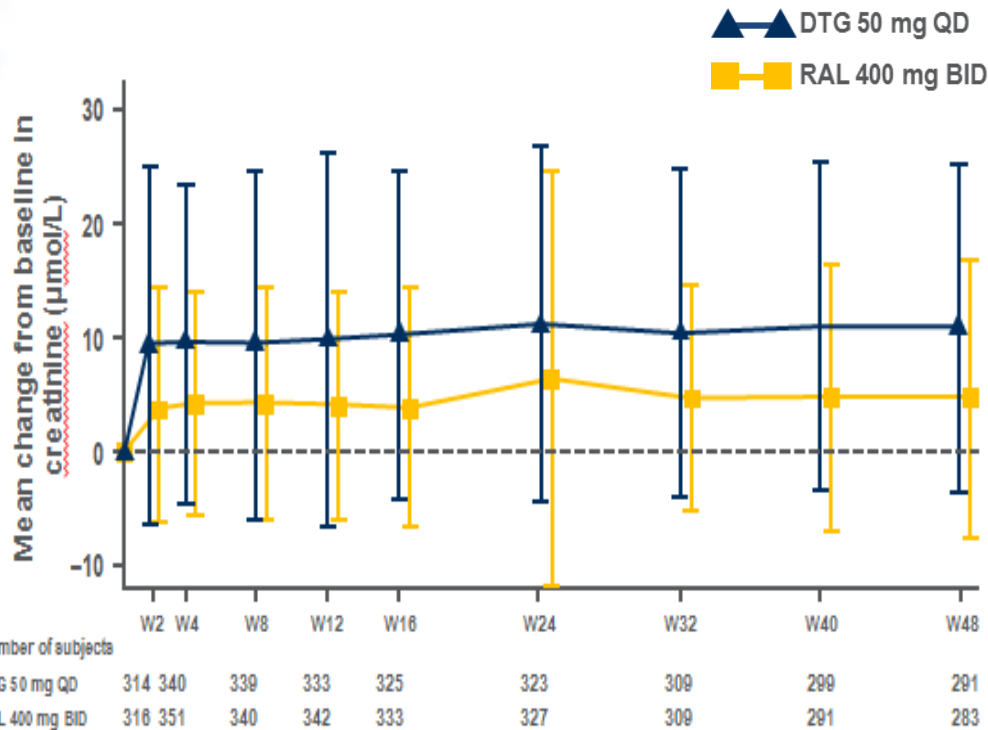
ALT, alanine aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase

1. Adapted from Cahn P, et al. *Lancet* 2013;382(9893):700-708

2. Koteff J et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):990-996

THE EFFECT OF DTG ON SERUM CREATININE IS NOT CLINICALLY RELEVANT

Small increases in serum creatinine occurred initially and then remained stable through 48 weeks.¹ These changes are not considered to be clinically relevant as the glomerular filtration rate is unchanged.²



	DTG 50 mg QD (n=357)	RAL 400 mg BID (n=362)
Renal laboratory values ³		
Change from baseline serum creatinine (µmol/L), mean (SD)	11.1 (15.53)* (n=291)	5.1 (12.23) (n=283)
Change from baseline urine albumin/creatinine ratio (mg/mmol), mean (SD)	-0.33 (27.51) (n= 260)	-0.56 (31.81) (n=253)

*As previously described, small non-progressive increase in serum creatinine due to OCT2 inhibition

ALT, alanine aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase

1. Adapted from Cahn P, et al. *Lancet* 2013;382(9893):700-708
2. Koteff J et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):990-996
3. Adapted from Cahn P, et al. IAS 2013. Abstract WELBB03

SUMMARY

In the Week 48 primary analysis, DTG 50 mg QD was statistically superior to RAL BID in proportion of subjects achieving HIV-1 RNA <50 c/mL

- In treatment experienced, INI-naïve subjects, DTG had statistically superior efficacy vs RAL
 - 71% vs 64% reached undetectability at Week 48 ($P=0.03$)
- DTG was effective regardless of baseline viral load
 - 62% of treatment-experienced patients with HIV-1 RNA >50,000 copies/mL reached undetectability
- Differences driven by lower rate of virologic failure in subjects on DTG
 - Proportion of subjects with evidence of INI resistance was significantly lower in DTG arm
 - Treatment-emergent resistance to background regimen was also statistically lower in DTG arm
- DTG 50 mg QD was well tolerated and offered similar tolerability to RAL
 - 1% vs 3% discontinued due to AEs

ABBREVIATIONS

- AE, adverse event
- ART, antiretroviral therapy
- ARV, antiretroviral
- ATV/r, atazanavir/ritonavir
- BID, twice daily
- c/mL, copies/mL
- DRV/r, darunavir/ritonavir
- DTG, dolutegravir
- ETR, etravirine
- HBV, hepatitis B virus
- HCV, hepatitis C virus
- HIV, Human immunodeficiency virus
- INI, integrase inhibitor
- LPV/r, lopinavir/ritonavir
- MVC, maraviroc
- OBR, optimised background regimen
- PDVF, protocol-defined virologic failure
- RAL, raltegravir
- RNA, ribonucleic acid
- TDF, tenofovir
- mITT-E, modified intent-to-treat exposed analysis
- 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.