



HOW DOES A DOLUTEGRAVIR BASED REGIMEN COMPARE TO ATRIPLA® IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS?

SINGLE STUDY DATA UP TO 144 WEEKS

(Based on data from 144 week abstract)


ATRIPLA® is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC
ATRIPLA® may not be licensed for initial use in all markets

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

SINGLE 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



FLAMINGO 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 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



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

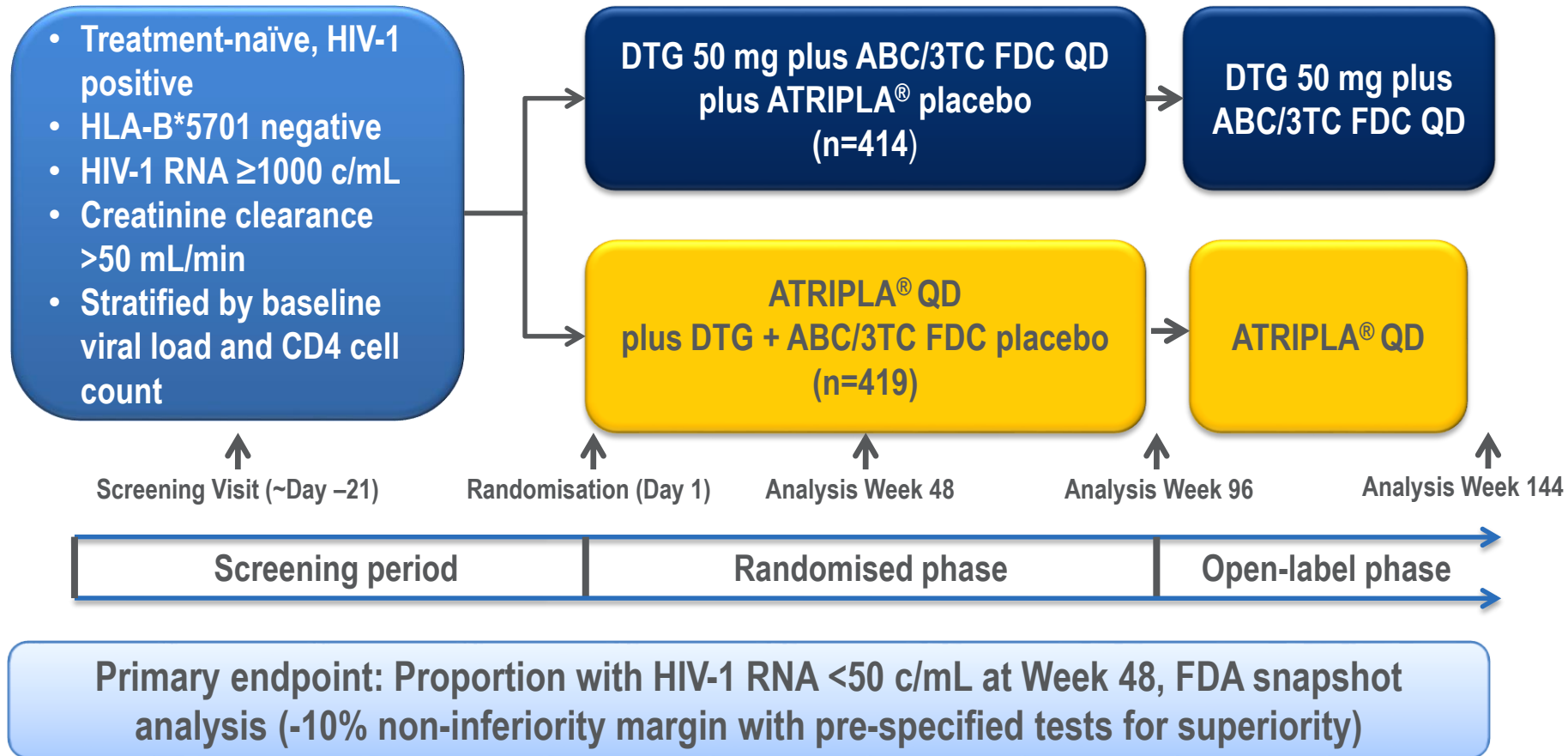
Clotet B, et al. *Lancet* 2014; 383: 2222-31

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

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

*Given as 2 x 400 mg tablets

SINGLE STUDY DESIGN

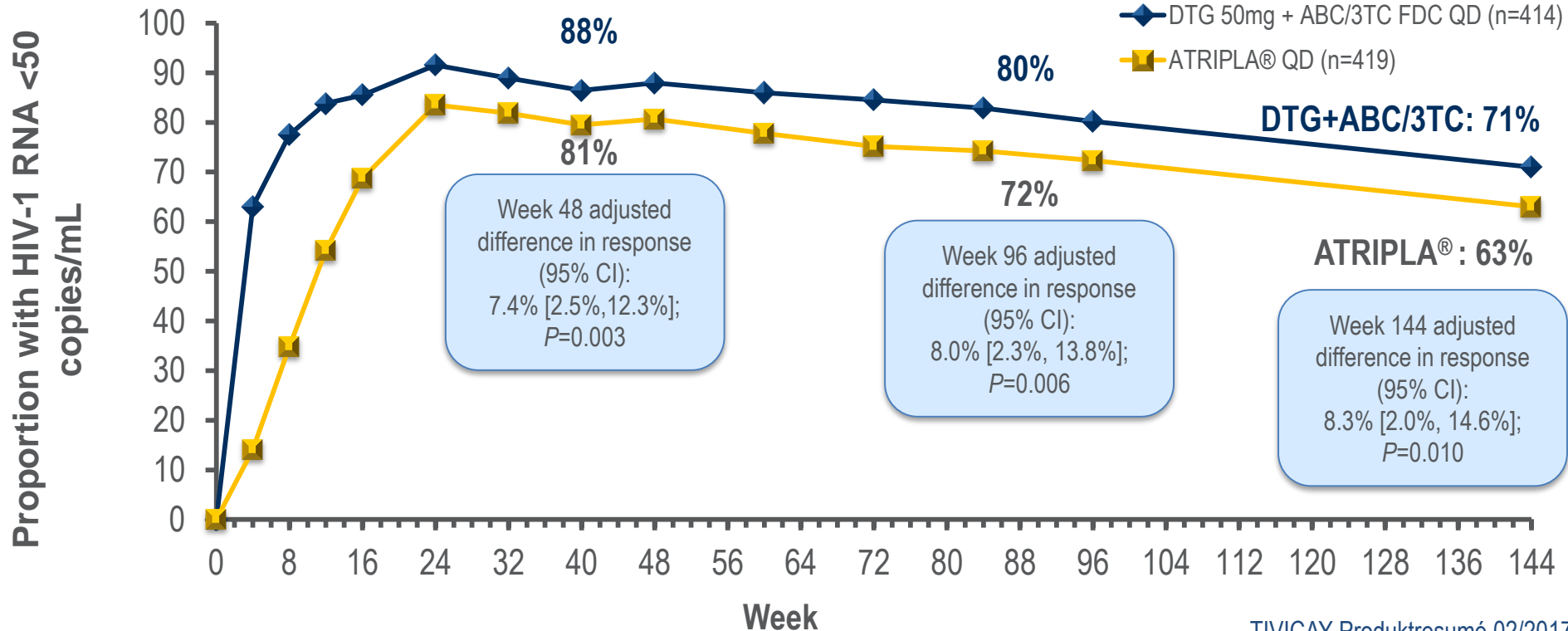


BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	DTG 50 mg + ABC/3TC QD (n=414)	ATRIPLA® QD (n=419)
Median age, years (range)	36 (18-68)	35 (18-35)
Female, n (%)	67 (16)	63 (15)
African American / African Heritage, n (%)	98 (24)	99 (24)
CDC class C, n (%)	18 (4)	17 (4)
Baseline HIV-1 RNA		
Median (log ₁₀ c/mL)	4.67	4.70
>100,000 c/mL, n (%)	134 (32)	131 (31)
Median CD4 cell count, cells/mm³	334.5	339.0
<200, %	14	14
200 to <350, %	39	38
350 to <500, %	32	31
≥500, %	15	17

DTG + ABC/3TC MAINTAINED STATISTICALLY SUPERIOR EFFICACY VS ATRIPLA® UP TO 144 WEEKS

DTG + ABC/3TC was statistically superior to ATRIPLA® at 48, 96 and 144 weeks
 DTG + ABC/3TC demonstrated rapid suppression of viral load vs ATRIPLA®
 (28 days vs 84 days, respectively; $P < 0.0001$)



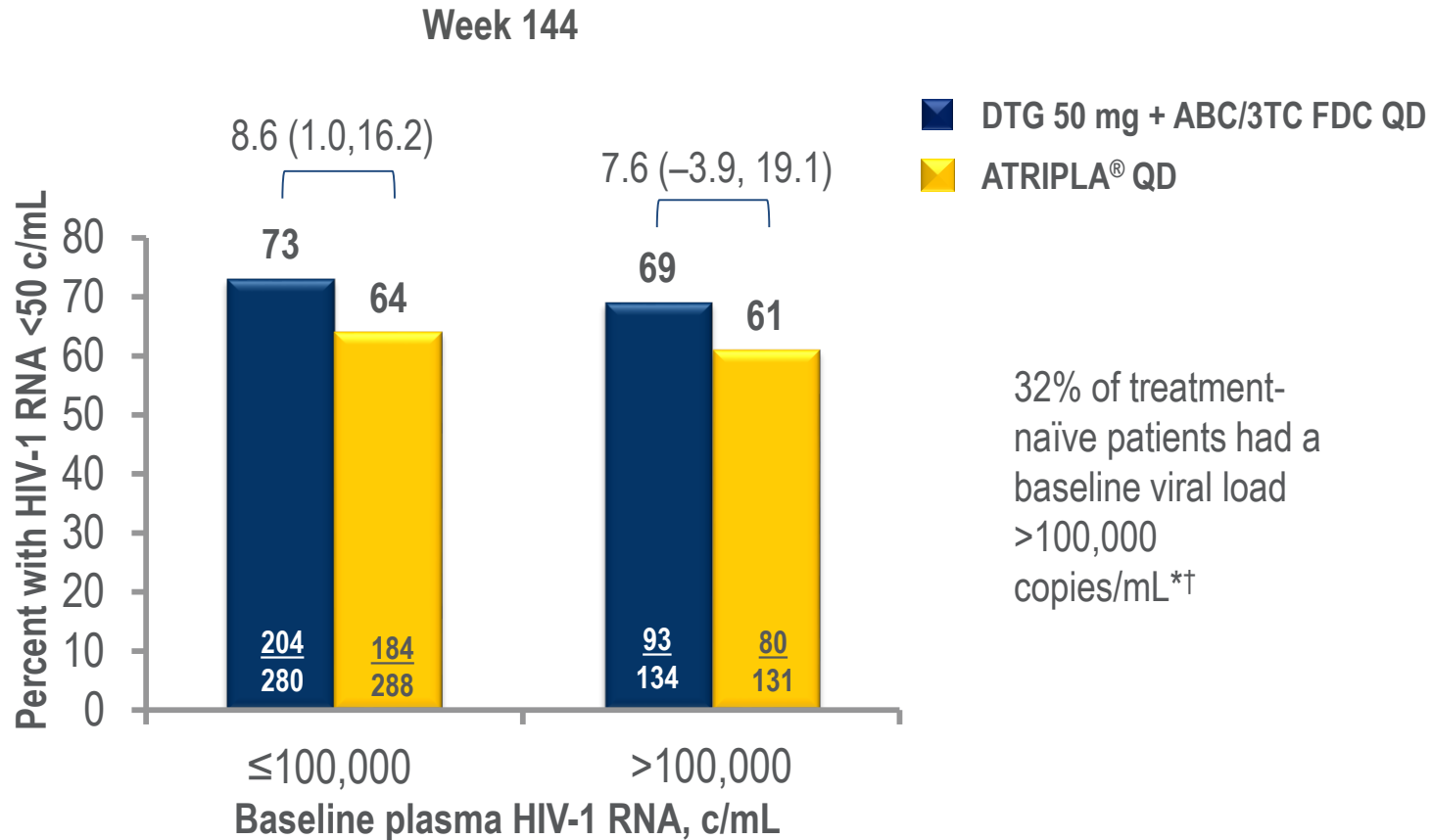
TIVICAY Produktresumé 02/2017

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

Adapted from Walmsley S, et al. Poster presented at: 21st CROI 2014. Poster 543

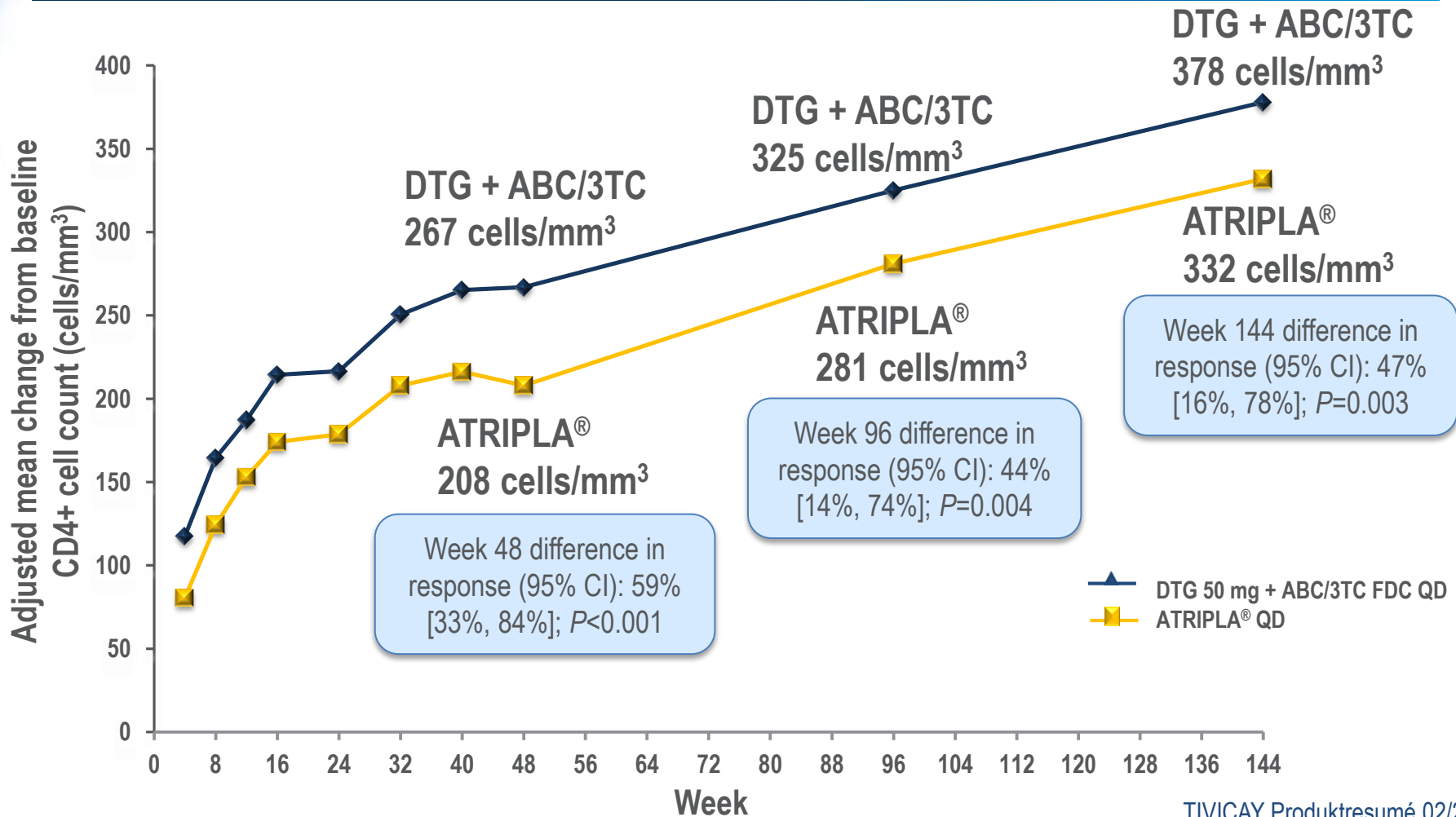
Adapted from Pappa K, et al. Abstract presented at: 54th ICAAC 2014

DTG + ABC/3TC WAS EFFECTIVE REGARDLESS OF BASELINE VIRAL LOAD



* $P=0.831$; †test for homogeneity; P value confirms that there is no evidence of heterogeneity in treatment difference across the baseline stratification factors

DTG + ABC/3TC HAD STATISTICALLY SUPERIOR CD4+ T-CELL INCREASES VS ATRIPLA® UP TO 144 WEEKS



TIVICAY Produktresumé 02/2017

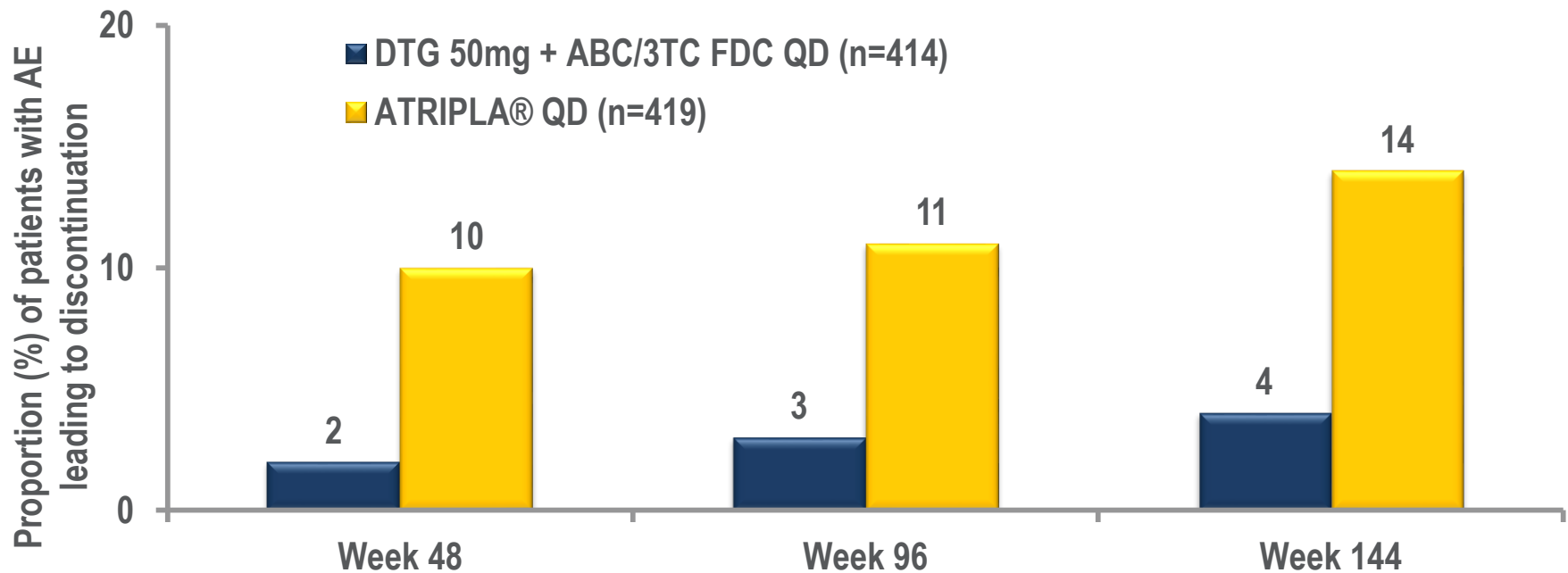
Adapted from Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18

Adapted from Walmsley S, et al. Poster presented at: 21st CROI 2014. Poster 543

Adapted from Pappa K, et al. Abstract presented at: 54th ICAAC 2014

FEWER DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS UP TO 144 WEEKS WITH DTG + ABC/3TC VS ATRIPLA®

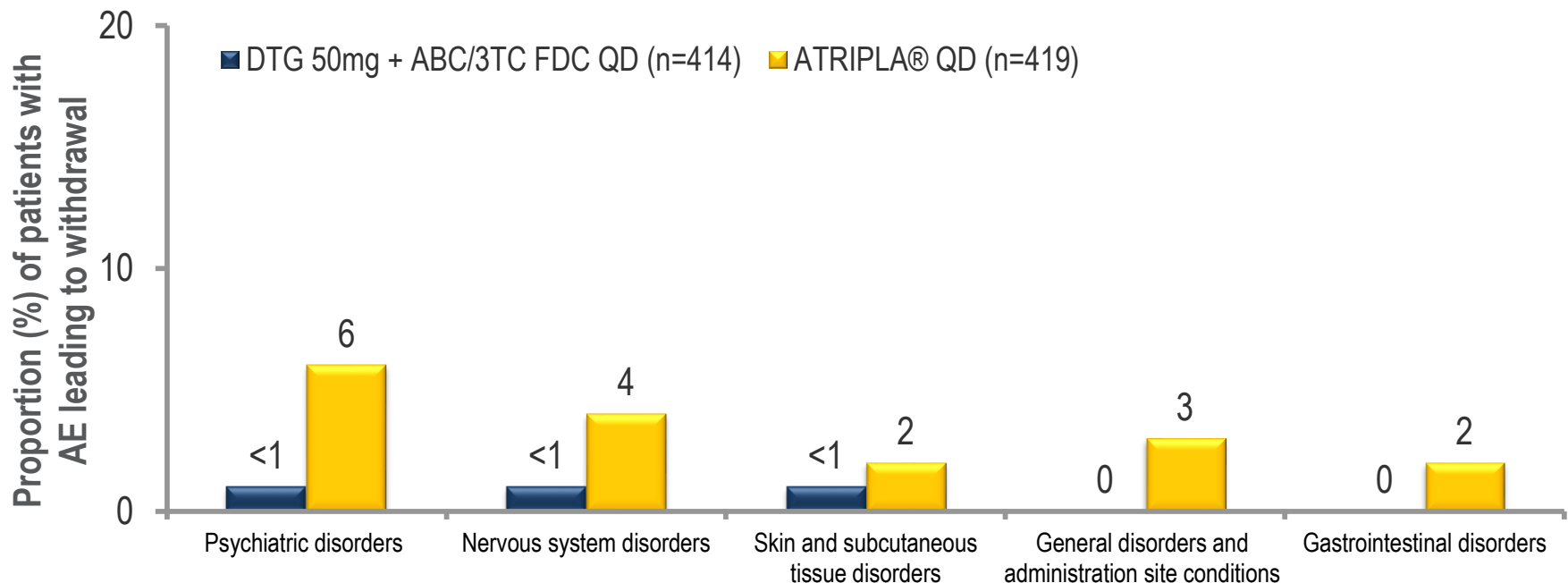
Discontinuations due to AEs were 4% for DTG + ABC/3TC vs 14% for ATRIPLA® at Week 144



DTG + ABC/3TC WAS GENERALLY BETTER TOLERATED VS ATRIPLA® UP TO 144 WEEKS WITH FEWER DISCONTINUATIONS

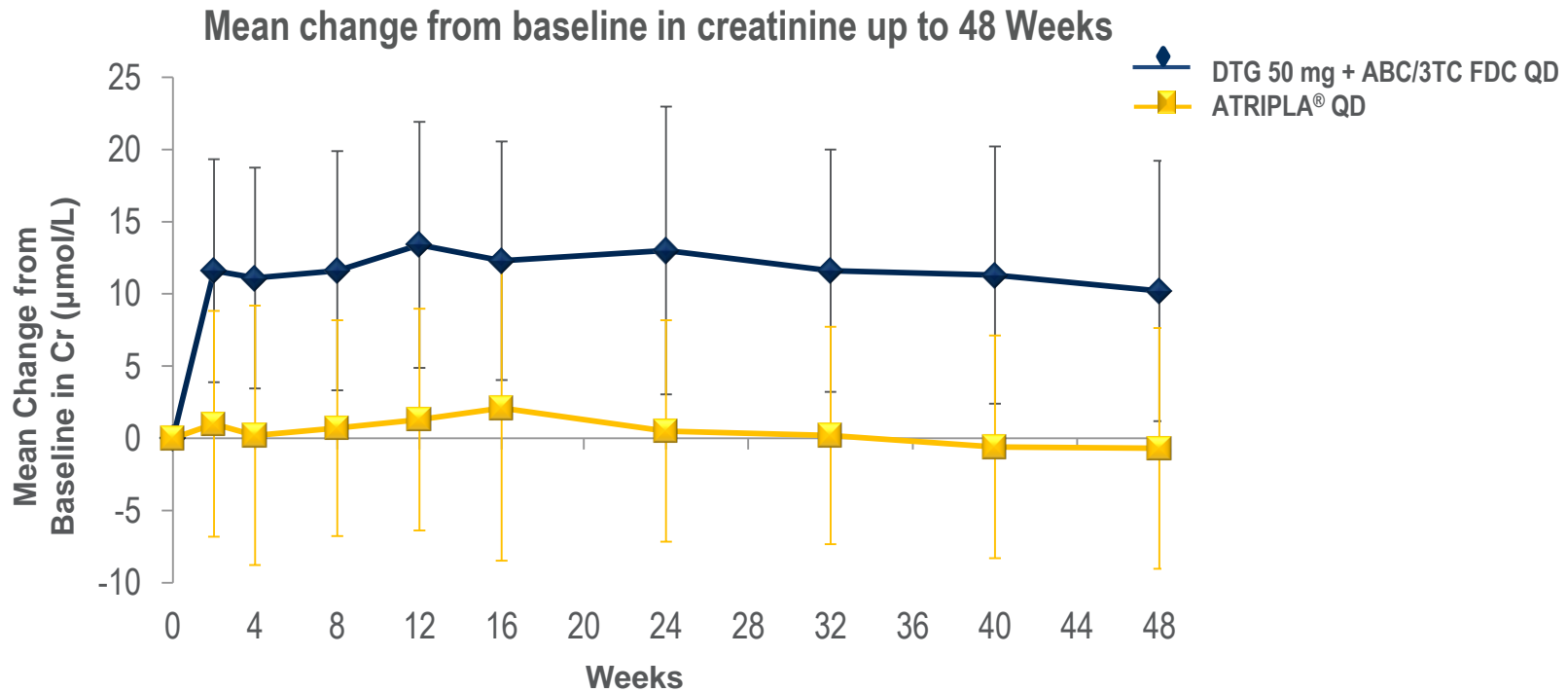
The incidence of psychiatric or nervous system disorders leading to withdrawal up to 144 weeks was <1% each for DTG + ABC/3TC and 6%, 4% respectively for ATRIPLA®

Common AEs leading to withdrawal by system organ class ($\geq 2\%$ in either arm)



THE EFFECT OF DTG + ABC/3TC ON SERUM CREATININE IS NOT CLINICALLY RELEVANT

Small increases in serum creatinine occurred in the first week and remained stable up to 48 weeks
 These changes are not considered to be clinically relevant as the glomerular filtration rate is unchanged



DTG + ABC/3TC HAS DEMONSTRATED A HIGH BARRIER TO RESISTANCE TO DATE

No INI or NRTI resistance seen with DTG + ABC/3TC up to 144 weeks

	DTG 50 mg +ABC/3TC QD (n=414)			ATRIPLA® QD (n=419)		
	Week 48	Week 96	Week 144	Week 48	Week 96	Week 144
INI-resistant major substitution	0	0*	0*	N/A	N/A	N/A
NRTI major mutations	0	0	0	1†	1†	1†
NNRTI major mutations	N/A	N/A	N/A	4‡	6**	6**

*E157Q/P polymorphism detected in 1 patient with no significant change in INI phenotypic susceptibility

†Treatment emergent NRTI mutations detected: K65R

‡Treatment-emergent NNRTI mutations detected: K101E (n=1), K103K/N (n=1), G190G/A (n=1) and K103N+G190G/A (n=1)

**Treatment-emergent NNRTI mutations detected: K101E (n=1); K103N (n=1); K103K/N (n=2), G190A (n=1); K103N+G190A (n=1)

TIVICAY Produktresumé 02/2017

Adapted from Pappa K, et al. Abstract presented at: 54th ICAAC 2014

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

Adapted from Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18 (suppl appendix)

Adapted from Walmsley S, et al. Poster presented at: 21st CROI 2014. Poster 543

SINGLE: SUMMARY

- DTG + ABC/3TC had statistically superior efficacy vs ATRIPLA®
 - 88% vs 81% remained undetectable at 48 weeks ($P=0.003$)
 - 80% vs 72% remained undetectable at 96 weeks ($P=0.006$)
 - 71% vs 63% remained undetectable at 144 weeks ($P=0.010$)

- DTG + ABC/3TC was effective regardless of baseline viral load
 - 83% of treatment-naïve patients with HIV-1 RNA >100,000 copies/mL remained undetectable at 48 weeks
 - DTG + ABC/3TC was still as effective as ATRIPLA® in patients with high baseline viral loads at 96 weeks
 - 69% of treatment-naïve patients with HIV-1 RNA >100,000 copies/mL remained undetectable at 144 weeks

- DTG + ABC/3TC was generally better tolerated vs ATRIPLA® with fewer discontinuations
 - 2% vs 10% discontinued due to AEs at 48 weeks
 - 3% vs 11% discontinued due to AEs at 96 weeks
 - 4% vs 14% discontinued due to AEs at 144 weeks

- No INI or NRTI resistance up to 144 weeks with DTG-based regimen

ABBREVIATIONS

- 3TC, lamivudine
- ABC, abacavir
- AE, adverse event
- ALT, alanine amino transferase
- AST, aspartate amino transferase
- BID, twice daily
- c/mL, copies/mL
- CDC, Centres for Disease Control
- Cr, creatinine
- DRV/r, darunavir/ritonavir
- DTG, dolutegravir
- FDA, Food and Drug Administration
- FDC, fixed-dose combination
- HIV, human immunodeficiency virus
- INI, integrase inhibitor
- NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- QD, once daily
- RAL, raltegravir
- RNA, ribonucleic acid
- ULN, upper limit of normal

MINIMIFORMATION OCH RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR

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.

Samtidig administrering av Tivicay och **dofetilid** är kontraindicerad på grund av risken för livshotande toxicitet. Vid tecken på **överkänslighetsreaktion** skall dolutegravir omedelbart utsättas. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med **samtidig hepatit B- och/eller C-infektion**. Patienterna ska övervakas vid samtidig behandling med **metformin**.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse kontakta biverkningsenheten på GlaxoSmithKline:

Telefon: 08-638 93 00 Postadress: Biverkningsenheten, GlaxoSmithKline, Box 516, 169 29 Solna