







VIKING

**Efficacy and safety of dolutegravir
in treatment-experienced subjects**

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	
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)	
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-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)	

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.

VIKING-3: KEY OBJECTIVES

Primary objective: antiviral efficacy at Day 8 and Week 24

Primary endpoints

**Change from baseline in
HIV-1 RNA with DTG 50 mg BID
at Day 8
Proportion of subjects with
HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 24**

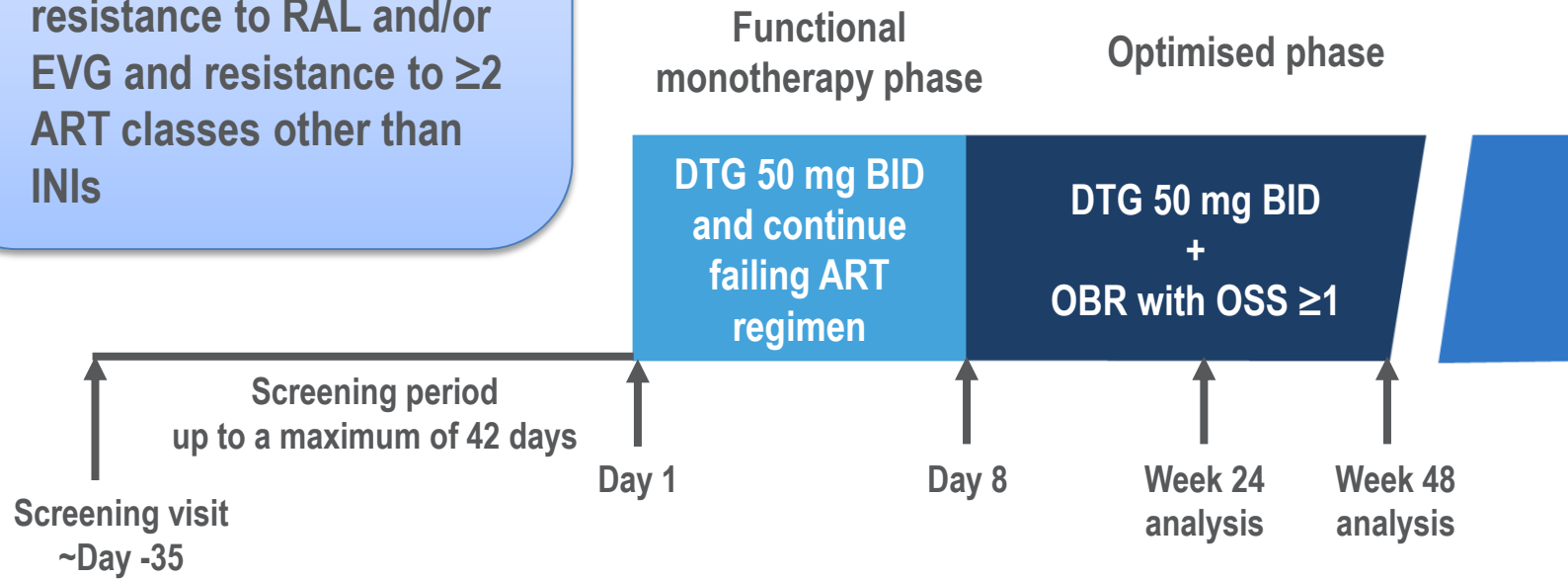
Secondary endpoints incl.

**Predictors of response
(e.g. baseline INI resistance)
Safety and tolerability**

VIKING-3: STUDY DESIGN (N=183)

Main eligibility criteria:

- HIV-1 RNA ≥ 500 c/mL
- Screening or documented historic evidence of resistance to RAL and/or EVG and resistance to ≥ 2 ART classes other than INIs



BASELINE CHARACTERISTICS^{1,2}

Characteristic, n (%)	DTG 50 mg BID (N=183)
Male gender	141 (77)
African American/African heritage	49 (27)
CD4+ cells/mm ³ , median (IQR)	140 (19–1110)
CDC class C, n (%)	102 (56)
Hepatitis B and/or hepatitis C positive, n (%)	38 (21)

VIKING-3 is being conducted in a diverse population of patients with advanced disease¹

1. Adapted from Nichols G, et al. HIV11 2012. Abstract O232

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

PATIENTS HAD EXTENSIVE PRIOR USE OF MULTIPLE ARVS AND EXTENSIVE ARV RESISTANCE

Characteristic	DTG 50 mg BID (N=183)
Prior ART	
Duration in years, median (range)	13 (0.3–25)
Number of ARVs, median (range)	14 (3–23)
DRV/r, n (%)	134 (73)
ETR, n (%)	102 (56)
ENF, n (%)	90 (49)
MVC, n (%)	59 (32)
Resistance, n (%)	
INI (RAL and/or EVG)*	183 (100)
≥2 NRTI resistance-associated mutation	137 (75)
≥1 NNRTI resistance-associated mutation	128 (70)
≥2 PI resistance-associated mutation	113 (62)

*INI resistance = presence of T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R, N155H or a RAL FC >1.5 or EVG FC

>2.5; 68% at screening, 32% with documented resistance from prior INI failure

NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitor

Adapted from. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al, for the VIKING-3 Study Group. *J*

Infect Dis. 2014;210:355-362

Nichols G, et al. HIV11 2012. Abstract O232

PATIENTS HAD A BROAD RANGE OF GENOTYPIC AND PHENOTYPIC INI RESISTANCE AT BASELINE

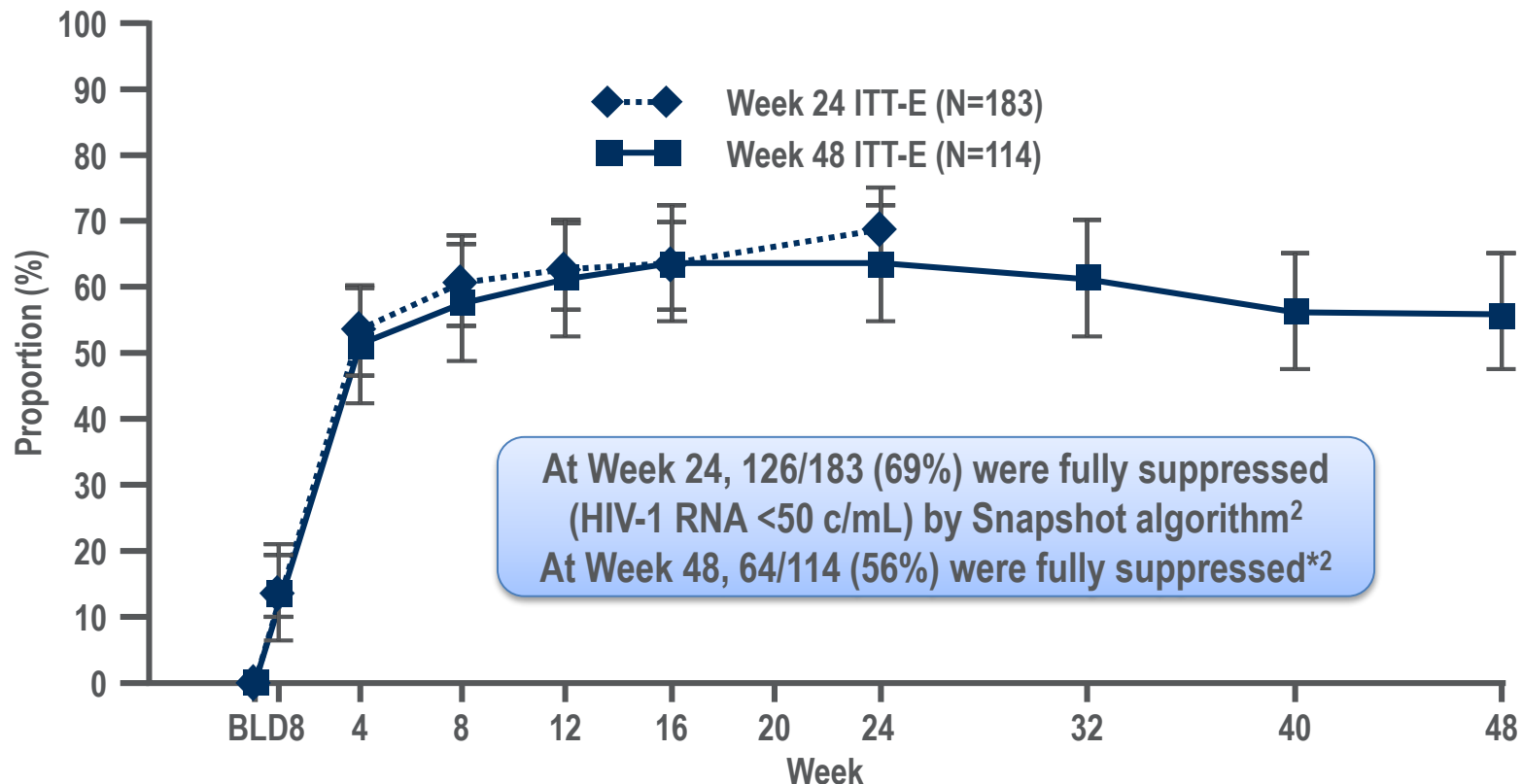
- Median DTG FC = 1.29 (0.45–37) and median RAL FC = 47.5 (0.49→Max)

	Q148 + ≥2	Q148 + 1	N155	Y143	≥2 Primary*	Primary not detected
n (%)	21 (11)	31 (17)	30 (18)	28 (15)	7 (4)	59 (32)
Median DTG FC	10.00	4.60	1.49	1.10	4.57	0.89
Q1	4.47	3.39	1.29	0.91	1.68	0.80
Q3	13.00	6.27	1.76	1.18	20.00	1.04
Min	2.56	0.47	0.82	0.78	1.46	0.45
Max	37.00	12.00	3.89	2.01	27.00	3.97

*n=3 containing Q148 pathway
Q1, lower quartile; Q3, upper quartile

IN TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS, DTG DEMONSTRATES EFFICACY FOR A MAJORITY OF INI-RESISTANT PATIENTS

- **Day 8 efficacy:** DTG was associated with significant reductions from baseline in HIV-1 RNA; change from baseline: $-1.43 \log_{10}$ c/mL HIV-1 RNA (95% CI: -1.52 to -1.34 ; $P < 0.001$)¹



*Week 48 population (N=114) included those subjects who had the opportunity to reach Week 48 at time of data cut-off

Adapted from:

1. Nichols G, et al. HIV11 2012. Abstract O232

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

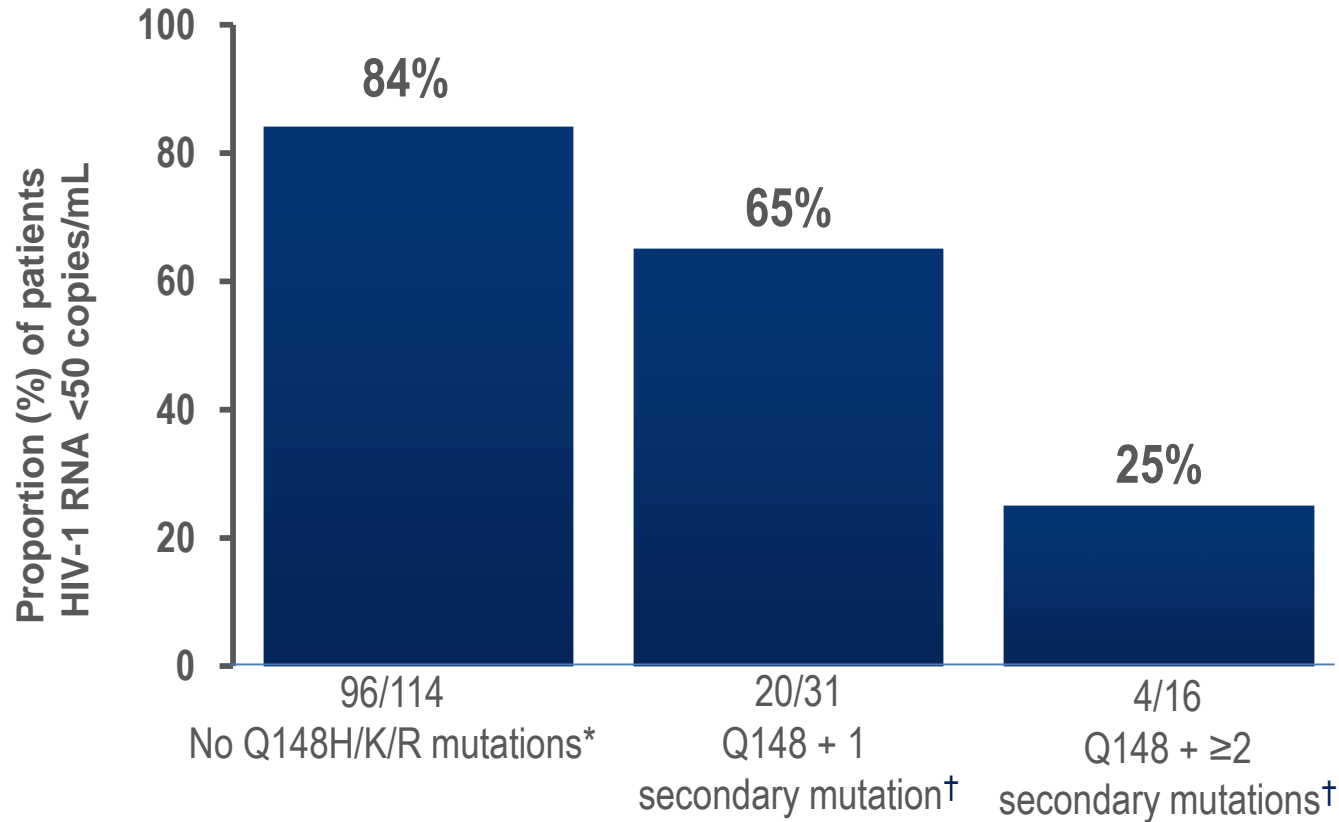
VIROLOGIC SUCCESS AT WEEK 24 AND WEEK 48 (SNAPSHOT, ITT-E)

Subjects, n (%) [*]	Week 24 DTG 50 mg BID (N=183)	Week 48 DTG 50 mg BID (N=114) [†]
Virologic success [‡]	126 (69)	64 (56)
Virologic non-response	50 (27)	44 (39)
No virologic data at cut-off	7 (4)	6 (5)
Discontinued due to AE or death	5 (3)	5 (4)
Discontinued for other reasons	2 (1)	1 (<1)

^{*}Snapshot outcome; [†]Week 48 population (N=114) included those subjects who had the opportunity to reach Week 48 at time of data cut-off

[‡]Defined as HIV-1 RNA <50 c/mL

RESPONSE RATES TO DTG WERE SIGNIFICANTLY REDUCED WITH INCREASING BASELINE INTEGRASE RESISTANCE



Virologic outcome population (n=161)

Week 24 snapshot analysis

*Y143, N155, T66, E92 or historical resistance evidence only

† Key secondary mutations were G140A/C/S, L741, and E138A/K/T

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

TREATMENT-EMERGENT INI RESISTANCE WITH DTG AT TIME OF PROTOCOL-DEFINED VIROLOGIC FAILURE

37% of patients with protocol-defined virologic failure had Q148 + ≥ 2 secondary mutations at the time of failure

	Baseline (N=183), (n%)	At time of protocol-defined virologic failure (n=35), (n%)
INI mutations		
Q148 + ≥ 2 mutations	21 (11%)	13 (37%)
Q148 + 1 mutation	32 (17%)	7 (20%)
≥ 2 primary mutations	8 (4%)*	2 (6%)†

- PDVF was detected in 19% (35/183) of patients
- Majority (87% - 13/15) of patients with treatment-emergent INI genotypic resistance at PDVF harboured Q148 mutations at baseline or historic

*4 patients with Q148 + ≥ 2 mutations with T66 or Y143 mutations

†2 patients with Q148 + ≥ 2 mutations with N155, E92, Y143 or T66 mutations

DTG WAS WELL TOLERATED WHEN PRESCRIBED TWICE-DAILY

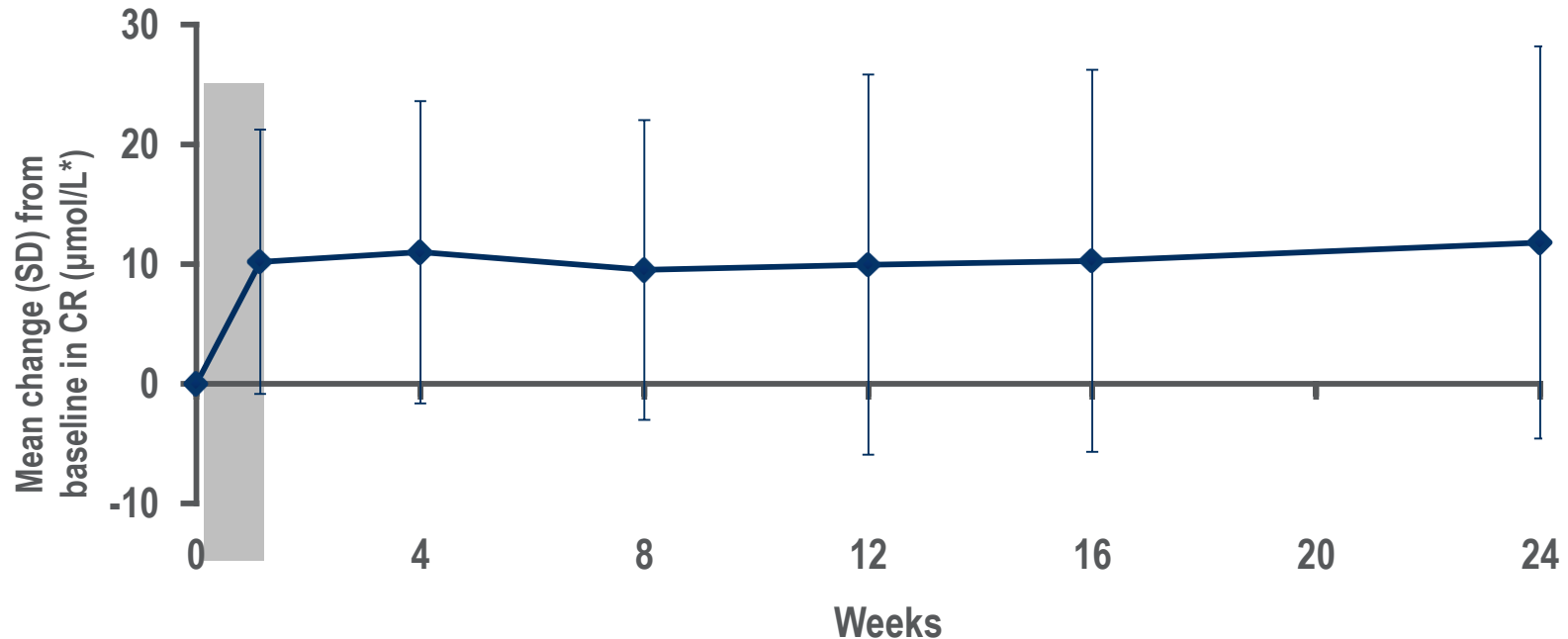
Event, n (%)	DTG 50 mg BID (N=183)
Drug-related (most common $\geq 5\%$)	50 (27)
Nausea	11 (6)
Diarrhoea	10 (5)
Headache	9 (5)
AEs leading to withdrawal	6 (3)
Any serious AE	31 (17)
Fatal*	1 (<1)
Any drug-related serious AE	2 (1)
Hyperbilirubinaemia, elevated ALT, drug eruption [†]	1 (<1)
Syncope [‡]	1 (<1)

*Progressive multifocal leukoencephalopathy (fatality post-withdrawal, unrelated to drug)

[†]Subject on DRV + ETR; [‡]Grade 2

ALT, alanine aminotransferase

SMALL INCREASES IN SERUM CREATININE OCCURRED IN THE FIRST WEEKS AND REMAINED STABLE OVER 24 WEEKS



- As previously described,¹ a small initial increase in serum creatinine via inhibition of the renal transporter OCT2 was observed by Week 2²
- Serum creatinine levels then remained stable through to Week 24

VIKING-3: CONCLUSIONS

- **In treatment-experienced patients, TIVICAY demonstrated efficacy for a majority (56%) of INI-resistant patients¹**
 - Mean decrease of 1.4 log₁₀ HIV-1 RNA c/mL after 7 days of functional monotherapy
 - 69% (126/183) at Week 24 and 56% (64/114) at Week 48 achieved HIV-1 RNA <50 c/mL with OBR
- **Response rates to TIVICAY were significantly reduced with increasing baseline integrase resistance**
- **TIVICAY 50 mg BID was well tolerated despite advanced disease status**
- **Withdrawals due to AEs were infrequent**

ABBREVIATIONS

- AE, adverse event
- ALT, alanine aminotransferase
- ART, antiretroviral therapy
- ARV, antiretroviral
- BID, twice daily
- c/mL, copies/mL
- CDC, Centers for Disease Control
- CR, creatinine
- DRV/r, darunavir/ritonavir
- DTG, dolutegravir
- ENF, enfuvirtide
- ETR, etravirine
- EVG, elvitegravir
- FC, fold change
- HIV, human immunodeficiency virus
- INI, integrase inhibitor
- IQR, interquartile range
- ITT-E, intent-to-treat-exposed
- MVC, maraviroc
- NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
- NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor
- OBR, optimised background regimen
- OCT2, organic cation transporter 2
- OSS, overall susceptibility score
- PI, protease inhibitor
- PSS, phenotypic sensitivity score
- QD, once daily
- RAL, raltegravir
- RNA, ribonucleic acid
- SD, standard deviation

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.