

DOLUTEGRAVIR

Presentación:
Tivicay® comp 50 mg c/30

PVL
432,00 €

Laboratorio
Viiv Healthcare

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 19/09/2014

Para: Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros antirretrovirales, en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 14/04/2015

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

19/05/2015

Comentario: Uso de acuerdo a las consideraciones del IPT Dolutegravir/v1/17032015: 1/ En pacientes naïve, basar la elección del tratamiento en criterios de eficiencia; 2/ se recomienda utilizar dolutegravir en el tratamiento de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a INI e infección por cepas con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales y 3/ En caso de mutaciones con resistencia a RAL y/o con EVT, se recomienda DTG sólo si es necesaria la administración de un INI. El posicionamiento del combo Triumeq® dependerá del coste relativo que tenga frente a otras alternativas.

GENERALIDADES

Dolutegravir (DTG) es un antirretroviral inhibidor de la integrasa (INI) recientemente comercializado como monofármaco (Tivicay®) para el tratamiento, en combinación con otros antirretrovirales, de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes mayores de 12 años. Se espera que próximamente se comercialice también la especialidad Triumeq®, combo antirretroviral de DTG asociado al tratamiento de base abacavir + lamivudina (ABC/3TC), en régimen de pastilla única, ya autorizada por la EMA, pero aún pendiente de precio. A esta misma familia de antirretrovirales pertenecen raltegravir (RAL), con amplia experiencia de uso y elvitegravir (EVG), este último comercializado sólo como combo (Stribild®) en asociación con el tratamiento de base tenofovir y emtricitabina (TDF/FTC) y el potenciador farmacocinético cobicistat. En mayo del año pasado se desestimó la inclusión en el hospital de Stribild®. Tras la comercialización de DTG, Gilead ha presentado una oferta de Stribild® con un descuento del --% sobre su PVL.

La pauta posológica de DTG es de un comprimido de 50 mg una vez al día en pacientes con infección por VIH sin resistencia a inhibidores de integrasa. Es necesario duplicar la dosis a 50 mg cada 12h en caso de resistencia a inhibidores de la integrasa o si se administra junto a otros medicamentos que inducen su metabolismo (p.e. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). La administración con alimentos mejora su absorción y los antiácidos con magnesio/aluminio, suplementos de hierro o calcio y preparados multivitamínicos disminuyen su absorción, por lo que en caso de ser necesarios, se deben administrar como mínimo 2 horas después o 6 horas antes.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal ó insuficiencia hepática leve o moderada (en IH grave no hay datos por lo que se debe usar con precaución).

La barrera genética de DTG es alta y su perfil de resistencias es muy diferente al de EVG y RAL, que tienen barrera genética baja. Se ha documentado actividad de DTG frente a cepas con mutaciones primarias (como Q148H/R, N155H y Y143R/H/C) que generan resistencias cruzadas a EVG y RAL. La sensibilidad de DTG permanece inalterada, salvo en el caso de la mutación Q148, con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias que disminuyen la sensibilidad del virus a DTG (incremento de FC 5-10). En pacientes naïve incluidos en los ensayos clínicos de registro no se ha seleccionado resistencias a DTG y en pacientes con fracaso a ttos previos, en el ensayo SALING aparecieron 4 en el grupo de DTG frente a 16 con RAL. De las 4 mutaciones del grupo de DTG, sólo una produjo fracasos virológico.

El informe de posicionamiento terapéutico del MSSSI recomienda el uso de dolutegravir en el tratamiento de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a INI, e infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales, mientras que para pacientes naïve, recomienda que la elección del tratamiento se base fundamentalmente en criterios de eficiencia. Por el contrario, las recomendaciones terapéuticas de GESIDA, modificadas en enero, proponen a DTG ó RAL en

combinación con el tratamiento de base como tratamientos preferentes de inicio, relegando a otras opciones (como EFV, DRV ó ATV) que antes estaban como preferentes a tratamientos alternativos. Las recomendaciones americanas (DHHS) continúan manteniendo a todas estas alternativas al mismo nivel de recomendación.

Alternativas

Las alternativas terapéuticas de inicio para todos los pacientes naïve según las recomendaciones de la DHHS serían la asociación de tenofovir + emtricitabina junto a:

- Inhibidor de integrasa: Raltegravir 400 mg/12h, Elvitegravir (disponible en el combo Stribild®)
- No análogo de nucleósido: Efavirenz 600 mg/24h (también disponible en combo como Atripla®)
- Inhibidores de proteasa: Atazanavir 300 mg/24h potenciado con ritonavir 100 mg/24h
Darunavir 800 mg/24h potenciado con ritonavir 100 mg/24h

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

- **En pacientes naïve se ha comprobado la no inferioridad de DTG frente a RAL y su superioridad frente a EFV (diferencia 7,4%) ó darunavir (diferencia 12,4%), motivada en parte por una menor frecuencia de discontinuación del tratamiento con DTG que con EFV ó DAR. No hay datos comparativos frente a Stribild®, no obstante, se ha demostrado la no inferioridad de éste frente a RAL.**
- **En pacientes con fracasos a tratamientos previos (excluyendo INI), DTG ha demostrado superioridad frente a RAL, con una aparición de resistencias un 3,7% menor.**
- **En pacientes con fracaso a otros INI, DTG al doble de dosis se ha mostrado eficaz en disminuir la carga viral en determinados casos.**

La eficacia y seguridad de DTG se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos pivotaes en distintas poblaciones de pacientes: pacientes naïve (SPRING-2 y SINGLE), pacientes con fracaso a tratamientos previos excluyendo INI (SAILING) y pacientes con fracaso a otros INI (VIKING-3). Salvo el VIKING-3, que es un ensayo abierto no comparativo, el resto son ensayos aleatorizados doble ciego de no inferioridad. Además, hay otro ensayo clínico (FLAMINGO), con diseño abierto en pacientes naïve.

Pacientes naïve: En pacientes naïve hay dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de no inferioridad que incluye a unos 800 pacientes cada uno, el estudio SPRING-2, frente a RAL 400 mg c/12h, ambos junto a tratamiento de base con ABC/3TC ó TDF/FTC y el estudio SINGLE, que compara DTG junto a ABC/3TC frente a EFV junto a TDF/FTC. En ambos, la variable principal fue el porcentaje de pacientes con <50 copias/mL en la semana 48 y el margen de no inferioridad se fijó en el 10%. La actividad antiviral también se evaluó a las 96 semanas.

En el SPRING-2 se demuestra la no inferioridad de DTG frente a RAL, mientras que en el SINGLE, además se observa superioridad de DTG asociado a ABC/3TC frente a EFV asociado a TDF/FTC a las 48 semanas. No se observaron diferencias de eficacia en los subgrupos de carga viral (\leq ó $>$ 100.000 copias), CD4 (<200, de 200 a < 350 ó \geq 350 cel/mm) ó INTI de base en el SPRING-2 (ABC/3TC ó TDF/FTC). En el SINGLE la proporción de pacientes que abandona el tratamiento por efectos adversos fue inferior con DTG que con EFV (2% vs 10%), lo que contribuye a la diferencia observada de eficacia. En el SPRING-2 la mediana del incremento de CD4 fue igual en ambos grupos (230 cel/mm), mientras que en el SINGLE, el incremento de CD4 fue mayor en el grupo de DTG (246 vs 187 cel/mm).

		SPRING-2			SINGLE		
		DTG + 2 INTI (N=411)	RAL + 2 INTI (N=411)	Diferencia (IC95%)	DTG + ABC/3TC (N=414)	EFV + TDF/FTC (N=419)	Diferencia (IC95%)
Respuesta: CV < 50 copias/mL	Sem 48	88%	85%	2,5% (-2,2%, 7,1%)	88%	81%	7,4% (2,5%, 12,3%)
	Sem 96	81%	76%	4,5% (-1,1%, 10,0%)	80%	72%	

En el ensayo abierto de no inferioridad (FLAMINGO) se compara 50 mg DTG frente a 800/100 mg darunavir/ritonavir, junto a ABC/3TC ó TDF/FTC, en 484 pacientes naïve y a las 48 semanas la supresión de carga virológica fue superior en el grupo de DTG (90% vs 83%) con una diferencia del 7,1% (IC95%: 0,9-

13,2). La discontinuación del tratamiento fue menor en el grupo de DTG (2% vs 4%). A las 96 semanas se mantiene la superioridad de DTG (80% vs 68%), con una diferencia del 12,4% (IC95%: 4,7-20,2%).

Pacientes con fracaso a tratamientos previos excluyendo INI: El ensayo SAILING, aleatorizado, doble ciego de no inferioridad (con límite 12%), compara DTG 50 mg/d frente a RAL 400 mg/12h, asociado a la terapia de base elegida por el investigador, en 715 pacientes que no habían recibido nunca INI y con resistencia a 2 ó más clases de antirretrovirales. A las 48 semanas la proporción de pacientes con menos de 50 copias fue superior en el grupo de DTG (71% vs 64%), con una diferencia del 7,4% (IC95%: 0,7-14,2%), demostrándose la superioridad de DTG. La aparición de resistencias a INI fue inferior en el grupo de DTG (4/354) que en el de RAL (17/361), con unan diferencia del - 3,7% (IC95%: -6,1% a -1,2%). La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Pacientes con fracaso a otros INI: La pauta posológica de DTG en esta indicación es de 50 mg/12h. El ensayo de fase II VIKING comparó las pautas de DTG, 50 mg una ó dos veces al día, en pacientes con resistencia a RAL y la proporción de pacientes con <50 copias a las 24 semanas fue superior con la pauta de 50 mg/12h que con la de 50 mg/24h (75% vs 41% respectivamente). En el ensayo no comparativo VIKING-3 se administra DTG 50 mg/12h a 183 pacientes con resistencia a INIs, la primera semana junto al tratamiento de base en fracaso y a partir del día 8 junto a tratamiento optimizado. El día 8 la carga viral había disminuido 1,4 log y el porcentaje de los pacientes con CV <50 copias/mL fue del 69% en la semana 24 y del 63% en la semana 48. Esta respuesta fue inferior si estaba presente al inicio la mutación Q148. El porcentaje de pacientes con CV<50 copias en sem 48 fue del 86% con mutación primaria ≠ Q148, del 61% con Q148+ 1 mutación 2ª: y del 25% con Q148+≥2 mut 2ª. El ensayo VIKING-4 compara en una población similar, la eficacia de DTG frente a placebo en la disminución de la carga viral a los 7 días de añadirlos al tratamiento en fracaso, y posteriormente se administra a todos los pacientes DTG junto a tratamiento optimizado. La disminución de carga viral el día 8 fue de 1,06 log en el grupo de DTG frente a 0,1 log en el grupo placebo. En la semana 48 el 40% y el 53% de los pacientes de ambos grupos tenía carga viral <50 copias/mL.

Se han publicado dos series que evalúan la sensibilidad de DTG a muestras de virus con resistencia a INIs. En una serie francesa con muestras de 502 pacientes con fracaso a regímenes que contenían RAL, el 38,6% fueron resistentes a RAL, el 34,5% a EVT y el 13,9% a DTG. Para las muestras resistentes a RAL, el 11% eran sensibles a EVT y el 64% a DTG. En una serie brasileña con 92 muestras, el porcentaje de sensibilidad a DTG fue similar.

Seguridad

La evaluación de seguridad de DTG se basa en los datos de unos 2.800 pacientes expuestos en los ensayos clínicos presentados en la EMA para su comercialización. El perfil de seguridad es muy similar al de RAL. Las retiradas de tratamientos por efectos adversos en los ensayos comparativos fue baja y similar en ambos grupos (del 2%). En los ensayos clínicos en los que se compara frente a EFV (junto a un régimen de base diferente) o frente a darunavir/ritonavir, las retiradas de tratamiento fueron menores con DTG (2% vs 10% con EFV y 2% vs 4% con DAR).

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea (16%), náuseas (15%) y dolor de cabeza (14%). Debido a que se ha observado hepatotoxicidad potencial en estudios en monos, en los ensayos clínicos se ha prestado especial atención a las alteraciones hepáticas (incrementos de ALT y bilirrubina) y la frecuencia de incrementos de estos parámetros fue similar al de los grupos comparativos.

La absorción de DTG disminuye si se administra junto a antiácidos con magnesio/aluminio, suplementos de hierro o calcio ó preparados multivitamínicos, y en caso de ser necesarios, se deben administrar como mínimo 2 horas después o 6 horas antes. Si se administra junto a inductores enzimáticos del metabolismo (p.e. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina) los niveles plasmáticos disminuyen. En caso de tener una dosis de 50 mg/24h es necesario duplicar la dosis a 50 mg/12h y su uso conjunto no está recomendado en caso de resistencia a INI. La administración con alimentos mejora su absorción.

COSTE

En la tabla siguiente se compara el coste neto anual de DTG frente a las alternativas terapéuticas en pacientes naïve de acuerdo a los precios en el HURH en marzo de 2015.

Familia	Fármaco	Tto base	Coste neto anual		Diferencia	
			fármaco	+ tto base	Absoluta	%
INI	Dolutegravir	+ Kivexa + Truvada	-----	-----		
	Raltegravir	+ Kivexa + Truvada	-----	-----	-----	-----
	Stribild® (EVT/COB/TDF/FTC)	Combo	-----	-----	-----	-----
IPs	Atazanavir/rit	+ Kivexa + Truvada	-----	-----	-----	-----
	Darunavir/rit	+ Kivexa + Truvada	-----	-----	-----	---
INNTI	Atripla® (EFV/TDF/FTC) Efavirenz	Combo + Kivexa + Truvada	-----	-----	-----	-
	Eviplera® (RIL/TDF/FTC)	Combo	-----	-----	-----	-----

El coste del tratamiento con DTG es equiparable al coste de RAL, el coste de ambos INI es un --% superior al de los IPs y entre un --% y -- % superior al de efavirenz administrado como combo de Atripla®.

Respecto al otro INI, elvitegravir, comercializado únicamente como combo, hay que destacar que Gilead ha bajado su precio hasta un coste neto anual de ----- € y así conseguir una diferencia económica importante frente a DTG y RAL (entre ----- y ----- € menos al año). Aparte de su formulación en combo, Stribild® se diferencia básicamente frente a los otros INI en su mayor potencial de interacciones farmacológicas (necesita un potenciador farmacocinético) y a las precauciones de toxicidad renal asociadas a TDF. No hay ensayos comparativos entre EVT y DTG, sin embargo ambos han demostrado la no inferioridad frente a RAL en pacientes naïve. DTG presenta la ventaja, frente a RAL y EVT, de su mayor barrera genética.

El peticionario estima unos ---- tratamientos anuales. De acuerdo a este número, si se posiciona el fármaco como tratamiento preferente para pacientes naïve, en lugar de EFV, su uso supondría un sobrecoste en el presupuesto anual de hasta ----- €. Si se posiciona en lugar del tratamiento con IPs, el sobrecoste sería de hasta ----- € anuales y si se posiciona su uso en lugar de RAL, el sobrecoste anual sería solo de ----- €.

El coste del tratamiento con DTG para aquellos casos con infección por VIH resistente a otros INI sería del doble, -----€, al que habría que añadir el coste del tratamiento optimizado.

CONCLUSIONES

- En pacientes naïve, dolutegravir ha demostrado, en ensayos doble ciego, su no inferioridad frente a RAL y una superioridad del 7%, asociado a ABC/3TC frente a Atripla®, que puede estar motivada por su mejor tolerancia. En un ensayo abierto también demostró una superioridad del 7% frente a DAR/rit, con más abandonos en el grupo de DAR/rit.
- En pacientes con resistencia a otros antirretrovirales (no INI) ha demostrado superioridad frente a RAL y utilizado al doble de la dosis habitual ha mostrado su eficacia en caso de resistencia a otros INI, sobre todo en aquellos casos sin mutación Q148.
- Su perfil de efectos adversos es similar al de RAL. El potencial de interacciones farmacológicas es menor al de los IPs de elección o al de Stribild®, que necesitan potenciador farmacocinético. Su tolerancia es superior a la de EFV ó DAR, ya que la discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor a la de éstos en los ensayos clínicos comparativos.
- El coste de DTG es similar al de RAL, un --% superior al del tratamiento con IPs y entre un -- y --% superior al de Atripla®. Tras la comercialización de DTG, Gilead ha disminuido el coste del tratamiento con EVT a un coste entre un -- y --% inferior al de los otros INI (DTG o RAL). Dentro de poco se comercializará un combo de DTG junto a ABC y 3TC.
- La influencia presupuestaria de la inclusión de DTG en el hospital dependerá del posicionamiento que se haga del fármaco dentro del conjunto de la terapéutica antirretroviral, por lo que es importante que se defina claramente la estrategia del tratamiento antirretroviral en el HURH.

- El IPT de dolutegravir recomienda basar en criterios de eficiencia la selección del tratamiento en pacientes naïve y recomienda utilizar dolutegravir en el tratamiento de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a INI e infección por cepas con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales. En caso de mutaciones con resistencia a RAL y/o con EVT, recomienda DTG sólo si es necesaria la administración de un INI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica y EPAR de Tivicay®.
2. Informe de posicionamiento terapéutico de dolutegravir (Tivicay®). PT-Dolutegravir/V1/17032015 En: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dolutegravir-tivicay.pdf>
3. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (actualización de 13 noviembre 2014) En: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
4. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015) En: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
5. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):735-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4. Epub 2013 Jan 8. PubMed PMID: 23306000.
6. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11):927-35. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70257-3. Epub 2013 Sep 25. PubMed PMID: 24074642.
7. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1807-18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541. PubMed PMID: 24195548.
8. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24698485.
9. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, Brennan C, de Oliveira CF. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19490. doi: 10.7448/IAS.17.4.19490. eCollection 2014. PubMed PMID: 25393999; PubMed Central PMCID: PMC4224885.
10. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, Richmond G, Buendia CB, Fourie J, Ramgopal M, Hagins D, Felizarta F, Madruga J, Reuter T, Newman T, Small CB, Lombaard J, Grinsztejn B, Dorey D, Underwood M, Griffith S, Min S; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013 Aug 24;382(9893):700-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0. Epub 2013 Jul 3.
11. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, Poizot-Martin I, Richmond G, Soriano V, Ait-Khaled M, Fujiwara T, Huang J, Min S, Vavro C, Yeo J; VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013 Mar 1;207(5):740-8. doi: 10.1093/infdis/jis750. Epub 2012 Dec 7. PubMed PMID: 23225901; PubMed Central PMCID: PMC3563307.
12. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, Molina JM, Chas J, Durant J, Moreno S, Doroana M, Ait-Khaled M, Huang J, Min S, Song I, Vavro C, Nichols G, Yeo JM; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):354-62. doi: 10.1093/infdis/jiu051. Epub 2014 Jan 19. PubMed PMID: 24446523; PubMed Central PMCID: PMC4091579.
13. Akil B, Blick G, Hagins DP, Ramgopal MN, Richmond GJ, Samuel RM, Givens N, Vavro C, Song IH, Wynne B, Ait-Khaled M; the VIKING-4 study team. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther*. 2014 Oct 16. doi: 10.3851/IMP2878. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25321146.
14. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S, Trabaud MA, Delaugerre C, Nicot F, Rodallec A, Maillard A, Mirand A, Jeulin H, Montès B, Barin F, Bettinger D, Le Guillou-Guillemette H, Vallet S, Signori-Schmuck A, Descamps D, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG; on behalf of the ANRS AC11 Resistance Study Group. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 3. pii: dku535. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25558077.
15. de Souza Cavalcanti J, Ferreira JL, Guimarães PM, Vidal JE, Brigido LF. High frequency of dolutegravir resistance in patients failing a raltegravir-containing salvage regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Mar;70(3):926-9. doi: 10.1093/jac/dku439. Epub 2014 Nov 10. PubMed PMID: 25386009.