



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Eficacia de dolutegravir en pacientes experimentados: estudios SAILING y VIKING

Santiago Moreno^{a,b} y Juan Berenguer^{c,d,*}

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas-VIH, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^dInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

VIH

Tratamiento antirretroviral

Inhibidores de la integrasa de VIH

Resistencia a fármacos

Dolutegravir

Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa del VIH con una elevada barrera genética y activo frente a cepas resistentes a raltegravir y/o elvitegravir. El desarrollo clínico de dolutegravir para el tratamiento de rescate de la infección por VIH se basa en 3 ensayos clínicos. El estudio SAILING, en el que dolutegravir (50 mg 1 vez al día) en combinación con otros 2 antirretrovirales fue bien tolerado y mostró una eficacia superior a raltegravir (400 mg 2 veces al día) en el tratamiento de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a inhibidores de la integrasa, infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia al menos a 2 clases de antirretrovirales. Los estudios VIKING fueron diseñados para evaluar la eficacia de dolutegravir para el tratamiento de rescate de pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir. El VIKING-1-2 fue un estudio de fase IIb de búsqueda de dosis y el VIKING-3 un estudio de fase III en el que dolutegravir (50 mg 2 veces al día), que formaba parte de una pauta optimizada, resultó eficaz y seguro para el tratamiento de este grupo de pacientes de muy difícil tratamiento. Dolutegravir es el inhibidor de la integrasa de elección para el tratamiento de rescate de la infección por VIH multirresistente, tanto en pacientes nunca expuestos a inhibidores de la integrasa como en los tratados previamente con raltegravir o elvitegravir.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Efficacy of dolutegravir in treatment-experienced patients: the SAILING and VIKING trials

ABSTRACT

Keywords:

HIV

Antiretroviral therapy

HIV integrase inhibitors

Drug resistance

Dolutegravir

Dolutegravir is an HIV integrase inhibitor with a high genetic barrier to resistance and is active against raltegravir- and/or elvitegravir-resistant strains. The clinical development of dolutegravir for HIV infection rescue therapy is based on 3 clinical trials. In the SAILING trial, dolutegravir (5 mg once daily) in combination with 2 other antiretroviral agents was well tolerated and showed greater virological effect than raltegravir (400 mg twice daily) in the treatment of integrase inhibitor-naïve adults with virological failure infected with HIV strains with at least two-class drug resistance. The VIKING studies were designed to evaluate the efficacy of dolutegravir as rescue therapy in treatment-experienced patients infected with HIV strains with resistance mutations to raltegravir and/or elvitegravir. VIKING-1-2 was a dose-ranging phase IIb trial. VIKING-3 was a phase III trial in which dolutegravir (50 mg twice daily) formed part of an optimized regimen and proved safe and effective in this difficult-to-treat group of patients. Dolutegravir is the integrase inhibitor of choice for rescue therapy in multiresistant HIV infection, both in integrase inhibitor-naïve patients and in those previously treated with raltegravir or elvitegravir.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbb4@me.com (J. Berenguer).

Introducción

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa (INI) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que está indicado, en combinación con otros antirretrovirales (ARV), para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el VIH¹.

DTG penetra más profundamente que otros INI en el sitio activo de la integrasa viral uniéndose a él de forma más firme que otros fármacos de su clase²; además tiene la capacidad de ajustar su posición y conformación en respuesta a cambios estructurales en el sitio activo en cepas de VIH resistentes a raltegravir². Hay que resaltar también que la disociación de DTG del complejo integrasa-ADN es más lenta que la de otros ARV de su clase, tanto en cepas de VIH silvestres como en aquellas con mutaciones de resistencia a los INI³. Todo lo anterior explica la elevada barrera genética de DTG y su característico perfil de resistencias⁴⁻⁶, que hacen de él un ARV muy atractivo para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes con fracasos terapéuticos previos, incluso en presencia de mutaciones de resistencia a raltegravir (RAL) y/o elvitegravir (EVG).

El desarrollo clínico de DTG para el tratamiento de rescate de la infección por VIH se basa en 3 ensayos clínicos. El estudio SAILING, que fue diseñado para el tratamiento de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a INI e infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia, al menos a 2 clases de ARV⁷, y los estudios VIKING, que fueron diseñados para evaluar la eficacia de DTG para el tratamiento de rescate de pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a RAL y/o EVG y que incluyen el estudio de fase IIb de búsqueda de dosis VIKING⁸ y el estudio de fase III VIKING-3⁹.

Dolutegravir en el tratamiento de pacientes con fracasos terapéuticos previos sin mutaciones de resistencia en el gen de la integrasa: estudio SAILING

El estudio SAILING es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, donde se comparó DTG frente a RAL durante 48 semanas para el tratamiento de rescate de la infección por VIH en pacientes nunca expuestos a INI⁷.

En el estudio se incluyeron pacientes infectados por VIH-1, en tratamiento ARV, no expuestos a INI, con una carga viral (CV) basal de VIH confirmada al menos de 400 copias/ml, resistencia documentada al menos a 2 clases de ARV y con posibilidad de recibir 1 o 2 fármacos plenamente activos como tratamiento optimizado de fondo.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a 2 brazos de tratamiento: DTG 50 mg 1 vez al día (qd) o RAL 400 mg 2 veces al día (bid) junto con un tratamiento optimizado de fondo de 2 fármacos como máximo, que fueron seleccionados por el investigador.

La asignación aleatoria se estratificó de forma triple: a) CV de VIH (≤ 50.000 frente a > 50.000 copias/ml); b) uso de darunavir-ritonavir sin mutaciones de resistencias en la proteasa frente a no uso de darunavir-ritonavir o uso de este fármaco en presencia de mutaciones de resistencia en la proteasa, y c) régimen ARV optimizado de fondo con 2 frente a < 2 fármacos plenamente activos.

En total fueron sometidos a cribado 1.441 pacientes, de los cuales 715 recibieron tratamiento y fueron incluidos en el análisis. Las características basales de los pacientes estuvieron bien distribuidas en ambos grupos (tabla 1). Como datos a destacar, la mediana de CV de VIH fue de 4,18 log₁₀ copias/ml (20% con CV de VIH > 100.000 copias/ml), la mediana de linfocitos T CD4⁺ fue de 200 células/ μ l, la edad media fue de 43 años, el 68% eran varones, el 42% tenía ascendencia africana, el 46% había padecido con anterioridad una enfermedad definitiva de sida y el 16% estaba coinfectado por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con CV de VIH < 50 copias/ml en la semana 48 según el algoritmo *snapshot* de la Food and Drug Administration (FDA). El margen infe-

Tabla 1

Características basales de los pacientes incluidos en el estudio SAILING

	Dolutegravir 50 mg qd (n = 357)	Raltegravir 400 mg bid (n = 362)
Edad (años) mediana	42	43
Sexo masculino	30%	34%
Raza blanca	50%	49%
Ascendencia africana	41%	44%
ARN-VIH, mediana (log ₁₀ copias/ml)	4,17	4,21
ARN-VIH > 50.000 copias/ml	30%	29%
Linfocitos T CD4 ⁺ , mediana (células/ μ l)	205	193
Linfocitos T CD4 ⁺ , < 200 células/ μ l	49%	51%
Coinfección por VHB y/o VHC	14%	18%
Años recibiendo TAR, mediana	6,7	6
Resistencia a ≥ 3 clases de antirretrovirales	47%	51%
Uso de DRV/r y ausencia de mutaciones primarias a IP	72 (20%)	77 (21%)
No DRV/r o DRV/r con mutaciones primarias a IP	282 (80%)	284 (79%)

bid: 2 veces al día; DRV/r: darunavir con ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa; qd: 1 vez al día; TAR: tratamiento antirretroviral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

rior del intervalo de confianza (IC) del 95% de la diferencia en eficacia para demostrar la no inferioridad se estableció en un -12%.

La proporción de pacientes que lograron el objetivo primario de eficacia en los brazos de DTG y RAL fue del 71 y el 64%, respectivamente (diferencia del 7,4%; IC del 95%, 0,7-14,2); por tanto se estableció la no inferioridad de DTG frente a RAL y también la superioridad del primero frente al segundo, a tenor de una prueba de superioridad establecida de antemano en el caso de que se lograra la no inferioridad ($p = 0,03$). En la tabla 2 se muestran las diferencias en eficacia en la semana 48 para todos los pacientes y para diferentes subgrupos de pacientes. El incremento medio en la cifra de linfocitos CD4⁺ desde el momento basal a la semana 48 fue de 162 células/ μ l en el brazo de DTG y de 153 células/ μ l en el brazo de RAL.

Presentaron fracaso virológico con presencia de mutaciones de resistencia a INI 4 (1%) pacientes del brazo de DTG y 17 (5%) pacientes del brazo de RAL (diferencia: -3,7%; IC del 95%, -6,1 a -1,2; $p = 0,003$). En 2 pacientes que fracasaron con DTG se detectaron mutaciones en el codón 263 de la integrasa (Arg263Lys y Arg263Arg/Lys), que confieren una reducción en la susceptibilidad del VIH a DTG < 2 veces, pero no se detectó en ningún caso resistencia fenotípica a DTG ni a RAL. Sin embargo se detectaron cepas de VIH con resistencia genotípica y fenotípica a RAL en 16 de 38 (42%) pacientes con fracaso virológico definido por protocolo en el brazo de RAL. Se documentó la presencia de nuevas mutaciones de resistencia frente a los fármacos que formaban parte de la pauta optimizada de fondo, en cepas de VIH de 4 de 354 (1%) pacientes del brazo de DTG y de 12 de 361 (3%) pacientes del brazo de RAL.

El perfil de seguridad para DTG y RAL resultó muy similar, tanto por la frecuencia de efectos adversos como de alteraciones en las pruebas de laboratorio (tabla 3). Hay que destacar que la mayoría de efectos adversos fue de intensidad leve o moderada y que las discontinuaciones del tratamiento por efectos adversos o alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron muy poco frecuentes en ambos brazos.

Tabla 2

Resultados de eficacia en la semana 48 en el estudio SAILING

	Dolutegravir 50 mg qd (n = 357)	Raltegravir 400 mg bid (n = 362)	Diferencia (IC del 95%)
Respuesta virológica	251 (71%)	230 (64%)	7,4% (0,7-14,2)
No respuesta virológica	71 (20%)	100 (28%)	
ARN-VIH en período ventana ≥ 50 copias/ml	35 (10%)	48 (13%)	
DC por pérdida de eficacia	19 (5%)	35 (10%)	
DC por otro motivo y ARN-VIH ≥ 50 copias/ml	7 (2%)	7 (2%)	
Cambio en TAR	10 (3%)	10 (3%)	
Sin datos virológicos en semana 48	32 (9%)	31 (9%)	
DC por efectos adversos o muerte	9 (3%)	13 (4%)	
DC por otras razones	16 (5%)	14 (4%)	
No DC, pero con falta de datos en período ventana	7 (2%)	4 (1%)	
Respuesta según estratificación basal			
Puntuación fenotípica = 2	181/250 (72%)	169/267 (63%)	9,1% (1,1-17,1)
Puntuación fenotípica < 2	70/104 (67%)	61/94 (65%)	2,4% (-10,8 a 15,6)
ARN-VIH ≤ 50 000 copias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)	3,8% (-3,9 a 11,6)
ARN-VIH >50 000 copias/mL	65/105 (62%)	50/107 (47%)	15,2% (1,9-28,4)
No DRV/r o DRV/r con mutaciones primarias a IP	201/282 (71%)	176/284 (62%)	9,3% (1,6-17,0)
DRV/r sin mutaciones primarias a IP	50/72 (69%)	54/77 (70%)	-0,7% (-15,4 a 14,1)

bid: 2 veces al día; DC: discontinuación; DRV/r: darunavir con ritonavir; IC: intervalo de confianza; IP: inhibidores de la proteasa; qd: 1 vez al día; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Efectos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio en el estudio SAILING

	Dolutegravir 50 mg qd (n = 357)	Raltegravir 400 mg bid (n = 362)
Discontinuaciones por motivos de seguridad	9 (3%)	14 (4%)
<i>Efectos adversos</i>		
EA más frecuentes en ambos brazos ($\geq 10\%$)		
Diarrea	71 (20%)	64 (18%)
Infección del tracto respiratorio superior	38 (11%)	29 (8%)
EA grados 2-4 relacionados con el tratamiento	28 (8%)	32 (9%)
EA grado 4 relacionados con el tratamiento	1 (< 1%)	1 (< 1%)
EA graves	33 (9%)	42 (12%)
EA graves relacionados con el tratamiento	2 (< 1%)	4 (1%)
EA fatales	0	3 (< 1%)
<i>Alteraciones de laboratorio grados 3-4 seleccionadas</i>		
CPK	7 (2)	4 (1)
ALT	9 (3)	7 (2)
Lipasa	4 (1)	7 (2)
Bilirrubina total*	21 (6)	14 (4)
Creatinina	1 (< 1)	1 (< 1)
Otras pruebas de laboratorio (renal)		
Cambio en la creatinina sérica ($\mu\text{mol/l}$), media (DE)	11,1 (15,53) (n = 291)	5,1 (12,23) (n = 283)
Cambio en el cociente albúmina/creatinina en orina (mg/mmol), media (DE)	-0,33 (27,51) (n = 260)	-0,56 (31,81) (n = 253)

ALT: alanino-aminotransferasa; CPK: creatinfosfocinasa; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos.

*16/21 pacientes con dolutegravir y 11/14 pacientes con raltegravir estaban en tratamiento con atazanavir.

Dolutegravir en el tratamiento de pacientes con múltiples fracasos terapéuticos previos y con mutaciones de resistencia en el gen de la integrasa: estudios VIKING

Como se ha comentado en otro capítulo de esta monografía, DTG mantiene actividad *in vitro* frente a virus con mutaciones de resistencia asociadas a RAL y EVG^{4,6}. Esta importante característica permitió evaluar en ensayos clínicos la eficacia de DTG en pacientes infectados por VIH que habían seleccionado mutaciones de resistencia en el gen de la integrasa tras fracasos terapéuticos con regímenes que incluían RAL y/o EVG (estudios VIKING y VIKING-3).

Los estudios VIKING son estudios de cohortes secuenciales, en fase IIb, abiertos, de un solo brazo, cuyo objetivo principal fue comprobar la eficacia y la búsqueda de la mejor dosis de DTG para el tratamiento de pacientes con resistencia a RAL⁸. En la cohorte I, los 27 pacientes participantes recibieron 50 mg de DTG qd, junto con el tratamiento de base optimizado, mientras que en la cohorte II, los 24 pacientes incluidos recibieron la dosis de DTG 50 mg bid. Otra diferencia entre los 2 estudios era que en la segunda cohorte se requería que los pacientes tuvieran al menos un fármaco ARV plenamente activo que se incluyera en la optimización del tratamiento a partir del día 11. Dolutegravir 50 mg bid obtuvo una mayor eficacia que DTG 50 mg qd, tanto en los primeros 10 días de monoterapia funcional (el 96 frente al 78% tuvo una disminución de al menos 0,7 log₁₀) como a las 24 semanas tras la optimización del régimen (el 75 frente al 41% alcanzó < 50 copias/ml). Por estos datos, DTG 50 mg bid fue la dosis seleccionada para la evaluación en fase III en pacientes con resistencias a INI.

El estudio VIKING-3 se diseñó para confirmar los resultados de los estudios piloto anteriores (VIKING), y demostró la actividad antiviral a corto y largo plazo de DTG en pacientes con resistencia a los INI, además de para evaluar la seguridad de la dosis de 50 mg bid. Para ello se realizó un estudio abierto, de un solo brazo, que se llevó a cabo en 65 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa. Los pacientes incluidos debían estar en fracaso virológico (≥ 500 copias/ml) y tener documentada resistencia genotípica y/o fenotípica a RAL y/o EVG y, al menos, a otras 2 clases de ARV, pero debían disponer de, al menos, un fármaco plenamente activo para incluirlo en el tratamiento de base acompañante. Los pacientes incluidos recibieron 7 días de monoterapia funcional con DTG (sencillamente dejando el régimen con el que estaban fallando y cambiando RAL/EVG por DTG) y a partir de ahí se optimizaba el tratamiento acompañante según el estudio de resistencia que se realizaba. Las variables principales de valoración fueron el cambio en la CV plasmática durante la fase de monoterapia funcional (evaluada en el día 8) y el porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 24. El estudio continuó, sin embargo, después de estos puntos de evaluación primaria.

Los resultados a 24 semanas muestran la alta eficacia y la seguridad de DTG 50 mg bid en este contexto⁹. Los pacientes incluidos tenían, en su mayoría, una enfermedad avanzada, que se reflejaba por una mediana de linfocitos T CD4+ muy baja (140 células/ μ l) y por el hecho de que más de la mitad tenía un diagnóstico previo de sida. Habían recibido tratamiento previo durante una mediana de 13 años. La mediana de fármacos recibidos fue de 14, explicando la existencia de ≥ 2 mutaciones de resistencia a análogos de nucleósidos en el 79% de los pacientes, a no análogos en el 75% y a inhibidores de la proteasa en el 70%.

En el día 8 se registró una disminución de 1,43 log₁₀ copias/ml en la CV y en la semana 24 el 69% de los pacientes había alcanzado una CV < 50 copias/ml en el análisis *snapshot* de la FDA. La respuesta se mantuvo, al menos, hasta la semana 48 de tratamiento (fig. 1)^{9,10}. Como en otros contextos, la respuesta viral fue rápida, con un 54 y un 61% de los pacientes con CV indetectable a las semanas 4 y 8, respectivamente. Se evaluaron los factores predictores de respuesta día 8 y semana 24. La resistencia a INI (fenotípica o genotípica) y la CV basal fueron predictores independientes de la respuesta virológica a la se-

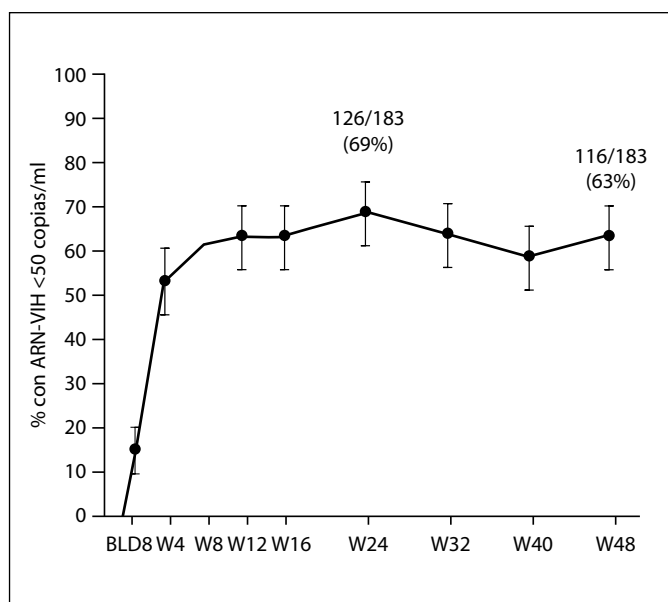


Figura 1. Eficacia de dolutegravir 50 mg 2 veces al día en pacientes con resistencia a inhibidores de la integrasa en semanas 24 y 48 (estudio VIKING-3).

mana 24. Especialmente llamativa fue la asociación de mutaciones en el gen de la integrasa con la respuesta virológica (tabla 4). La presencia de la mutación Q148 con 1 o 2 mutaciones adicionales se asoció con una disminución en la respuesta viral. Los pacientes con la mutación Q148 y otras 2 mutaciones vieron reducida su respuesta en un 96%, en comparación con los pacientes que no tenían la mutación Q148. Llamativamente, el número de fármacos activos presentes en el régimen no tuvo suficiente impacto en la predicción de la respuesta mientras no hubiese las mutaciones comentadas. Este dato sugiere una potente actividad antiviral independiente de DTG en pacientes con enfermedad avanzada y muy limitadas opciones terapéuticas.

En cuanto a la tolerabilidad y toxicidad de la dosis de 50 mg bid, el fármaco tuvo una tolerancia similar a la observada para DTG 50 mg qd en pacientes con menos tratamiento previo. Los efectos adversos más frecuentes fueron la diarrea (6%) y la cefalea (4%). La medicación se retiró en solo 5 pacientes a causa de la seguridad (hepatitis en 3 pacientes, exantema, prurito y parestesias en 1 paciente y colestasis en 1 paciente). Los cambios en la creatinina sérica fueron también similares a los observados con DTG 50 mg qd, a pesar de la mayor dosis. Ningún paciente suspendió el tratamiento por toxicidad renal.

Tabla 4

Respuesta virológica a las semanas 24 y 48, en función de las mutaciones basales a inhibidores de la integrasa, en el estudio VIKING-3

Mutaciones basales en la integrasa	n	% con < 50 copias/ml	% con < 50 copias/ml
		ARN VIH-1 semana 24	ARN VIH-1 semana 48
Total	183	69%	63%
No Q148	126	79%	71%
Q148 + 1 mutación secundaria*	36	58%	56%
Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias*	21	24%	29%

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Las mutaciones principales fueron G140A/C/S, L74I y E138A/K/T.

Estos resultados de eficacia y seguridad hallados en el estudio VIKING-3 constituyeron la base para la aprobación de DTG a dosis de 50 mg bid en el tratamiento de pacientes con documentación o sospecha clínica de resistencia a INI.

Conclusiones

DTG se ha mostrado eficaz en pacientes con fracaso previo a otros fármacos ARV. DTG a su dosis habitual (50 mg qd) se ha mostrado eficaz y superior a RAL en pacientes en fracaso que no han recibido previamente INI, y a dosis más elevada (50 mg bid) se ha mostrado eficaz en pacientes con enfermedad avanzada, múltiples fracasos previos y mutaciones de resistencia a los INI. En esta población se demostró que la actividad independiente de DTG era el principal condicionante de la respuesta, con escasa influencia de los fármacos acompañantes en el régimen.

Conflicto de intereses

S. Moreno ha recibido apoyo para la investigación y ha participado como ponente o en actividades de consultoría para AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche y ViiV Healthcare.

J. Berenguer ha realizado trabajos de consultoría para los laboratorios AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen y MSD; ha recibido honorarios por charlas y cursos de AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen, MSD y ViiV Healthcare, y ha recibido subvenciones para investigación clínica de ViiV Healthcare.

Bibliografía

1. Dolutegravir. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 24-8-2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf
2. Hare S, Smith SJ, Metifiot M, Jaxa-Chamiec A, Pommier Y, Hughes SH, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol.* 2011;80:565-72.
3. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4552-9.
4. Underwood MR, Johns BA, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:297-301.
5. Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, Spagnuolo V, Cossarini F, Castagna A, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis.* 2011;204:1811-5.
6. Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, Wakasa-Morimoto C, Brown KW, Ferris R, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:813-21.
7. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al; 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;382:700-8.
8. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al; 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;207:740-8.
9. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al; 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;210:354-62.
10. Vavro G, Huang J, Avatapally C, Min S, Ait-Khaled M. Durable efficacy and limited integrase resistance in subjects receiving dolutegravir after failing a prior INI regimen: Week 48 results from VIKING-3. 12th European Workshop on HIV & Hepatitis. Barcelona, Spain. 26-28 March 2014. Abstract O_10.