

# เอกสารสรุปข้อมูลทางคลินิกของการรักษาเอชไอวี ด้วยยา Dolutegravir

## บทนำ

Dolutegravir (DTG) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม integrase inhibitors (INIs) หรือ integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)

ยากลุ่ม integrase inhibitor ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง integrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไวรัสเอชไอวีใช้ในการแทรกดีเอ็นเอของมันเข้าไปในดีเอ็นเอของเซลล์ CD4 ของโฮสต์ DTG เป็นยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี รับประทานวันละครั้ง และด้านทานการดื้อยาได้ดี ยาคังกล่าวเป็นที่ยอมรับกันมากขึ้นเรื่อยๆ ว่าน่าจะใช้เป็นยาสูตรแรกในการรักษาเอชไอวีได้

### รายชื่อยากลุ่ม integrase inhibitor ที่ผ่านการอนุมัติ จากองค์การอาหารและยาสหรัฐฯ (US FDA)

- Dolutegravir (DTG; **Tivicay**®)
- Elvitegravir (EVG; **Vitekta**®)
- Raltegravir (RAL; **Isentress**®)

## การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกซึ่งเปรียบเทียบ DTG กับยาต้านไวรัสอื่นๆ พบว่า DTG มีประสิทธิภาพเทียบเท่าๆกันในในกลุ่มประชากรที่ศึกษา (ดูตารางด้านล่าง) การศึกษาที่ให้ DTG กับผู้ป่วยซึ่งผ่านการรักษาด้วยยาตัวอื่นมาแล้วและมีประวัติ



ดื้อยากลุ่ม integrase inhibitor พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 69 มีปริมาณไวรัสอยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบ ณ สัปดาห์ที่ 24<sup>1</sup>

ขนาดเม็ดยา efavirenz 600 มิลลิกรัม (บน) และ 200 มิลลิกรัม (กลาง) เทียบกับ dolutegravir 50 มิลลิกรัม (ล่าง)

ลักษณะเม็ดยา สี และรูปแบบอาจแตกต่างกันไปตามผู้ผลิต

### การศึกษาทางคลินิกซึ่งเปรียบเทียบ dolutegravir กับยาอื่น

ชื่อการศึกษา	เปรียบเทียบการให้ยา DTG กับยาแบบอื่น	กลุ่มประชากร	ผลลัพธ์
SPRING-2 <sup>2,3</sup>	Dolutegravir เปรียบเทียบกับ raltegravir	ไม่เคยรับการรักษามาก่อน	ณ สัปดาห์ที่ 48 พบ viral suppression ในร้อยละ 88 ของผู้ที่ได้รับ dolutegravir และร้อยละ 85 ของผู้ที่ได้รับ raltegravir
SAILING <sup>4</sup>	Dolutegravir เปรียบเทียบกับ raltegravir	เคยรับการรักษามาก่อน และไม่ได้ผล	ณ สัปดาห์ที่ 48 พบ viral suppression ในร้อยละ 71 ของผู้ที่ได้รับ dolutegravir และร้อยละ 64 ของผู้ที่ได้รับ raltegravir (P=0.03)
FLAMINGO <sup>5</sup>	Dolutegravir เปรียบเทียบกับ darunavir	ไม่เคยรับการรักษามาก่อน	ณ สัปดาห์ที่ 96 พบ viral suppression ในร้อยละ 80 ของผู้ที่ได้รับ dolutegravir และร้อยละ 68 ของผู้ที่ได้รับ darunavir (P=0.002)
SINGLE <sup>6</sup>	Dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine เปรียบเทียบกับ efavirenz ร่วมกับ tenofovir และ emtricitabine	ไม่เคยรับการรักษามาก่อน	ณ สัปดาห์ที่ 48 พบ viral suppression ในร้อยละ 88 ของผู้ที่ได้รับยาสูตร dolutegravir และร้อยละ 81 ของผู้ที่ได้รับยาสูตร efavirenz (P=0.003) ร้อยละ 2 ของผู้ที่ได้รับการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ เทียบกับร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับสูตรยาซึ่งมี efavirenz
IMPAACT P1093 <sup>7</sup>	Dolutegravir ร่วมกับสูตรยาหลักเดิมที่ปรับให้เหมาะสมแล้ว	วัยรุ่นอายุ 12-18 ปีที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้ว	ณ สัปดาห์ที่ 48 พบ viral suppression ในร้อยละ 61 ของผู้ที่ได้รับยา
DAWNING <sup>8</sup>	Dolutegravir ร่วมกับ nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) เปรียบเทียบกับ lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) และ NRTI 2 ตัว	ผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการรักษามาแล้วซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาสูตรแรกที่ใช้ในการรักษา คือ NNRTI + 2NRTIs	ณ สัปดาห์ที่ 24 พบ viral suppression ในร้อยละ 78 ของผู้ที่ได้รับ dolutegravir เทียบกับร้อยละ 69 ในกลุ่มที่ได้รับ lopinavir/ritonavir คณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลอิสระแนะนำให้ยกเลิกกลุ่ม lopinavir/ritonavir (P <0.001)

ในสตรีที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ยาสูตร DTG ร่วมกับ abacavir (ABC) และ lamivudine (3TC) สามารถกดไวรัสได้ดีกว่าในทางสถิติ (HIV-1 RNA <50 copies/mL) ณ สัปดาห์ที่ 48 เมื่อเทียบกับ atazanavir ที่เสริมฤทธิ์ด้วย ritonavir (ATV/r) ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC)<sup>9</sup>

## ข้อบ่งใช้

DTG มีข้อบ่งใช้ในการรักษาเอชไอวีร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นๆ ในผู้ใหญ่และวัยรุ่น โดยถือเป็นตัวเลือกที่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน เนื่องจากฤทธิ์ของยา หรือความสามารถในการควบคุมระดับเอชไอวีในร่างกายให้คงอยู่ แม้จะเกิดการติดเชื้อตัวอื่นในสูตรการรักษาที่มี DTG อยู่แล้วก็ตาม Department of Health and Human Services (DHHS), the European AIDS Clinical Society (EACS) และ International Antiviral Society-USA (IAS-USA) แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวเป็นยาสูตรแรกในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ใน Consolidated Guidelines on the Use of Retroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection ฉบับปีพ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้กำหนดให้ DTG เป็นสูตรยาทางเลือกในการเป็นยาสูตรยาต้านไวรัสสูตรแรก (alternative first-line) (ดูตารางด้านล่าง)

## สูตรยา ART ในผู้ใหญ่ที่แนะนำและสูตรยาทางเลือกตามแนวทางฉบับปีพ.ศ. 2559 ขององค์การอนามัยโลก

สูตรยาที่แนะนำ	สูตรยาทางเลือกในการเป็นยาสูตรแรก
TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP

## การอนุมัติจากหน่วยงานกำกับดูแล ขนาดยา และวิธีใช้ยา

DTG ผ่านการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2556 และผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการยุโรปเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2557

## ขนาดและวิธีใช้ยาตามที่กำหนดโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐฯ

50 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12 ปีขึ้นไป ซึ่งมีน้ำหนักตั้งแต่ 40 กิโลกรัมขึ้นไป และไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสตัวใดมาก่อน หรือเคยได้รับ แต่ไม่ใช่น้ำยาในกลุ่ม integrase inhibitor
50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ในผู้ที่เคยได้รับยาในกลุ่ม integrase inhibitor มาก่อน และผู้ที่เคยติดเชื้อหรือสงสัยว่าจะติดเชื้อในกลุ่ม integrase inhibitor ตัวอื่นๆ
50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ในผู้ที่เคยได้รับยาเหล่านี้ตัวใดตัวหนึ่ง (ไม่ว่าจะเคยได้รับ integrase inhibitor มาก่อนหรือไม่): efavirenz, rifampin, และ fosamprevir, tipranavir ที่เสริมด้วย ritonavir

## ขนาดและวิธีใช้ยาตามที่กำหนดโดย European Medicines Association

ขนาดและวิธีใช้ยาในผู้ใหญ่	ขนาดและวิธีใช้ยาในวัยรุ่น	
50 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับผู้ที่ไม่มีหลักฐานยืนยันหรือไม่มีข้อสงสัยทางคลินิกว่าจะติดเชื้อในกลุ่ม integrase inhibitor	50 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป แต่ไม่เกิน 18 ปี ที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม และไม่ติดเชื้อในกลุ่ม integrase inhibitor	
50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง สำหรับผู้ที่มีหลักฐานยืนยันหรือมีข้อสงสัยทางคลินิกว่าจะติดเชื้อในกลุ่ม integrase inhibitor	<b>เด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป แต่ไม่เกิน 12 ปี</b>	
	<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>	<b>ขนาดและวิธีใช้ยา</b>
50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง สำหรับผู้ที่ใช้ยาอื่นดังต่อไปนี้ร่วมกับ efavirenz, nevirapine, rifampin, tipranavir ที่เสริมด้วย ritonavir	ตั้งแต่ 15 จนถึงไม่เกิน 20	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง (รับประทาน ยาเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม สองเม็ด)
	ตั้งแต่ 20 จนถึงไม่เกิน 30	25 มิลลิกรัม วันละครั้ง
	ตั้งแต่ 30 จนถึงไม่เกิน 40	35 มิลลิกรัม วันละครั้ง (รับประทาน ยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด และยาเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด)
	40 หรือมากกว่า	50 มิลลิกรัม วันละครั้ง

## ผลข้างเคียง

ในการศึกษาเพื่อขอขึ้นทะเบียนยา พบว่าผู้ป่วยทนต่อ DTG ได้ดีกว่า efavirenz (EFV) หรือ darunavir/ritonavir (DRV/r) ถึงแม้มีความเสี่ยงต่ออาการนอนไม่หลับสูงขึ้น แต่ผลข้างเคียงทางระบบประสาทส่วนกลางที่ร้ายแรง เช่น ชีเมคร่า และคิดฆ่าตัวตาย พบได้น้อยมาก<sup>10</sup> หลังได้รับอนุมัติให้วางจำหน่าย พบว่า การใช้ DTG ในทางเวชปฏิบัติ มีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติเหตุของผลข้างเคียงทางจิตประสาทสูงกว่าที่พบในการศึกษาทางคลินิก ในกลุ่มประชากรจากการศึกษาผู้ป่วย 556 ราย ในประเทศเนเธอร์แลนด์ หลังติดตามอาการเป็นระยะเวลา ซึ่งมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 225 วัน พบว่ามีการหยุดใช้ DTG ในผู้ป่วยร้อยละ 15.3 โดยสาเหตุของการหยุดใช้คือ ไม่สามารถทนต่อยาได้ นอนไม่หลับ การนอนหลับผิดปกติ อาการในระบบทางเดินอาหาร และอาการทางจิตประสาท เช่น วิดกกังวล วิตกกังวล และซีเมคร่า<sup>11</sup> โดยสังเกตพบว่าการเปลี่ยน DTG เกิดขึ้นบ่อยครั้งหากมี abacavir (ABC) อยู่ในสูตรยา ART ด้วย

การศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วย 1950 ราย ที่ประเทศเยอรมนี ซึ่งเริ่มใช้ยาในกลุ่ม integrase inhibitor ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2550 ถึง 2559 ประมาณการว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆ และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาท ซึ่งนำไปสู่การหยุดยาภายใน 12 เดือน โดยที่ DTG อยู่ที่ร้อยละ 7.6 และ 5.6 และ EVG อยู่ที่ร้อยละ 7.6 และ 0.7 และ RAL ที่ร้อยละ 3.3 และ 1.9 จากการศึกษาข้างพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่นำไปสู่การหยุดยา DTG เกิดขึ้นบ่อยครั้งในกลุ่มสตรี ผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่มี human leucocyte antigen (HLA)-B\*5701 เป็นลบ ที่เริ่มใช้ยา ABC พร้อมๆ กัน<sup>12</sup>

## อันตรกิริยาระหว่างยา

DTG อาจมีอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสและยาอื่นๆ ซึ่งอาจส่งผลให้ต้องปรับขนาดยาหรือต้องติดตามการรักษาให้บ่อยขึ้น

ยา	อันตรกิริยา	คำแนะนำ
Etravirine	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	ไม่ควรใช้ dolutegravir ร่วมกับ etravirine โดยไม่ให้ atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir ร่วมด้วย
Efavirenz	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	แนะนำให้ใช้ dolutegravir 50 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาหรือเคยได้รับการรักษาแต่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม integrase inhibitor
Nevirapine	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ nevirapine
Fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	แนะนำให้ใช้ dolutegravir 50 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาหรือเคยได้รับการรักษาแต่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม integrase inhibitor
Oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital, carbamazepine, St. John's wort	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิซึมเหล่านี้
ยาที่มีส่วนประกอบของ polyvalent cation เช่น ยาลดกรดหรือยาระบายที่มี cation, sucralfate, ยาที่มีการปรับ pH เฟอร์	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	ควรให้ dolutegravir 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาที่มีส่วนประกอบของ polyvalent cation
แคลเซียมหรือธาตุเหล็กชนิดรับประทาน รวมถึงวิตามินรวมที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็ก	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	ควรให้ dolutegravir 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน อาหารเสริมที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็ก หรือจะรับประทาน dolutegravir และอาหารเสริมที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็กพร้อมกันกับมื้ออาหารก็ได้
Metformin	เพิ่มปริมาณระดับยา metformin	ในกรณีที่ใช้ร่วมกัน ควรจำกัดขนาด metformin รวมสูงสุดต่อวันไว้ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม ไม่ว่าจะเริ่มให้ metformin หรือ dolutegravir ก็ตาม เมื่อหยุดให้ dolutegravir อาจต้องปรับขนาดยา metformin แนะนำติดตามระดับกลูโคสในเลือดเมื่อเริ่มให้ยาร่วมกัน และหลังเลิกใช้ dolutegravir
Rifampin	ลดปริมาณระดับยา dolutegravir	แนะนำให้ใช้ dolutegravir 50 มิลลิกรัม วันละสองครั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาหรือเคยได้รับการรักษาแต่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม integrase inhibitor

## ข้อห้ามใช้

DTG มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่

- มีประวัติภาวะภูมิไวเกินต่อ DTG
- รับประทาน dofetilide (ยาด้านโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ class III) เนื่องจากโอกาสที่จะทำให้ระดับ dofetilide ในพลาสมาสูงขึ้น มีโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง และ/หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต เพิ่มขึ้น (เช่น QT ยาวขึ้น และ ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติแบบ polymorphic [torsade de points])

## หลักฐานเชิงประจักษ์ที่ต้องศึกษาเพิ่มเติม<sup>13</sup>

**สตรีที่ตั้งครรภ์:** ไม่พบความผิดปกติของการตั้งครรภ์และการคลอดบุตรในรายงานความปลอดภัยของการใช้ DTG ในสตรีมีครรภ์ ซึ่งรวมถึง Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPICC), และการศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียนยา และโครงการบริจาคยาต่างๆ อย่างไรก็ตาม การที่จำนวนประชากรในชุดข้อมูลเหล่านี้ยังน้อยมาก ทำให้ไม่สามารถยืนยันข้อสรุปได้ การศึกษาที่ประเทศบอตสวานาในสตรีที่เริ่มใช้สูตรยา EFV หรือ DTG ร่วมกับ TDF/FTC ระหว่างตั้งครรภ์ ไม่พบความแตกต่างของความผิดปกติในการคลอดระหว่างการให้ยาทั้งสองกลุ่มนี้<sup>14</sup>

**วัณโรค:** ข้อมูลของการรักษาด้วยสูตรยาที่มี DTG ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV และ TB ร่วมด้วย ยังมีอยู่อย่างจำกัด โดยการศึกษาที่เกี่ยวข้องนั้นยังดำเนินอยู่หรืออยู่ในขั้นตอนการวางแผน

**ประเทศรายได้ต่ำและปานกลาง (LMIC):** การศึกษา DTG มีประชากรจากกลุ่มประเทศ LMIC อยู่จำกัด อาสาสมัครทั้ง 624 รายในการศึกษา DAWNING จากกลุ่มประเทศ LMIC โดย 106 รายมาจากเอเชีย ปัจจุบันนี้ การศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประเทศ LMIC หลายการศึกษาที่ยังดำเนินอยู่ (เช่น ADVANCE<sup>15</sup> และ NAMSAL<sup>16</sup> ในแอฟริกาใต้และแคเมอรูน)

## การเข้าถึง DOLUTEGRAVIR ในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

เมื่อเดือนเมษายน พ.ศ.2557 องค์การ Medicines Patent Pool (MPP) ได้ลงนามในข้อตกลงกับ ViiV Healthcare บริษัทผู้ผลิตยา DTG ต้นแบบ ซึ่งสมัครใจให้สิทธิตามสิทธิบัตร (voluntary license) ในการผลิตและจัดจำหน่ายยาชื่อสามัญสำหรับเด็กและผู้ใหญ่<sup>17</sup> การให้สิทธิในยาเด็ก<sup>18</sup> อนุญาตให้ขาย DTG ในรูปแบบยาชื่อสามัญได้ใน 121 ประเทศที่ระบุไว้โดยไม่ต้องจ่ายค่าลิขสิทธิ์ให้กับบริษัทต้นแบบ การให้สิทธิในยาผู้ใหญ่<sup>19</sup> อนุญาตให้ขาย DTG ในรูปแบบยาชื่อสามัญได้ใน 92 ประเทศ และประเทศอื่นๆ ที่ยังไม่ได้รับสิทธิบัตรหรือประเทศที่ออกมาตรการบังคับใช้สิทธิตามสิทธิบัตร<sup>20</sup> ยา DTG ซึ่งดีดีย์หือ ViiV Healthcare มีใช้กันทั่วไปตามโรงพยาบาลในประเทศจีน เขตปกครองพิเศษฮ่องกง มาเลเซีย สิงคโปร์ ใต้หวัน และไทย

ประเทศในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งจำหน่ายยาชื่อสามัญได้เฉพาะสูตรตำรับสำหรับเด็กเท่านั้น	ประเทศในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งจำหน่ายยาชื่อสามัญได้ทั้งสูตรตำรับสำหรับเด็กและผู้ใหญ่
มาเลเซีย ศรีลังกา ไทย	บังกลาเทศ ภูฏาน กัมพูชา อินเดีย อินโดนีเซีย ลาว พม่า เนปาล ฟิลิปปินส์ เวียดนาม

สามารถดูรายชื่อของประเทศไทยที่จำหน่าย DTG รูปแบบยาชื่อสามัญได้ ทั้งสูตรตำรับสำหรับผู้ใหญ่และเด็กในเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18 และ 19

บริษัทยาชื่อสามัญในอินเดียเริ่มผลิตและจำหน่ายยาเหล่านี้ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2560 ภายใต้ข้อตกลงการให้สิทธิตามสิทธิบัตรโดยสมัครใจระหว่าง MPP และ ViiV Healthcare ยาชื่อสามัญนั้นตั้งจากไว้ที่ 2990 รูปีอินเดีย (ประมาณ 44.60 ดอลลาร์สหรัฐ<sup>21</sup>) สำหรับยาเม็ดขนาด 30 และ 50 มิลลิกรัม ที่ขายในตลาดภาคเอกชนของอินเดีย (นอกเหนือจากการจัดซื้อโดยภาครัฐ) มีการคาดการณ์ว่าการซื้อยาคงจะลดลงเรื่อยๆ เพื่อสนับสนุนโครงการเอชไอวีของประเทศที่ได้รับทุนจากรัฐบาลจะทำให้ราคาถูกลง

# REFERENCES

1. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
2. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study, *The Lancet*, March 2013.
3. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *The Lancet Infectious Diseases*, November 2013.
4. Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study, *The Lancet*, August 2013.
5. Jean MM, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study, *The Lancet HIV*, April 2015.
6. Sharon W, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection, *The New England Journal of Medicine*, November 2013.
7. Rolando V, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG;GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093. IDWeek 2013, San Francisco, USA, poster abstract number 172, October 2013.
8. About M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
9. Orell C, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.  
[www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx](http://www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx)
10. Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
11. Boer M, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice, *AIDS*, November 2016.
12. Coffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients, *HIV Medicine*, January 2017.
13. Adapted from Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
14. Zash R, et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana, abstract # MOAX0202LB presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
15. ClinicalTrials.gov. ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy (ADVANCE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122262>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings (NAMSAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777229>
17. A voluntary license is an agreement that an originator company or a patent holder may make with other parties that provides the legal right to manufacture, import, and/or distribute the originator company's pharmaceutical product.
18. Medicines Patent Pool Foundation Paediatric Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPPF-Sublicence-Paediatric-Execution-version-20140401.pdf>
19. Medicines Patent Pool Foundation Adult Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/ViiV-MPPF-Adult-Amended-and-Restated-Sublicence-Adult11.pdf>
20. Compulsory licensing is when a government allows a party other than the original patent holder to produce a previously patented product or process without the consent of the patent owner.
21. 1 USD=66.96 Indian Rupees. <https://www.rbi.org.in/> accessed February 14, 2017.