

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA INFECCION POR VIH CON DARUNAVIR Y ETRAVIRINE

Normativa de Cobertura

Realizada: julio 2016

Primera actualización: diciembre 2018

Segunda actualización: febrero 2020

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA INFECCIÓN POR VIH CON DARUNAVIR Y ETRAVIRINE

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to.
Piso Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo,
Uruguay. Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2019). *“Tratamiento Antirretroviral de la Infección por VIH con Darunavir y Etravirine. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
Tratamiento de la Infección por el VIH.....	6
Darunavir	7
Etravirina	8
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	9
DARUNAVIR.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión	9
Criterios a ser evaluados en forma individualizada.....	9
ETRAVIRINA	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión	10
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	10
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	11
DARUNAVIR	11
ETRAVIRINA.....	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS.....	13
Requisitos del trámite de autorización	13
Historia Clínica	13
Paraclínica necesaria para la autorización *	14
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

INTRODUCCIÓN

Tratamiento de la Infección por el VIH

El tratamiento Antirretroviral Altamente Efectivo (TARV) ha demostrado prolongar la supervivencia de los pacientes con infección VIH, mejorar la calidad de vida y retrasar la evolución al estadio SIDA. TARV incluye la asociación de tres o más fármacos antirretrovirales (ARV), especialmente de dos o más familias diferentes y ha demostrado ser el tratamiento más efectivo. El tratamiento efectivo logra reducir la carga viral plasmática y alcanzar niveles muy bajos (idealmente indetectables) y mejorar la situación inmunológica (aumento progresivo de la población de linfocitos CD4). Cuanto menor es la carga viral lograda con el TARV (nadir), más se prolonga la respuesta terapéutica y es menor la chance de emergencia de cepas virales resistentes a uno o más de los componentes usados en el TARV, siempre que la adherencia al tratamiento sea adecuada. La respuesta al TARV se evalúa a través de la carga viral plasmática en la evolución (respuesta virológica), el conteo de linfocitos CD4 en sangre (respuesta inmunológica) y la respuesta clínica.

El tratamiento no logra erradicar el virus del organismo y la respuesta al tratamiento se pierde en una proporción importante de los pacientes a lo largo del tiempo, ocurriendo falla virológica (aumento de la carga viral plasmática), falla inmunológica (descenso del conteo de linfocitos CD4 en sangre) o falla clínica (eventos clínicos marcadores de evolución de la infección).

Para evitar y retrasar la ocurrencia de falla virológica es fundamental la adherencia del paciente al tratamiento. La adherencia al tratamiento se ve dificultada por la complejidad del TARV (especialmente en planes que incluyen varias tomas diarias y muchos comprimidos), por la frecuente ocurrencia de efectos colaterales (generalmente leves y tolerables) y por otros factores (psicológicos, soporte social, familiar y del equipo asistencial, etc.).

El otro factor que determina la ocurrencia de falla terapéutica es la emergencia y selección de cepas virales resistentes. La emergencia de resistencia ocurre porque la infección por el VIH es una infección con alta producción y recambio viral y porque la población viral en el individuo infectado es altamente heterogénea en base a una alta tasa de mutaciones. Estos elementos explican la emergencia de mutantes resistentes dentro de la población viral y la selección de las cepas con ventajas para su supervivencia

otorgada por la mutación (ej. resistencia a uno o más de los componentes del TARV).

En los pacientes con enfermedad avanzada y con múltiples tratamientos antirretrovirales previos los estudios han demostrado que la incorporación de fármacos con nuevos mecanismos de acción, o de las familias clásicas pero no afectados por las mutaciones de resistencia, ha permitido mantener cargas virales bajas y una buena situación inmunológica.

Para la elección de los fármacos a integrar en un plan de tratamiento en esta situación, es fundamental conocer el perfil de resistencia de la variante viral que infecta al paciente. En nuestro país se utilizan los estudios de resistencia genotípicos, realizados centralizadamente por el Departamento de Laboratorio del MSP y autorizados por la Comisión para el Estudio de la Resistencia Genotípica a los Antirretrovirales. La referida comisión, en conocimiento del resultado del estudio genotípico de resistencia, realiza una propuesta terapéutica.

Para la decisión en el proceso de autorización en el FNR se considerará la propuesta terapéutica realizada.

Los estudios de resistencia se deben realizar en las siguientes condiciones:

- Pacientes que adhieren adecuadamente al TARV y mientras están utilizando el esquema terapéutico.
- La carga viral debe ser mayor 1000 copias/mL.
- La falla virológica debe ser confirmada con otra determinación de carga viral separada al menos por un mes.

Darunavir

El Darunavir (DRV) es un inhibidor proteasa (IP) de nueva generación que fue aprobado para su uso potenciado con Ritonavir (r) (600 mg de DRV/100 mg de r) por la FDA (Food and Drug Administration de los EUA) en 2006 y la EMA (European Medicines Agency de la Unión Europea) en 2007.

Los estudios clínicos publicados y los estudios de los patrones de mutaciones relacionadas a la resistencia al DRV permiten concluir que el DRV potenciado con Ritonavir es un IP potente para lograr bajar la carga viral y aumentar la población de linfocitos CD4 cuando se asocia a otros ARV optimizados por la

historia previa de fármacos recibidos y por los estudios de resistencia, en pacientes que expresan resistencia a los antirretrovirales.

La barrera genética para la emergencia de resistencia es alta, parece requerirse tres o más mutaciones asociadas a su resistencia para que su efectividad clínica se vea afectada y no muestra resistencia cruzada con los otros IP generalmente usados en etapas más precoces del tratamiento ARV. No hay estudios que hayan demostrado beneficios en la supervivencia. Su perfil de seguridad es aceptable, similar a otros fármacos de la familia de los IP.

Etravirina

La Etravirina (ETV) es un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa (INNTR) de segunda generación que fue aprobado para su uso por la FDA en 2007 y la EMA en 2009.

Los estudios clínicos publicados y del estudio de las mutaciones relacionadas a la resistencia a la ETV permiten concluir que la ETV es un fármaco que cuando se asocia a otros ARV optimizados por la historia de antirretrovirales previos y por los estudios de resistencia, en pacientes que expresan resistencia a los antirretrovirales, disminuye la ocurrencia de un evento combinado de Enfermedad definitoria de SIDA y muerte a las 48 semanas de seguimiento y logra bajar la carga viral y aumentar la población de linfocitos CD4 en forma sostenida a las 96 semanas.

La barrera genética para la emergencia de resistencia es relativamente alta (mayor que para otros INNTR) y se requieren generalmente múltiples mutaciones para que ocurra pérdida de actividad antiviral. Su uso se debería restringir a planes de tercera línea o posteriores en pacientes con mutaciones de resistencia a las tres familias de ARV clásicos pero en los que se pueda asociar por lo menos otro ARV efectivo, preferentemente a IP potenciado con ritonavir. Su perfil de seguridad es bueno, similar al de los otros INNTR y el principal efecto colateral son las reacciones alérgicas cutáneas.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento antirretroviral de la infección por VIH se otorga en las siguientes situaciones: personas previamente expuestas a antirretrovirales e infectados con VIH que expresa resistencia, comprende el tratamiento con Darunavir, y Etravirina.

DARUNAVIR

Tratamiento de la infección por el VIH en planes de rescate diseñados en base a estudio de resistencia, siempre potenciado con Ritonavir.

El tratamiento con Darunavir en la condición establecida, será cubierto por el FNR cuando se cumplan todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de infección por el VIH confirmada.
- Paciente con historia previa de adherencia adecuada a los ARV.
- Carga viral > 1000 en dos mediciones sucesivas separadas al menos por un mes.
- Dos o más planes de tratamientos ARV previos con exposición a IP.
- Dos o más fallas virológicas previas.
- Test genotípico de resistencia a ARV que muestre presencia de mutaciones que inhabiliten la elaboración de un plan ARV que incluya otros Inhibidores de Proteasa disponibles y ausencia de mutaciones que determinen resistencia de alto nivel a Darunavir.

Criterios de exclusión

- Mala adherencia a tratamientos ARV previos.
- Reacción adversa severa previa a Darunavir.
- Tratamiento con fármacos que contraindican el uso de DRV/r (ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir).
- Insuficiencia Hepática Severa (Clase C de Child).
- Enfermedades psiquiátricas severas, dependencia a las drogas con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Edad < 6 años.
- Presencia de mutaciones que determinen resistencia alto nivel.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada

- Pacientes que presenten un único criterio de exclusión.

ETRAVIRINA

Tratamiento de la infección por el VIH en planes de rescate diseñados en base a estudio de resistencia, asociado a por lo menos otras dos drogas activas, una de las cuales debe ser un Inhibidor de Proteasas (IP) potenciado con Ritonavir.

El tratamiento con Etravirina en la condición establecida será cubierto por el FNR cuando se cumplan todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de infección por el VIH confirmada.
- Paciente con historia previa de adherencia adecuada a los ARV.
- Carga viral > 1000 en dos mediciones sucesivas.
- Dos o más planes de tratamientos ARV previos con exposición a INTR (inhibidores nucleosidicos), a INNTR (inhibidores no nucleosidicos) y a dos o más IP.
- Dos o más fallas virológicas previas.
- Test genotípico de resistencia a ARV que muestre: a) la presencia de mutaciones a 3 clases de ARV clásicos (INTR, INNTR, IP), b) "score" de mutaciones bajo (<3,5) para resistencia a Etravirina.

Criterios de exclusión

- Mala adherencia a tratamientos ARV previos.
- Reacción adversa severa previa a Etravirina.
- Tratamiento con fármacos que contraindican el uso de Etravirina (ej. Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, IP sin RTV asociado, TPV/r)
- Insuficiencia Hepática Severa (Clase C de Child).
- Enfermedades psiquiátricas severas, dependencia a las drogas con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Edad < 6 años.
- Presencia de mutaciones que determinen Resistencia alto nivel (Score de Mutaciones > 3,5).

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes que presenten un único criterio de exclusión.

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO

DARUNAVIR

Uso asociado a otros ARV (por lo menos dos drogas más) en un plan de rescate que incluya al menos otras dos familias de ARV.

Entendiendo por plan de rescate el usado en pacientes que: a) sufrieron más de dos fallas de regímenes de TARV, b) recibieron agentes de las tres familias clásicas de ARV y c) tienen un perfil de resistencia múltiple.

No se incluirá la cobertura como fármaco integrante de un plan ARV inicial en pacientes vírgenes de tratamiento previo.

No se incluirá la cobertura como monodroga ni como único fármaco activo en un plan acompañado por otros fármacos inactivos.

Esquema de administración

Adultos y Adolescentes con peso mayor a 40 Kg:

- Dos tomas diarias: 600 mg cada 12 horas, asociado a 100 mg de ritonavir cada 12 horas.
- Una toma diaria: pacientes vírgenes de tratamiento previo o tratados previamente sin mutaciones de resistencia al DRV; DRV 800 mg + ritonavir 100 mg.

Pediatría:

- Peso entre 30-40 Kg: DRV 450 + RTV 60 mg cada 12 horas.
- Peso entre 20-30 Kg: DRV 375 + RTV 50 mg cada 12 horas.
- Peso mayor a 40 Kg: DRV 600 + RTV 100 mg cada 12 horas.

Ingerir con alimentos.

No requiere ajuste en la Insuficiencia Renal.

No requiere ajuste en la Insuficiencia Hepática leve-moderada.

ETRAVIRINA

Uso asociado a otros ARV (por lo menos dos drogas más) en un plan de rescate que incluya al menos otras dos familias de ARV, una de las cuales debe ser un IP/r.

Entendiendo por plan de rescate el usado en pacientes que: a) sufrieron más de dos fallas de regímenes de TARV, b) recibieron agentes de las tres familias

clásicas de ARV y c) tienen un perfil de resistencia múltiple.

No se incluirá la cobertura como fármaco integrante de un plan ARV inicial en pacientes vírgenes de tratamiento previo.

No se incluirá la cobertura como monodroga ni como único fármaco activo en un plan acompañado por otros fármacos inactivos.

Esquema de administración:

Después de ingerir alimentos.

Adultos

- 200 mg dos veces al día.

Pediatría

- 6 – 17 años: 16 – 20 Kg de peso: 100 mg dos veces al día.
- 20 – 25 Kg de peso: 125 mg dos veces al día.
- 25 – 30 Kg de peso: 150 mg dos veces al día.
- 30 kg de peso: 200 mg dos veces al día.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de infección por el VIH, en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el médico infectólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

- Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.
- Respecto al tratamiento con Rifampicina, resumen de HC que incluya aspectos del diagnóstico de la TB u otra micobacteria: confirmada o no, forma clínica, resultados de la encuesta microbiológica, tiempo previsto de tratamiento. Resumen de HC que incluya historia de TARV, última CV (de tiempo ≤ 6 meses), diagnóstico de la enfermedad concomitante que motiva la solicitud y tratamiento específico propuesto

Se deberá especificar cuáles son las razones para el no uso de otro ARV sin posibilidad de interacciones en lugar de RAL.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional

a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización *

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Informe de las dos últimas cargas virales, la más reciente menor a 3 meses.*
- Informe de los dos últimos estudios de la población linfocitaria.
- Cuando corresponda, Test Genotípico de Resistencia a ARV, realizado recibiendo el tratamiento actual en el Departamento de Laboratorio del Ministerio de Salud. Acompañado del informe de la Comisión para el Estudio de la Resistencia Genotípica a los Antirretrovirales del Ministerio de Salud.
- Hemograma completo.
- Crasis sanguínea.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Glucemia.
- Perfil Lipídico.*
- Serología Hepatitis B y C.
- Radiología de Tórax.*
- Creatininemia.
- Ionograma.
- Examen de orina.
- Informe de evaluación sico-social, realizada por Psicólogo o Psiquiatra, estableciendo el perfil de adherencia pasado y la posibilidad de adherencia futura así como la necesidad de apoyo activo para los próximos tratamientos, enviado desde la Dirección administrativa de la institución en sobre cerrado.*

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

*No requeridos en embarazada y niños.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado se deberán ingresar solicitudes de dosis posterior por sistema web; la primera solicitud de continuación deberá ser ingresada en formulario electrónico al FNR antes de cumplirse un mes de tratamiento y habilitará la entrega de medicación para los tres meses siguientes. Las siguientes solicitudes de continuación de tratamiento se realizará en forma trimestral. Ante suspensión o cambio de tratamiento deberá ingresarse un nuevo formulario de solicitud de dosis posterior.

Es obligación de la institución declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que hayan ocurrido.

El formulario correspondiente al primer mes de tratamiento deberá informar respecto a la adherencia y la tolerancia inicial y acompañarse de Hemograma, Funcional y Enzimograma hepático (adjuntar en formulario electrónico).

Los siguientes formularios deberán informar respecto a la adherencia y la tolerancia y acompañarse de hemograma, creatininemia, glucemia, perfil lipídico (cuando corresponda), Funcional y enzimograma hepático en forma semestral el primer año y luego anual. La medición de la carga viral y la población linfocitaria se realizará en forma trimestral en el primer año y luego semestral si la evolución es adecuada o en período más breve si el médico tratante lo considera justificado.

Trimestralmente durante el primer año, informe psicológico y de asistente social respecto a la adherencia al tratamiento y al contexto y soporte social en el cual el mismo se está cumpliendo. Posteriormente este informe será anual.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Falla terapéutica.
- Intolerancia al tratamiento.
- Efectos Adversos severos.

BIBLIOGRAFIA

1. MSP. Programa ITS-VIH/SIDA. Infección por Virus Inmunodeficiencia Humana. Pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral. Actualización 2014.
2. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Informe de Progreso Global sobre SIDA 2012. Seguimiento de la Declaración Política sobre el VIH/sida de 2011. Uruguay – Informe 2012. Disponible en: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_UY_Narrative_Report%5B1%5D.pdf
3. Deeks S. Treatment of antirretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *Lancet* 2003; 362: 2002-11.
4. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004; 350:1023- 35.
5. Imaz A, Falco V, Ribera E. Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice. *AIDS Rev*. 2011; 13:180-93.
6. MSP. Programa ITS-VIH/SIDA. Informe de uso de anti-retrovirales em Uruguay. Año 2013.
7. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 2007; 369:1169-78.
8. Arestèh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antivir Ther*. 2009; 14:859-64.
9. Madruga J, Cahn P, Grinsztejn B, Haudrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV- 1-infected patients in DUET-1: 24 weeks results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.
10. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24 weeks results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
11. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga J, Molina JM, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 weeks analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; 23:2289-300.
12. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Consenso argentino de terapia antirretroviral 2014-2015.
13. Calvo K, Daar E. Antiretroviral Therapy. Treatment experienced individuals. *Inf Dis Clin N Am* 2014; 28:439-56.
14. Cossarini F, Spagnuolo V, Gianotti N, et al. Management oh HIV infection after triple class failure. *New Microbiologica* 2013; 36:23-39.

15. Tang M, Shafer R. HIV-1 Antiretroviral Resistance. Scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012; 72:e1-e25.
16. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, Vlahakis SA, Vento S. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:496-507.
17. Adams JL, Greener BN, Kashuba ADM. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7: 390-400
18. Adeyemo A, Wood C, Govind A. Achieving rapid reduction of HIV-1 viral load in HIV-positive pregnant women closet o term – an obstetric/medical emergency: a review of three cases. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 591-92
19. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Ant Ther* 2011; 16: 1139 – 47
20. Hull M, Shafran S, Wong A, Tseng A, Giguère P, Barrett L, Haider S, Conway S, Klein M, Cooper C. CIHR Canadian HIV Trials Network Coinfection and Concurrent Diseases Core Research Group: 2016 Updated Canadian HIV/Hepatitis C Adult Guidelines for Management and Treatment. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2016, Article ID 4385643, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4385643>
21. Medina J. Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas, Trasplante Hepático. HC, HCFFAA.
22. Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée J-C, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *Journal of Hepatology* 2015; 62: 701 – 711
23. Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 25-40
24. Rahangdale L, Cates J, Potter JN, Badell ML, Seidman D, Miller ES, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:385.e1-7.
25. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, Granwehr BP, Viola GM, Ariza- Heredia E, et al. Efficacy and safety antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 0672-0679