



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
RILPIVIRINA

Rilpivirina para la infección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH).

Rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. Está comercializado en dos especialidades farmacéuticas distintas: en una como monofármaco y en otra combinada con los antivirales emtricitabina y tenofovir en un único comprimido.

El uso de la terapia combinada de antirretrovirales ha supuesto una espectacular reducción en la morbi-mortalidad de los pacientes infectados por el VIH. Las principales limitaciones de esta terapia combinada son debidas a mala tolerabilidad, aparición de efectos adversos, incumplimiento terapéutico, interacciones y aparición de resistencias virales. Estos factores condicionan que se escoja una u otra combinación de fármacos, ya que las diferentes alternativas presentan una eficacia bastante similar.

En el último documento de GeSIDA se recomienda la administración de TARGA a todos los pacientes con infección por VIH, aunque con diferente fuerza de recomendación según la situación del paciente. GeSIDA recomienda como primera línea preferente de terapia una combinación de 2 nucleótidos/sidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) más una de las siguientes alternativas:

- un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosido (ITINN)
- un inhibidor de la proteasa (IP)
- un inhibidor de la integrasa

El tratamiento no es curativo. Su objetivo es conseguir la supresión de la carga viral plasmática a unas cifras inferiores a 20-50 copias/mL (se ha comprobado que por debajo de ellas no se seleccionan mutaciones de resistencia y la duración de la respuesta virológica es mayor) y un aumento en el número de linfocitos CD4+.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN: RILPIVIRINA añadida a dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos/otidos (ITIAN) en pacientes con infección por VIH.

Indicación formalmente aprobada:

Rilpivirina como monofármaco (Edurant®): En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con una carga viral ≤ 100.000 copias/ml que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente (naïve). Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, se debe usar una prueba de resistencias genotípicas como guía para la utilización. Fecha de última revisión: 12/11/2013.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **RILPIVIRINA**

Rilpivirina combinada con emtricitabina y tenofovir en un único comprimido (Eviplera®): Tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas que provoquen resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), tenofovir o emtricitabina, y con una carga viral ≤ 100.000 copias/ml. Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, las pruebas de resistencia genotípica y/o los antecedentes de resistencia deben guiar su uso. Fecha de última revisión: 4/4/2014.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC) Pivotaes ECHO y THRIVE:

Se trata de dos ensayos de no inferioridad de rilpivirina frente a efavirenz, ambos fármacos combinados con emtricitabina y tenofovir (FTC+TDF), en los que se compara el porcentaje de pacientes con respuesta virológica a las 48 semanas. Se considera respuesta virológica presentar una carga viral inferior a 50 copias/mL. En ambos casos los pacientes incluidos no habían sido nunca tratados con antivirales (pacientes naïve). Los resultados son similares en estos dos estudios en Fase III: rilpivirina no fue inferior a efavirenz.

Se publicó un artículo con datos combinados de los estudios ECHO y THRIVE: incluyen 1.368 pacientes, la mitad en cada grupo de tratamiento, con el mismo porcentaje de pacientes respondedores.

Entre los parámetros secundarios de valoración está el porcentaje de pacientes con fallo virológico (incluyendo tanto a los no respondedores como a los que después de haber conseguido dos cargas virales < 50 copias/mL, volvieron a presentar cargas virales ≥ 50 copias/mL en dos sucesivos controles). Con el dato de los ensayos combinados se concluye que rilpivirina presenta una incidencia de fracaso virológico mayor, que en el análisis de subgrupos se observa únicamente en los subgrupos con carga viral >100.000 copias. Rilpivirina muestra un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que efavirenz.

La carga viral basal alta (≥ 100.000 copias/mL) y la baja adherencia al tratamiento ($<95\%$) se asociaron con respuestas más bajas e incrementos de fracaso virológico en ambos grupos, pero fue más marcado con rilpivirina que con efavirenz.

Respecto a la aparición de resistencias, en el análisis fenotípico hubo más resistencias cruzadas a otros antirretrovirales en los pacientes resistentes a rilpivirina que en los resistentes a efavirenz.

En 2014 se acaba de publicar un resultado intermedio del estudio STaR: en el que se comparan los mismos regímenes de tratamiento que en los estudios pivotaes, pero en una única pastilla combinada en ambos grupos. La duración prevista es de 96 semanas, pero esta publicación corresponde a los resultados de la semana 48. Se trata un ensayo abierto (no ciego), el comprimido con FTC+TDF+efavirenz se toma con el estómago vacío preferentemente por la noche, y el compuesto por FTC+TDF+rilpivirina se toma con la comida principal. Igual que los ensayos pivotaes, es de no inferioridad, fase III y en pacientes naïve. Incluye



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
RILPIVIRINA

786 pacientes. Se excluyen pacientes embarazadas y no se permite el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones. Los resultados intermedios publicados son similares a los de los estudios pivotaes: no inferioridad de rilpivirina frente a efavirenz.

Se acaba de aprobar la indicación de rilpivirina asociada a emtricitabina+tenofovir en pacientes no naïve, es decir, previamente tratados con otros antirretrovirales, sorprendentemente sólo para la presentación comercial que en una sola pastilla incluye los tres principios activos. Esta indicación se apoya en dos estudios que no han sido publicados, que están recogidos en el informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en los que a los pacientes incluidos se les cambia el tratamiento previo por el tratamiento con rilpivirina+emtricitabina+tenofovir y se valora el porcentaje de pacientes con carga viral <50 copias/mL a las 12 ó 24 semanas después del cambio. El uso de rilpivirina asociada a emtricitabina+tenofovir en pacientes no naïve solo está contemplado, por tanto, para la presentación comercial que incluye los tres principios activos en un único comprimido (Eviplera®).

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**: Los dos ensayos clínicos pivotaes (ECHO y THRIVE) muestran que rilpivirina asociada a emtricitabina+tenofovir en pacientes naïve no es inferior a efavirenz asociado a emtricitabina+tenofovir: 78% de los pacientes de cada grupo respondieron al tratamiento (carga viral inferior a 50 copias/mL). Sin embargo, atendiendo a resultados secundarios de estos ensayos, rilpivirina presenta una incidencia de fracaso virológico mayor (12% frente a 6%) que efavirenz, este resultado global es, sobre todo, debido al grupo que presenta >100.000 copias/mL donde el fracaso virológico es de 17% para rilpivirina y 7% para efavirenz. Y se ha visto mayor aparición de resistencias cruzadas a otros antirretrovirales en los pacientes tratados con rilpivirina. Se dispone de pocos datos sobre el efecto de rilpivirina+emtricitabina+tenofovir en pacientes previamente tratados con otros antirretrovirales.
- Criterio primario de **seguridad**: Entre los criterios de valoración secundarios de los EC se incluyeron los efectos adversos. Rilpivirina presentó un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que efavirenz: 4% de abandonos del tratamiento por efectos adversos frente a 9%. Tanto el conjunto de trastornos neurológicos como psiquiátricos fueron menos frecuentes con rilpivirina. En cuanto a trastornos concretos, se observa una incidencia de mareos, sueños anormales/pesadillas y rash más baja en el grupo de rilpivirina en todos los ensayos, salvo en el caso del rash que en el estudio STaR no mostró diferencias entre ambos grupos. Los efectos adversos ocurrían más frecuentemente en



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
RILPIVIRINA

las primeras 4 semanas, después la incidencia disminuyó, pero se mantuvo algo más baja en el grupo de rilpivirina.

- Criterio secundario de **conveniencia**: La rilpivirina se debe tomar junto con la comida, se recomienda junto con la comida principal para asegurar una ingesta superior a 500 Kcal, y conseguir así que su absorción sea adecuada, mientras que efavirenz, su comparador, se debe tomar en ayunas. Rilpivirina presenta categoría B de teratogenicidad de la FDA. Los fármacos antirretrovirales en general presentan muchas interacciones medicamentosas pero cada uno tiene su propio perfil, rilpivirina tiene distinto perfil de interacciones que efavirenz. Respecto a efavirenz, rilpivirina no necesita ajuste de dosis con metadona ni con telaprevir, y se puede usar en mujeres que toman anticonceptivos orales. Sin embargo la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico) lo que podría ocasionar la pérdida de su efecto terapéutico.
- Criterio secundario de **coste**: Calculando el coste con los descuentos disponibles, el coste/día del tratamiento de rilpivirina+emtricitabina+tenofovir combinados en un único comprimido es un 7% mayor que el del comprimido compuesto por efavirenz+emtricitabina+tenofovir. El coste de esos mismos tratamientos administrados en dos comprimidos, uno con emtricitabina+tenofovir y otro con ITINN, es un 23% más caro para rilpivirina que para efavirenz.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
RILPIVIRINA

DECISIÓN ADOPTADA:

**RILPIVIRINA COMBINADA CON EMTRICITABINA Y TENOFOVIR EN UN ÚNICO COMPRIMIDO (EVIPLERA®)¹
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH.**

Categoría D-2: SE INCLUYE en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS Y CON EL COMPROMISO DE REEVALUACIÓN TRAS EL PERIODO DE TIEMPO QUE SE ESTIME OPORTUNO.

Se proponen las características de los pacientes candidatos a tratamiento con rilpivirina:

Siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y que cumplan las siguientes condiciones:

1. carga viral ≤ 100.000 copias/mL y
2. recuento de linfocitos T CD4+ $> 200/\mu\text{L}$ y
3. en pacientes:
 - a. naïve: cuando el tratamiento de elección sea la asociación de dos ITIAN + un ITINN y el ITINN de elección no sea efavirenz por alguna de estas causas:
 - i. porque sus posibles efectos adversos:
 1. sean una riesgo para las actividades profesionales o de la vida diaria
 2. puedan empeorar una enfermedad psiquiátrica de base
 - ii. por sus interacciones: anticonceptivos orales, metadona, telaprevir.
 - b. no naïve: cuando el tratamiento de elección sea la asociación de dos ITIAN + un ITINN y no se toleren los efectos adversos de efavirenz.

¹Rilpivirina en pacientes pretratados (no naïve) tiene la indicación únicamente recogida en la ficha técnica de la presentación comercial Eviplera®.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, Antonio José Álvarez García, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^ª Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocés.

IPT Basado en el Informe: RILPIVIRINA: Infección virus inmunodeficiencia humana tipo 1 (informe para la CEMA)
Fecha: mayo 2014.