

## RILPIVIRINA: DISPONIBILE UN NUOVO FARMACO

**RILPIVIRINA (RPV, TMC 278) IN COMPRESSE DA 25 MG È UN NUOVO INIBITORE NON NUCLEOSIDICO DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI) A MONOSOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA.**

**IN ASSOCIAZIONE AD ALTRI FARMACI ANTIRETROVIRALI, PUÒ ESSERE PRESCRITTO IN PAZIENTI ADULTI, MAI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO E CON UNA CARICA VIRALE  $\leq$  100.000 copie/mL.**

### EFFICACIA

Gli studi registrativi di Fase III, randomizzati, in doppio cieco chiamati ECHO (TMC278-C209) e THRIVE (TMC278-TiDP6-C215) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di rilpivirina in 1.368 pazienti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento con antiretrovirali, con una viremia  $\geq$  5.000 copie/mL.

Gli Studi ECHO (Efficacy Comparison in treatment-naïve HIV-infected subjects Of TMC278 and efavirenz, or TMC278-C209) e THRIVE (TMC278 against HIV, in a once-daily Regimen Versus Efavirenz, or TMC278-C215) erano identici nel disegno, ad eccezione del regime di background (BR).

I 1.368 pazienti dello Studio ECHO e THRIVE hanno ricevuto rilpivirina (25 mg 1 volta/die) più BR (n=686) o efavirenz (600 mg 1 volta/die) più BR (n=682).

Nello studio TMC278 C209, il trattamento background era costituito dall'inibitore nucleotidico della transcriptasi inversa (N(t) RTI) tenofovir disoproxil fumarato (TDF) più emtricitabina (FTC). Nello studio TMC278 C215, il trattamento di background consisteva in due NRTI scelti dal medico tra TDF/FTC o zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) o abacavir (ABC) + 3TC.

Entrambi gli studi registrativi hanno raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di rilpivirina rispetto a efavirenz nella percentuale di pazienti che hanno ottenuto una carica virale non rilevabile

(inferiore a 50 copie/mL) alla 48<sup>a</sup> settimana.

I risultati aggregati degli studi ECHO e THRIVE per RPV ed EFV hanno inoltre evidenziato come il 77.6% dei soggetti in entrambi i bracci (TMC278 n=686; EFV n=682) hanno raggiunto una carica virale non rilevabile a 96 settimane.

Questi dati a lungo termine hanno dimostrato la non inferiorità di rilpivirina versus efavirenz a 96 settimane, coerentemente con quelli a 48 settimane della prima analisi.

### TOLLERABILITÀ

La percentuale degli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento a 48 settimane è stata minore con rilpivirina rispetto ad efavirenz, rispettivamente del 3% e del 8%. I più comuni eventi avversi, possibilmente correlati al trattamento, sono stati: disturbi neurologici (17% vs. 28%), disturbi psichiatrici (15% vs. 23%) ed eruzioni cutanee (rash, 3% vs. 14%).

Eventi avversi meno frequenti (incidenza

pari almeno al 2%) ma di grado moderato o grave sono stati: insonnia e mal di testa (pari frequenza tra rilpivirina 2% ed efavirenz 2%), incubi (rilpivirina 1% vs efavirenz 4%), vertigini (rilpivirina 1% vs efavirenz 6%) e rash (rilpivirina 1% vs efavirenz 8%).

A 96 settimane gli eventi avversi (AEs) che hanno causato l'interruzione del trattamento nel braccio rilpivirina sono stati minori rispetto al braccio EFV (4% vs 9%), e non ci sono stati nuovi eventi legati alla sicurezza con entrambi gli NNRTI tra le 48 e le 96 settimane. I più comuni AEs di interesse riportati nel braccio RPV vs EFV comprendevano vertigini (8% vs 27%), disturbi del sonno/incubi (8% vs 13%) e rash (4% vs 15%). L'incidenza di eventi avversi di grado 2-4, probabilmente correlati al trattamento per oltre le 96 settimane, è stata minore nel braccio RPV vs EFV, rispettivamente del 17% e 33%.

Alterazioni lipidiche di grado 3-4 si sono osservate con minor frequenza nei pazienti del gruppo RPV vs EFV come ad esempio l'aumento del colesterolo totale (0,1% vs



3%), del colesterolo LDL (1% vs 6%) e dei trigliceridi (0,6% vs 3%).

I risultati di questi studi mostrano come rilpivirina possa essere, grazie alla minore tossicità, una nuova importante opzione terapeutica per i pazienti naïve al trattamento.

## INDICAZIONE

Rilpivirina è stata approvata da FDA (Food and Drug Administration) in associazione con altri farmaci antiretrovirali (ARV) per il trattamento di adulti con infezione da HIV naïve al trattamento ed è commercializzata negli Stati Uniti con il marchio "EDURANT".

L'Agenzia Europea dei Medicinali EMA (European Medicines Agency) ha approvato l'uso di rilpivirina, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, in compresse da 25 mg per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in monosomministrazione giornaliera in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, con una carica virale  $\leq 100.000$  copie/mL.

E' commercializzata in Italia con lo stesso nome.

## CIBO

Rilpivirina deve essere assunta con un pasto per ottenere l'assorbimento ottimale. Quando è stata assunta a digiuno, l'esposizione al farmaco è stata di circa il 40% inferiore rispetto a quella riscontrata con la somministrazione del medicinale accompagnata da un pasto calorico normale (533 kcal) o un pasto altamente calorico a elevato contenuto di grassi (928 kcal).

L'assunzione a digiuno o accompagnata da una sola bevanda nutrizionale, può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che potrebbe potenzialmente diminuirne l'effetto terapeutico.

## SITUAZIONI PARTICOLARI

Rilpivirina può essere utilizzata in popolazioni speciali senza aumento del rischio di eventi avversi. I soggetti con coinfezione da epatite B e/o C possono essere trattati con

rilpivirina alla dose raccomandata, usando il monitoraggio clinico standard per pazienti con coinfezione HIV/epatite.

Una sperimentazione clinica ha indicato che il profilo di tollerabilità di rilpivirina non è alterato in soggetti senza infezione da HIV con insufficienza epatica lieve o moderata. Rilpivirina può essere usata in pazienti con insufficienza epatica moderata senza modifiche della dose.

Non sono necessarie precauzioni speciali o modifiche di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

La cosomministrazione di rilpivirina in volontari HIV negativi in terapia di mantenimento stabile con metadone è stata generalmente sicura e ben tollerata e non ha presentato effetti clinicamente rilevanti sui parametri farmacodinamici del trattamento per dipendenza da oppiacei.

Studi d'interazione farmacologica hanno mostrato che non vi è interazione farmacocinetica tra rilpivirina e contraccettivi orali a base di etinilestradiolo/noretindrone.

Rilpivirina non deve essere somministrata in associazione ai seguenti medicinali, poiché possono ridurre il livello di rilpivirina nel sangue e, di conseguenza, diminuirne l'efficacia:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina (medicinali usati per trattare le convulsioni);
- Rifabutina, rifampicina e rifapentina (antibiotici);
- Omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (inibitori della pompa protonica impiegati per ridurre l'acidità di stomaco);
- Desametasone sistemico (un farmaco antinfiammatorio e immunosoppressore steroideo), salvo che non sia usato come dose singola;

- Prodotti che contengono l'Erba di San Giovanni (un prodotto erboristico usato per la cura della depressione).

## CONCLUSIONI

Rilpivirina dimostra un'efficacia nell'abbattimento della carica virale non inferiore rispetto al farmaco di riferimento efavirenz, somministrata con NRTI, quando al basale la carica virale è  $\leq 100.000$  copie/mL.

I dati di sicurezza alla settimana 48, confermati alla settimana 96, dimostrano che rilpivirina, in un regime di trattamento con altri farmaci antiretrovirali, ha un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole, con vantaggi di tollerabilità clinicamente rilevanti (eventi avversi neurologici, rash e alterazioni lipidiche nel plasma) rispetto a efavirenz, indipendentemente dal background con NRTI somministrato.

Rilpivirina, oltre ad essere commercializzata con il nome di "EDURANT", è anche disponibile in coformulazione con emtricitabina 200mg + tenofovir disoproxil fumarato 300mg con il nome di "EVIPLERA" (una compressa/die).

## Bibliografia di riferimento

Molina J-M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet. 2011; 378: 238-246.

Cohen C et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2011; 378: 229-237.

Cohen C et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve hiv-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized echo and thrive Trials. J Acquir Immune Defic Syndr Volume 60, Number 1, May 1, 2012.

Sension M et al. Analysis of lipid levels and neuropsychiatric events in treatment-naïve HIV-1-infected adults treated with rilpivirine or efavirenz over 96 weeks in ECHO and THRIVE. Poster #403, presented at 49th IDSA, Boston, MA, USA, October 20-23 2011.

*Le immagini e le dimensioni delle compresse sono da considerarsi a puro titolo esemplificativo*

Supplemento reso possibile grazie al contributo di:

Janssen