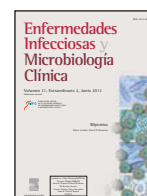




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Perfil de seguridad de rilpivirina: tolerabilidad general y neuropsiquiátrica, seguridad en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis B/virus de la hepatitis C, y perfil lipídico

Luis F. López Cortés^{a,*}, Esteban Martínez^b y Miguel Ángel vonWichmann^c

^aUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

RESUMEN

Palabras clave:

Coinfección
Rilpivirina
Seguridad
Tolerabilidad

Los datos actualmente disponibles de seguridad y tolerabilidad de rilpivirina proceden de la ficha técnica del producto, del ensayo clínico en fase IIb de búsqueda de dosis TMC278-C204, de los ensayos clínicos en fase III ECHO y THRIVE, y de los datos preliminares de los ensayos STaR y SPIRIT, con un total de 1.728 pacientes. Su comparador habitual ha sido efavirenz, y en todos los estudios se ha observado una menor incidencia y severidad de efectos adversos neuropsiquiátricos, un mejor perfil lipídico y un menor número de casos con elevación subclínica de transaminasas en los pacientes tratados con rilpivirina. Sin embargo, el número de pacientes coinfectados por virus B o C es relativamente pequeño para obtener conclusiones definitivas en este tipo de pacientes. Asimismo, la experiencia en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es limitada, y no se dispone de datos de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety profile of rilpivirine: general and neuropsychiatric tolerability, safety in patients with hepatitis B or C viruses, and lipid profile

ABSTRACT

Keywords:

Coinfection
Rilpivirine
Safety
Tolerability

Currently available data on the safety and tolerability of rilpivirine come from the product information document, a phase IIb, dose-finding clinical trial (TMC278-C204), the phase III ECHO and THRIVE clinical trials, and the preliminary data from the STaR and SPIRIT clinical trials, with a total of 1,728 patients. The comparator has usually been efavirenz. All studies have found a lower incidence and severity of neuropsychiatric adverse effects, a better lipid profile, and a lower number of patients with subclinical transaminase elevation in patients treated with rilpivirine. However, because of the relatively low number of patients coinfecting with hepatitis B or C virus, definitive conclusions cannot be drawn. Similarly, experience in patients with mild or moderate liver failure is limited and there are no safety data in patients with advanced liver failure.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Tolerabilidad general y neuropsiquiátrica

Entre los posibles efectos adversos (EA) de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) de primera generación, efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP), se encuentran las reacciones de

hipersensibilidad y exantemas; además EFV se caracteriza por sus efectos adversos neuropsiquiátricos y NVP puede dar lugar a hepatotoxicidad severa que requiere una estrecha vigilancia durante las primeras 18 semanas de tratamiento, sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 elevados^{1,2}. Rilpivirina (RPV) es una molécula con una eficacia similar a los INNTI de primera generación con una menor incidencia de EA³.

Actualmente, los datos disponibles de seguridad y tolerabilidad de RPV proceden de: a) la ficha técnica del producto³; b) de un ensa-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lflopez@us.es (L.F. López Cortés).

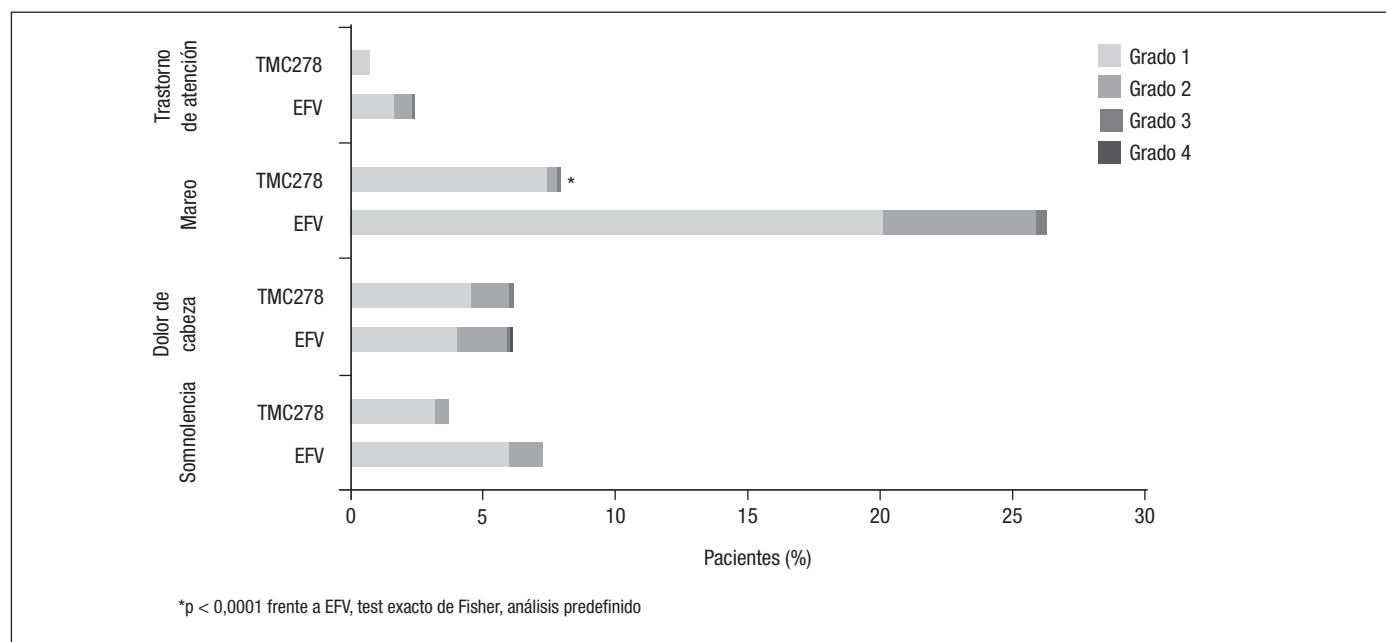


Figura 1. Incidencia de efectos adversos neurológicos de interés posiblemente relacionados con el tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento. Tomado de Mills et al⁹.

yo clínico en fase II de búsqueda de dosis, en el que distintas dosis de RPV (25, 75 y 150 mg/día, $n = 279$) se compararon con EFV administrado junto con 2 análogos de nucleósidos (zidovudina [AZT] y lamivudina [3TC] o tenofovir [TDF] y emtricitabina [FTC])⁴; c) de los 686 pacientes que recibieron RPV en los ensayos clínicos en fase III ECHO (Early Capture HIV Cohort Study) y THRIVE (Transcriptase Inhibitors in Treatment-naïve Adults Infected with HIV-1)⁵⁻⁹ en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, en los que RPV (25 mg/día) se comparó con EFV asociado a TDF/FTC en el primero de ellos, y a TDF/FTC o AZT/3TC o ABC/3TC en el segundo; d) de los datos preliminares presentados en congresos del estudio STaR (Single-Tablet Regimen), en el que se comparan RPV ($n = 392$) y EFV, ambos junto con TDF y FTC coformulados en un solo comprimido, en pacientes sin tratamiento previo¹⁰, y e) del estudio SPIRIT (Switching boosted PI to Rilpivirine In Combination with Truvada as a Single Tablet Regimen), en el que en pacientes en tratamiento con 2 análogos de nucleós(t)idos y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir se evalúa una estrategia de simplificación a RPV/TDF/FTC ($n = 317$) en un solo comprimido, frente a continuar con los análogos y el IP potenciado¹¹.

En el ensayo en fase II, el seguimiento medio fue de 2 años (100 semanas) constatándose una menor frecuencia de EA grados 2 a 4 en las ramas de RPV, comparado con el brazo de EFV (el 20,4 frente al 37,1%; $p < 0,01$), aunque la frecuencia de EA severos (RPV el 12,2% frente a EFV el 14,1%) o que motivaran la discontinuidad del tratamiento (RPV el 11,5% frente a EFV el 9%) fue similar en ambos brazos. La incidencia de EA neuropsiquiátricos estuvo presente en ambas ramas de tratamiento, pero con una incidencia menor en los pacientes tratados con RPV (el 48,7 frente al 72,1%; $p < 0,001$), sobre todo en la incidencia de mareos y pesadillas, independientemente de la dosis de RPV. Asimismo, la incidencia de exantema relacionado con los fármacos en investigación fue menor en el brazo de RPV (el 0,4 frente al 7,9%; $p < 0,0001$), mientras que las náuseas o molestias abdominales fueron igual de frecuentes en ambos brazos (el 4,3 frente al 8%; $p > 0,16$)⁴.

Dado que el diseño de los ensayos clínicos ECHO y THRIVE solo presentaba diferencias en las parejas de análogos utilizados en los lugares de reclutamiento de los pacientes, los resultados se suelen analizar conjuntamente⁵⁻⁹. En estos, la mayoría de los EA registrados fueron leves y ocurrieron en los primeros 3 meses, sobre todo en las

primeras 4 semanas, con una frecuencia significativamente mayor de mareos (el 8,0 frente al 26,7%), pesadillas (el 8,3 frente al 13,2%) y exantema (el 4,2 frente al 15,1%) en el brazo de EFV respecto al de RPV. Más allá de las 48 semanas, el perfil de seguridad y tolerabilidad de ambos fármacos fue similar⁷. Aunque la incidencia de EA severos fue similar con RPV y EFV (el 9 y el 10%, respectivamente), con EFV fueron más frecuentes los EA que motivaron un cambio de tratamiento (el 9 frente al 4%; $p < 0,001$) (figs. 1 y 2).

De los estudios STaR y SPIRIT, actualmente tan solo se dispone de información preliminar sobre la tasa de discontinuaciones de tratamiento por EA, siendo estas del 2 frente al 8% para los brazos de RPV y EFV, respectivamente, en el primero de ellos¹⁰ y del 1,5 frente al 0% para RPV frente al mantenimiento de los análogos junto con un IP/r en el segundo, con una tasa de EA grados 3-4 del 3,1% en el brazo de RPV¹¹.

Otro de los EA preocupantes con cualquier régimen antirretroviral es la posibilidad de cambios en el tejido graso y la aparición de lipodistrofia. Aunque todavía no se conocen datos en este sentido derivados de los ensayos ECHO y THRIVE, in vitro se ha observado que tanto RPV como EFV inducen un efecto deletéreo sobre la diferenciación de los adipocitos asociada a una disminución de la expresión de distintos reguladores de la adipogénesis (PPAR- γ , C/EBP- α , SREBP-1), que actúan sobre los genes codificadores de lipoproteína lipasa, leptina y adiponectina, y aumentan la liberación de citocinas proinflamatorias (IL6, IL8, MCP-1 y PAI-1). Sin embargo, los efectos de EFV son mucho más acentuados que con RPV, precisándose dosis muy elevadas de este último para observar algunos de estos efectos¹².

Aunque es muy improbable que a dosis terapéuticas de RPV (25 mg/día) se observen interacciones farmacodinámicas con los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG), en los ensayos de fase IIb, las dosis supratrapéuticas de RPV (75 mg 1 vez al día y 300 mg 1 vez al día) prolongaron el intervalo QTc en el ECG, por lo que se aconseja precaución cuando se administre conjuntamente con un fármaco asociado a riesgo de *torsade de pointes*^{3,13}. Edurant® a la dosis recomendada de 25 mg 1 vez al día no está asociado con un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc³.

Por otro lado, la toxicidad embrionaria y fetal de RPV solo se ha evaluado en ratas y conejos, con una exposición a RPV de 30 a 80 veces la observada en humanos con una dosis de 25 mg al día, sin

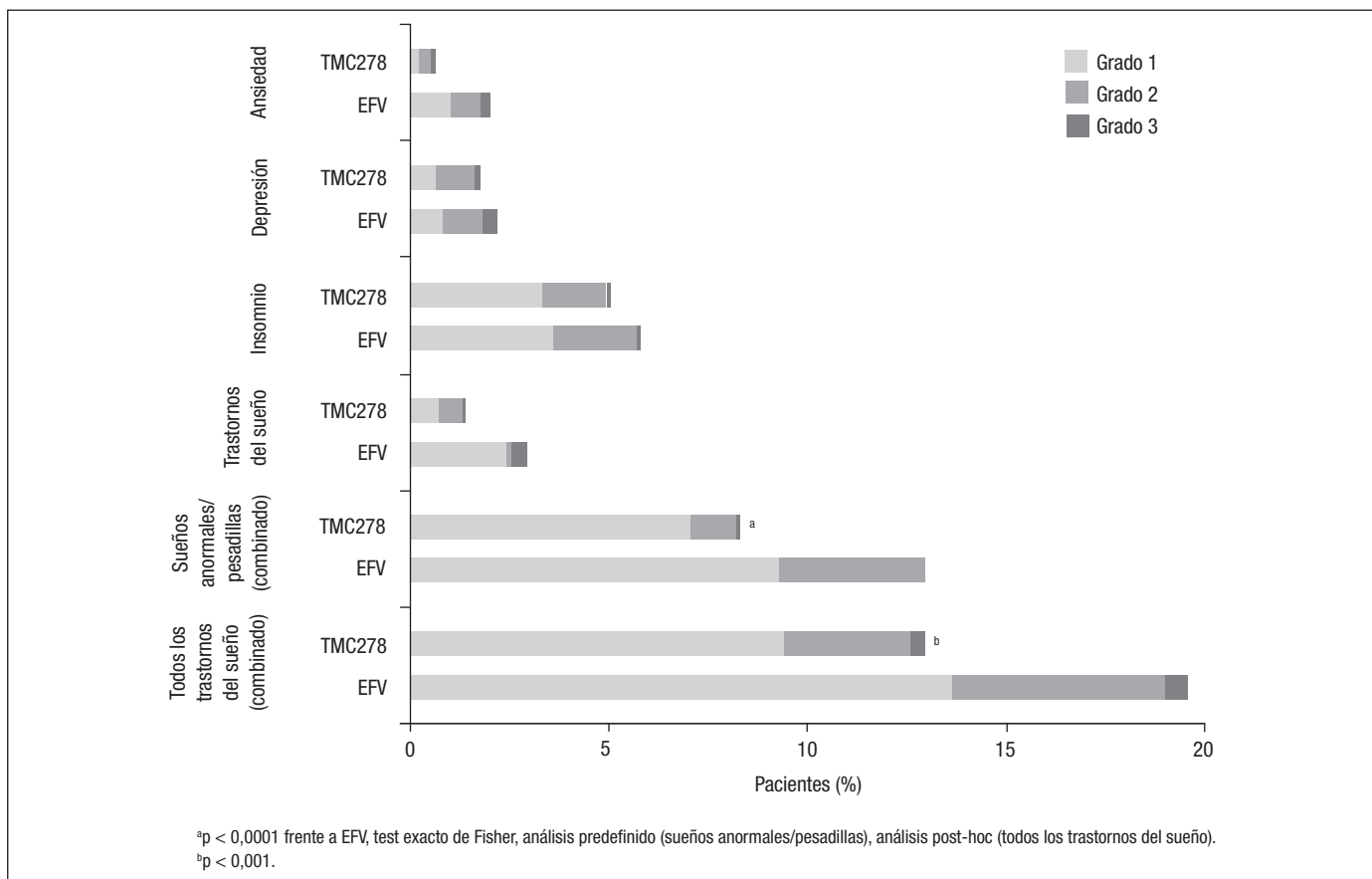


Figura 2. Incidencia de efectos adversos psiquiátricos de interés posiblemente relacionados con el tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento.

que se observara teratogenicidad y solo un paso limitado a placenta¹⁴. Sin embargo, su seguridad durante el embarazo no está establecida, ya que la gestación fue un criterio de exclusión en los ensayos clínicos con RPV. Por ello, RPV está clasificada como fármaco de categoría B por la Food and Drug Administration (no riesgo fetal en estudios animales, pero ausencia de estudios adecuados en mujeres embarazadas) para su uso durante el embarazo³.

Seguridad hepática

Hasta el momento, la mayoría de los datos proceden de los ensayos clínicos en fase III ECHO y THRIVE, con un seguimiento de 96 semanas, en los que la población coinfectada por los virus B o C de la hepatitis estaba poco representada, y también de los ensayos de fase II.

En el estudio TMC278-C204 en fase IIb, la proporción de pacientes coinfectados fue algo mayor que en los ensayos en fase III, con un 7% de coinfección por virus de la hepatitis C –VHC– (VHC-ARN+) y un 3% de coinfectados por VHB. Tras una mediana de seguimiento de 100 semanas se observó elevación de la AST grado 3-4 en el 3,3% de los pacientes y de la ALT en el 5,8% del grupo asignado a recibir 25 mg de RPV, y globalmente fue del 6,6% entre los pacientes que recibieron RPV. Las alteraciones en la coagulación que probablemente serían de causa multifactorial se observaron con la dosis de 25 mg en un 4,3% con prolongación de la TPTa, pero sin alteraciones del cociente internacional normalizado (INR). Entre los tratados con EFV hubo prolongación del TPTa en el 4,7% y del INR en el 2,3%⁴. Ya que se ha establecido la bioequivalencia entre el fármaco coformulado y sus componentes, los datos de seguridad de los diferentes estudios serían aplicables al fármaco coformulado¹⁵.

En los estudios ECHO y THRIVE, de los 1.335 pacientes incluidos en ambos ensayos, solo el 6 y el 9%, respectivamente, estaban coin-

fectados por VHB o VHC (HBsAg+ o ARN-VHC plasmático+). De ellos, 54 pacientes fueron aleatorizados al grupo de RPV y 3 se infectaron durante el estudio^{5,6}.

La toxicidad analítica hepática, en las primeras 48 semanas de tratamiento, medida con la escala de los ACTG, fue inferior en los pacientes asignados a RPV, con una elevación de la ALT grado 3-4 del 1,5%, frente al 3,4% de los que recibieron EFV. En el caso de la AST fue del 2 y el 2,8%, respectivamente. Globalmente, la elevación de las enzimas hepáticas supuso un tercio de la toxicidad analítica severa.

Con un seguimiento mayor, entre las semanas 48 y 96 no se describieron nuevos tipos de toxicidad, y las alteraciones analíticas fueron moderadas y similares entre ambos tratamientos⁷.

Las elevaciones de la ALT grados 2-4 se observaron entre los tratados con RPV en el 33,3% de los coinfectados frente al 2,7% en los no coinfectados y en el grupo de EFV en el 28,2 y 7,8%, respectivamente. Respecto a la AST, los porcentajes fueron del 20,4 y 3,5% en el grupo de RPV frente al 18,2 y 7,9% en el de EFV (fig. 3). Los 2 casos de efectos adversos hepáticos severos fueron solo analíticos, de grado 3 y ocurrieron en el grupo de EFV. En el grupo de RPV, 3 pacientes –2 de ellos coinfectados– interrumpieron el tratamiento por toxicidad hepática, frente a 9 en el grupo de EFV.

Hubo elevación de la fosfatasa alcalina grados 2-4 en el 7,4 frente al 2,5% en los pacientes con RPV coinfectados y no coinfectados y del 19,7 y 12,4% en el grupo de EFV. La incidencia de hiperbilirrubinemia grados 2-4 fue del 3,1% en el grupo de RPV frente al 0,4% en el de EFV ($p = 0,0003$), fueron más frecuentes en los pacientes coinfectados, el 7,4 y 1,5% en los grupos RPV y EFV, y el 2,7 y 0,3% en los no coinfectados. No se observaron alteraciones de grado 4 y la elevación fue, sobre todo, a expensas de la fracción no conjugada. El mecanismo parece relacionado con el sistema de eliminación y no tendría que ver con toxicidad hepática ni con un aumento de la hemólisis.

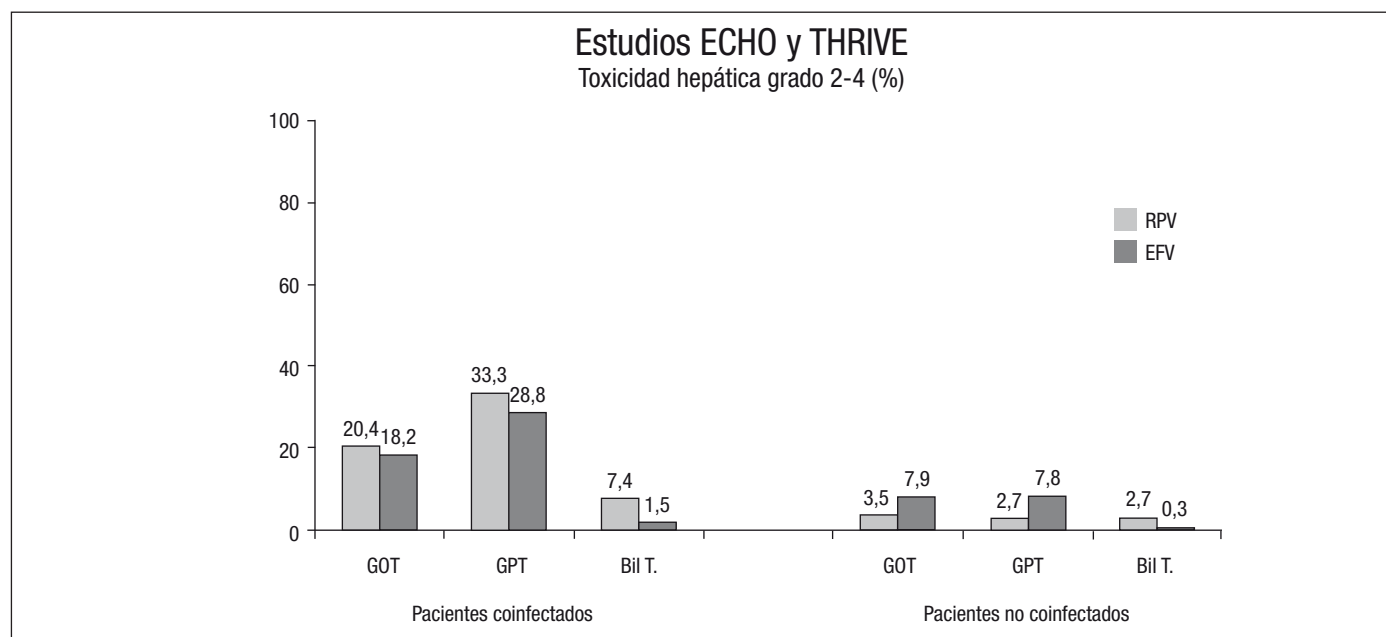


Figura 3. Estudios ECHO y THRIVE. Tomado de Cohen et al⁷ y Nelson et al⁸.

Del estudio STaR no disponemos de datos definitivos, pero, como se ha comentado previamente, la toxicidad global grados 3-4 fue del 3,1%¹⁰.

En pacientes pretratados, los datos todavía preliminares provienen del estudio SPIRIT. La toxicidad hepática de grados 3-4 fue menor del 1% para cada alteración analítica evaluada¹¹. Similar a otros estudios, la toxicidad hepática sería menos frecuente que en pacientes sin tratamiento previo.

En resumen, como sucede con otros antirretrovirales^{16,17}, los pacientes coinfectados por VHB o VHC tratados con pautas que contienen RPV tienen un riesgo mayor de presentar toxicidad hepática que los pacientes mono infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. Sin embargo, la frecuencia de toxicidad severa es muy baja y la tolerabilidad en estos pacientes, muy buena¹⁸. En ninguno de los estudios comunicados hasta el momento se han descrito casos de hepatitis clínica.

Se ha descrito un caso de posible hepatitis alérgica por RPV en una paciente severamente inmunodeprimida, 4 días después de iniciar el tratamiento con una recuperación rápida tras la retirada del fármaco¹⁹.

No se dispone de datos de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática avanzada. En pacientes con insuficiencia leve o moderada no se necesita ajustar la dosis y los valores del fármaco en el área bajo la curva (AUC) son un 47 y un 8% mayores. En todo caso, la experiencia en este escenario es muy limitada.

Perfil lipídico

Aunque los INNTI como clase se han considerado tradicionalmente como fármacos con un perfil lipídico bueno, es preciso matizar esta afirmación. La comparación de los no análogos de nucleósidos NVP o EFV con los IP de primera generación, que se usaban sin potenciar con ritonavir, en general mostró un perfil lipídico más favorable para aquellos; en concreto, una menor elevación de triglicéridos, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como una mayor elevación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)²⁰. La comparación con los IP potenciados que se utilizan en la actualidad mostró mayores incrementos de triglicéridos, mientras que los parámetros de colesterol eran similares entre los fármacos de ambas clases o incluso superiores en NVP o

EFV²¹⁻²³. Posteriormente, etravirina mostró un menor impacto lipídico que EFV²⁴, de forma que etravirina actualmente se considera un fármaco con un perfil lipídico neutro, al igual que los fármacos de otras familias como raltegravir²⁵, elvitegravir^{26,27} o maraviroc²⁸.

RPV tiene un comportamiento lipídico similar al de etravirina. En un estudio fase IIb, RPV a dosis ciegas de 25, 75 o 150 mg 1 vez al día comparada con EFV 600 mg 1 vez al día junto con AZT/3TC o TDF/FTC, el grupo de RPV tuvo un incremento de colesterol total de 9,0 mg/dl (frente a 35,4 mg/dl del grupo de EFV), de cLDL de 4,5 mg/dl (frente a 18,2 mg/dl del grupo de EFV), de cHDL de 6,2 mg/dl (frente a 11,3 mg/dl del grupo de EFV), y una reducción de triglicéridos de 9,9 mg/dl (frente a un incremento de 29,2 mg/dl del grupo de EFV) al cabo de 96 semanas²⁹. Después de las 96 semanas, todos los pacientes de las ramas de RPV pasaron a tomar 75 mg al día de forma abierta desde la semana 96 a la semana 144 y, posteriormente, a 25 mg al día hasta la semana 192, y los valores lipídicos previamente comunicados para los pacientes tratados con RPV se mantuvieron de la misma forma en relación con los pacientes tratados con EFV¹¹.

En el ensayo clínico THRIVE^{6,7,9}, tras 96 semanas de seguimiento, el cambio medio de colesterol total fue de 3 mg/dl en la rama de RPV y de 30,5 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$), el cambio medio de cLDL fue de -0,7 mg/dl en la rama de RPV y de 17 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$), el cambio medio de cHDL fue de 4,2 mg/dl en la rama de RPV y de 10,4 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$) y de triglicéridos de -6 mg/dl en la rama de RPV y de 12,4 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$); no hubo diferencias significativas en el cambio de la ratio de colesterol total/cHDL (-0,36 en la rama de RPV y de -0,28 en la rama de EFV; $p = 0,25$). Las alteraciones de laboratorio grados 3-4 de incremento de colesterol total (el 0 frente al 3%), cLDL (el 1 frente al 6%) y triglicéridos (< 1 frente al 3%) fueron más frecuentes en la rama de EFV que en la de RPV. En el estudio ECHO⁵, al cabo de 48 semanas, los cambios fueron similares a los del estudio THRIVE, aunque menos marcados, probablemente debido a los análogos de nucleósidos acompañantes. En concreto, en el ensayo clínico ECHO el cambio medio de colesterol total fue de 1,1 mg/dl en la rama de RPV y de 24,3 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$), el cambio medio de cLDL fue de -1,5 mg/dl en la rama de RPV y de 11,9 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$), el cambio medio de cHDL fue de 2,7 mg/dl en la rama de RPV y de 9,2 mg/dl en la rama de EFV ($p < 0,0001$) y el cambio medio de triglicéridos fue de -8,8 mg/dl en la

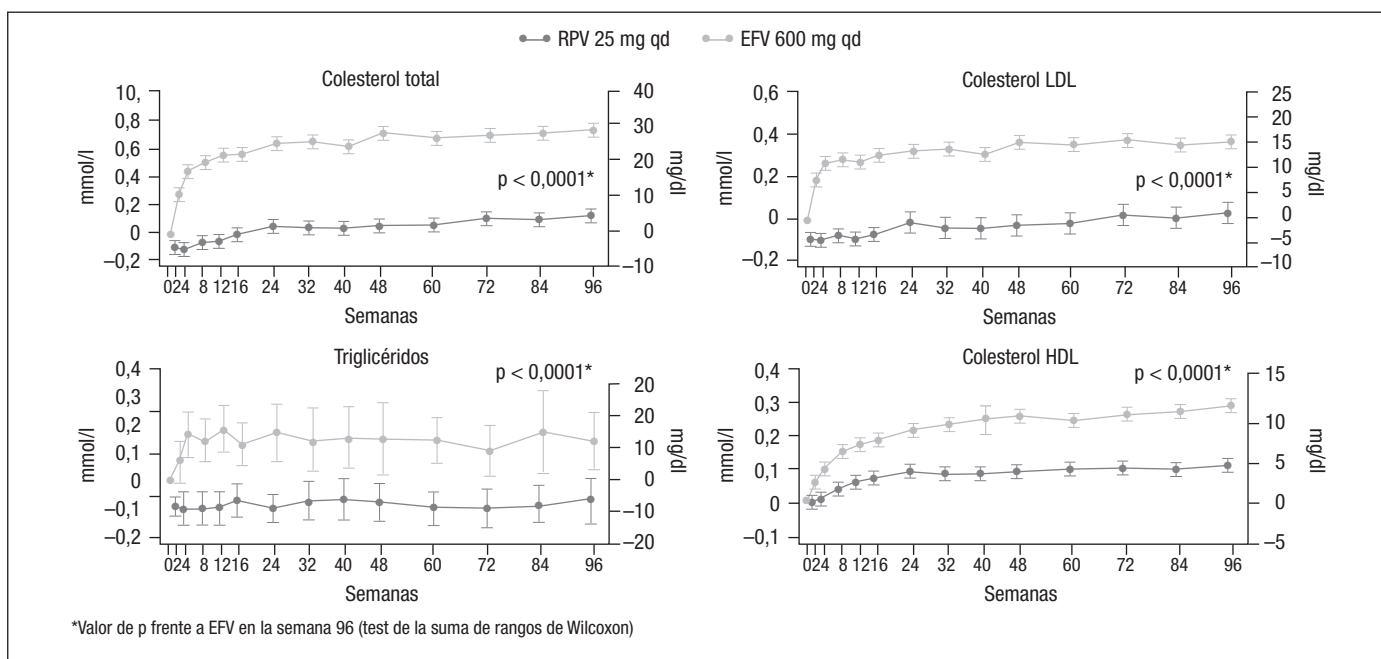


Figura 4. Cambio medio (IC $\pm 95\%$) de los lípidos desde el inicio.

rama de RPV y de 14 mg/dl en la rama de EFV ($p = 0,01$); al igual que en el estudio THRIVE, no hubo diferencias significativas en el cambio de la ratio de colesterol total/cHDL ($-0,14$ en la rama de RPV y de $-0,24$ en la rama de EFV; $p = 0,25$). En el estudio ECHO, las alteraciones de laboratorio grados 3-4 de incremento de colesterol total (el 0 frente al 2%), cLDL (el 1 frente al 2%) y triglicéridos (el 0 frente al 2%) fueron más frecuentes en la rama de EFV que en la de RPV, aunque menos marcadas en ambas ramas que las correspondientes del estudio THRIVE. El análisis conjunto de los estudios THRIVE y ECHO a las 96 semanas confirmó los cambios observados en ambos estudios por separado⁷ (fig. 4).

Más recientemente, en el estudio STaR¹⁰ se ha comunicado que al cabo de 48 semanas los cambios medios de los lípidos también fueron menores en la rama de RPV: colesterol total, 1 frente a 22 mg/dl ($p < 0,001$); cLDL, 1 frente a 14 mg/dl ($p < 0,001$); cHDL, 2 frente a 8 mg/dl ($p < 0,001$), y triglicéridos, -8 frente a 8 mg/dl ($p < 0,001$). Sin embargo, el cambio en la ratio colesterol total/cHDL fue idéntico en ambas ramas ($-0,2$).

En el ensayo clínico SPIRIT, la mayoría de los IP utilizados fueron atazanavir/r (37%), lopinavir/r (32,6%) y darunavir/r (20,2%). Tras 24 semanas¹¹, todas las fracciones lipídicas disminuyeron significativamente en la rama de RPV siendo la media del cambio -25 frente a -1 mg/dl ($p < 0,001$) para el colesterol total, -16 frente a 0 mg/dl para cLDL ($p < 0,001$), -4 frente a -1 mg/dl para cHDL ($p < 0,001$) y -53 frente a 3 mg/dl en el caso de los triglicéridos ($p < 0,001$), siendo llamativo un descenso significativamente mayor de la ratio colesterol total/cHDL en la rama de RPV ($-0,27$ frente a $0,08$; $p < 0,001$). Estos cambios lipídicos son de dirección y magnitud similares a los observados con el cambio de IP potenciado con ritonavir a raltegravir en los estudios SPIRAL³⁰ y SWITCHMRK³¹. En el primero de ellos, el cambio de IP por raltegravir se acompañó de un descenso significativo de marcadores de inflamación, resistencia a la insulina e hipercoagulabilidad³², quedando por dilucidar si este efecto también ocurre con la estrategia del estudio SPIRIT. Los datos del estudio SPIRIT a 48 semanas presentados recientemente confirman los resultados a 24 semanas¹¹. Un estudio retrospectivo reciente ha evaluado en un centro de Londres la combinación de RPV/TDF/FTC en un solo comprimido³³. A diferencia del estudio SPIRIT, el tratamiento previo contenía un INNTI (concretamente, EFV) en la mayoría de los pacientes. A pesar de esta diferencia, se observaron descensos en colesterol total, triglicéridos y

en la ratio colesterol total/cHDL. Por tanto, la evidencia disponible muestra que el tratamiento con RPV tiene un escaso impacto sobre los lípidos y, en consecuencia, no contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular de los pacientes que lo reciban.

Se ha comparado el efecto in vitro de RPV frente al de EFV en cultivos de adipocitos humanos¹² observándose que EFV tiene un efecto antiadipogénico y proinflamatorio a dosis bajas, mientras que RPV a dosis comparables a las alcanzadas en pacientes tratados no tenía dichos efectos. Estos datos refuerzan el efecto neutro que tiene RPV sobre el metabolismo lipídico y el tejido graso.

En resumen, los datos de los diferentes ensayos clínicos sugieren que RPV se asocia a un excelente perfil de tolerabilidad, destacando una significativa menor tasa de efectos neuropsiquiátricos, comparado con EFV, una buena seguridad hepática y un perfil lipídico neutro. Todas estas características, unidas a la posibilidad de administrarlo en pautas sencillas, potenciarán en el futuro su utilización en el escenario de simplificación.

Conflicto de intereses

Luis F. López Cortés ha recibido financiación para investigación, honorarios por consultoría, conferencias y reuniones de asesoría por parte de Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, S.A., Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare y Roche Farma.

Esteban Martínez ha recibido financiación para investigación, honorarios por consultoría, conferencias, reuniones de asesoría o viajes a congresos por parte de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec y ViiV Healthcare.

Miguel Ángel von Wichmann de Miguel ha participado en reuniones de asesoría y ha impartido conferencias en reuniones organizadas por Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, Janssen-Cilag, S.A., Merck Sharp & Dohme y Roche Farma.

Bibliografía

- Boehringer-Ingelheim. Viramune®. Ficha técnica del producto. European Medicines Agency. Última actualización: 06/09/2012. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf

2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Sustiva®. Ficha técnica del producto. European Medicines Agency. Última actualización: 03/10/2012. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf
3. Janssen-Cilag International NV. Edurant®. Ficha técnica del producto. European Medicines Agency. Última actualización: 06/09/2012. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf
4. Pozniak AL, Morales-Ramírez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al; TMC278-C204 Study Group. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS*. 2010;24:55-65.
5. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag 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;378:238-46.
6. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, 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;378:229-37.
7. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al; on behalf of the ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomised trials. *AIDS*. 2012. [Epub ahead of print].
8. Nelson M, Amaya G, Clumeck N, Arns da Cunha C, Jayaweera D, Junod P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2020-8.
9. Mills A, Antinori A, Clotet B, Fourie J, Herrera G, Hicks C, et al; ECHO and THRIVE study groups. Neurological and psychiatric tolerability of rilpivirine (TMC278) vs. efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 48 weeks. *HIV Med*. 2013. doi:10.1111/hiv.12012.
10. Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. STAR Study: single tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 Suppl 4:18221.
11. Fisher M, Palella F, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, et al. SPIRIT: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF single-tablet regimen from boosted protease inhibitor maintains HIV suppression at week 48. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 Suppl 4:18275.
12. Díaz-Delfin J, Domingo P, Mateo MG, Gutiérrez MM, Domingo JC, Giral M, et al. Effects of rilpivirine on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3369-75.
13. Vanveggel S, Buelens A, Crauwels H, et al. TMC278 25 mg qd has no effect on corrected QT (QTc) interval in HIV-negative volunteers. 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Philadelphia, PA (USA); 2009 Oct 29-Nov 1. Abstract PE71/2. Abstract 285.
14. Desmidt M, Willems B, Dom P, Bailey G, De Schaepdrijver L, Lammens L, et al. Absence of a teratogenic potential from a novel next-generation NNRTI, TMC278. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany; 2009, November 11-14.
15. Mathias A, Menning M, Wiser L, Wei X, Dave A, Chuck S, et al. Bioequivalence of the emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen. *J Bioequiv Availab*. 2012;4:100-5.
16. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C; LIVERHAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:41-8.
17. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283:74-80.
18. Nelson M, Amaya G, Clumeck N, Arns da Cunha C, Jayaweera D, Junod P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2020-8.
19. Ahmed Y, Siddiqui W, Enoch CB, Albrecht H, Bookstaver PB. Rare case of rilpivirine-induced severe allergic hepatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;68:484-6.
20. Shlay JC, Bartsch G, Peng G, Wang J, Grunfeld C, Gibert CL, et al. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naïve persons randomized to protease inhibitor, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44: 506-7.
21. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23: 1109-18.
22. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or EFV as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154:445-56.
23. Soriano V, Arastéh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*. 2011;16:339-48.
24. Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, Durant J, Rey D, Schmidt W, et al. Lipid profiles for efavirenz versus EFV in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:685-90.
25. Lennox JL, Dejesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus EFV-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796-806.
26. Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013. [Epub ahead of print].
27. Zolopa A, Gallant J, Cohen C, Sax P, Dejesus E, Mills A, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to EFV/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:18219.
28. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, Sierra-Madero JG, Aberg J, Heera J, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials*. 2011;12:24-36.
29. Pozniak AL, Morales-Ramírez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS*. 2010;24:55-65.
30. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*. 2010;24:1697-707.
31. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375:396-407.
32. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, Gutiérrez F, Podzamczar D, Antela A, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012;26:2315-26.
33. Cevik M, Sonecha S, Nelson M. Safety and efficacy of fixed-dose combination rilpivirine-tenofovir-emtricitabine (RPV/TDF/FTC) in treatment-experienced patients infected with HIV-1. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:18291.