



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Datos de rilpivirina en pacientes *naïve*. Lecciones de los estudios ECHO, THRIVE y STaR

Pere Domingo<sup>a</sup> y Esteban Ribera<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Univesitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral de inicio  
*Naïve*  
 Rilpivirina  
 Efavirenz  
 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos  
 Eficacia  
 Seguridad  
 Resistencias

Rilpivirina (RPV) es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos de segunda generación, aprobado recientemente para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana a dosis de 25 mg, administrado 1 vez al día con alimentos. En pacientes que inician tratamiento, RPV se ha evaluado en 1 estudio fase IIb (TMC278-C204) y en 3 estudios fase III (ECHO, THRIVE y STaR). En todos ellos, RPV se compara con el *gold standard* (efavirenz [EFV]), incluyendo un considerable número de pacientes tratados con el nuevo fármaco ( $n = 1.349$ ). La eficacia terapéutica ha resultado elevada y similar con ambos tratamientos, demostrándose que RPV es no inferior a EFV a las 48 y 96 semanas. En todos los estudios y en todos los subgrupos analizados, RPV ha mostrado una mejor tolerabilidad que EFV, especialmente en lo referido a efectos adversos del área neuropsiquiátrica, exantema cutáneo y de la esfera lipídica. En el análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE se observaron diferencias notables en función de la carga viral (CV) basal. Así, la eficacia terapéutica de RPV resultó superior a la de EFV en pacientes con CV basal  $\leq 100.000$  copias/ml, con similar eficacia virológica y, además, una mejor tolerabilidad de RPV. Por el contrario, en los pacientes con CV basal  $\geq 100.000$  copias/ml se observó una mayor incidencia de fallos virológicos en el grupo de RPV, especialmente con CV basal  $\geq 500.000$  copias/ml. La aparición de mutaciones de resistencia en los pacientes con fallo virológico resultó superior a la esperada, especialmente en los pacientes con CV basal elevada. Según estos resultados, las agencias del medicamento europeo (EMA) y americana (FDA) han aprobado el uso de RPV en pacientes *naïve* con CV basal  $\leq 100.000$  copias/ml. Algunas guías terapéuticas ya incorporan RPV en sus recomendaciones. Así, las americanas (DHHS e IAS-USA), en espera de datos adicionales, la consideran todavía como un régimen alternativo, mientras que las europeas y la reciente actualización de las Guías de GeSIDA la consideran entre los regímenes preferidos en pacientes con CV  $\leq 100.000$  copias/ml. Los datos recientes del estudio STaR, en el que se utilizan combinaciones a dosis fijas de los 3 fármacos, muestran no inferioridad de RPV frente a EFV, independientemente de la CV basal, con menos fallos virológicos y una menor selección de resistencias que en los estudios ECHO y THRIVE. En definitiva, los datos de eficacia y seguridad del fármaco indican que los regímenes basados en RPV con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos son eficaces y seguros en el tratamiento antirretroviral de inicio.

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

## Data on rilpivirine in treatment-naïve patients. Lessons from ECHO, THRIVE and STaR

### ABSTRACT

#### Keywords:

Rilpivirine  
 Efavirenz  
 NNRTI  
 NRTI  
 Efficacy  
 Safety  
 Virological failure  
 Resistance mutations  
 Adverse effects

Rilpivirine (RPV) is a new, second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) that has been recently approved for use in the initial antiretroviral therapy (ART) of treatment-naïve HIV-infected patients, combined with two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI). The approved dose is 25 mg once daily with food. RPV has been assessed in a phase IIb study (TMC278-C204) and in three phase III trials (ECHO, THRIVE and STaR). In all of them, RPV was compared with the gold standard, efavirenz (EFV); these studies enrolled a large number of patients ( $n = 1,349$  on RPV). RPV was non-inferior to EFV at 48 and 96 weeks. In all the studies and study arms, the tolerability of RPV was better than that of EFV, especially for neuropsychiatric adverse effects, rash, and lipid profile. An analysis of the

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eriberap@gmail.com (E. Ribera).

combined data from the ECHO and THRIVE trials showed marked differences, depending on baseline viral load. The therapeutic efficacy of RPV was superior to that of EFV in patients with a baseline viral load  $\leq 100,000$  copies/mL, due to a similar virological efficacy and a better tolerability profile. However, in patients with a baseline viral load  $\geq 100,000$  copies/mL, virological failure was more frequent in the RPV arm, especially in patients with a viral load  $\geq 500,000$  copies/mL. Emerging resistance mutations to RPV were commonly detected in patients with virological failure, especially in those with a higher baseline viral load. In view of these results, the European Medications Agency and the US Food and Drug Administration have approved the use of RPV in treatment-naïve patients with a baseline viral load  $\leq 100,000$  copies/mL. Some treatment guidelines have already included RPV among their recommendations. The guidelines of the US Department of Health and Human Services (DHSS) and the International Antiviral Society-USA (IAS-USA), while awaiting additional data, consider RPV-based regimens as an alternative regimen. The Gesida guidelines consider RPV to be among the preferred regimens in patients with a viral load  $\leq 100,000$  copies/mL. Recent data from the STaR trial, which used fixed drug combinations, have shown the non-inferiority of RPV with respect to EFV, less virological failure and less emergence of resistance mutations with RPV use, irrespective of baseline viral load. In summary, efficacy and safety data suggest that RPV plus 2 NRTI is an effective and safe initial antiretroviral regime.

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

## Introducción

Hace ya más de 30 años que se inició la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y más de 20 años que se utilizan fármacos antirretrovirales (ARV) para su tratamiento. Los objetivos del tratamiento frente a la infección por el VIH han ido cambiando progresivamente, al mismo tiempo que se lograban importantes avances en el conocimiento de la infección, del virus y del propio tratamiento ARV (TAR). Paralelamente a todos estos cambios hemos sido testigos de las épocas de esplendor de un buen número de ARV y de su posterior desaparición o de una disminución muy importante de su utilización debido, fundamentalmente, a sus efectos adversos y a la disponibilidad de nuevos fármacos con claras ventajas frente a aquellos (tolerabilidad, comodidad de administración, etc.). Todo ello ha permitido que la eficacia del tratamiento haya ido aumentando paulatinamente.

En el paciente que inicia por primera vez TAR (*naïve*), las posibilidades terapéuticas son amplias, pero el tratamiento está muy estandarizado y se basa en la abundante información científica disponible, que ha permitido elaborar unas sólidas recomendaciones. Todas las guías de tratamiento actuales de los países occidentales acerca de las pautas recomendadas en los pacientes *naïve* incluyen la combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un tercer ARV de otra familia. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) juegan un papel fundamental en el tratamiento inicial. A pesar de las múltiples posibilidades terapéuticas disponibles en nuestro medio, en la práctica clínica habitual alrededor del 60-70% de los pacientes que inician tratamiento toman una pauta basada en ITINAN, fundamentalmente la combinación de tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) y efavirenz (EFV). Esta combinación, además de su elevada potencia y eficacia clínica, ha permitido, por primera vez, la administración de todo el TAR en un solo comprimido al día, lo cual ha supuesto un importante hito en el tratamiento de la infección por el VIH, facilitando la adaptación del TAR al estilo de vida del paciente y la adherencia terapéutica. En muchos de los pacientes que no inician TAR con esta pauta, el motivo es porque no se considera adecuado administrar EFV por razones tales como las resistencias primarias, las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas, la baja barrera genética, las interacciones farmacocinéticas y el embarazo o deseo gestacional.

Rilpivirina (RPV) es un nuevo ITINAN de segunda generación, recientemente incorporado al arsenal terapéutico, muy atractivo para el tratamiento de los pacientes con infección por VIH, dado que por sus características resuelve muchos de los problemas planteados con los ITINAN de primera generación, además de su excelente comodidad de administración, tanto en su presentación individual (Edu-

rant®) como asociado a TDF/FTC en un único comprimido a dosis fijas (Eviplera®).

En el presente capítulo se analiza la información clínica de RPV en pacientes *naïve*, que se ha evaluado fundamentalmente en 1 estudio fase IIb (TMC278-C204) y en 3 estudios fase III (ECHO [Early Capture HIV-1-infected adults], THRIVE [Transcriptase Inhibitors in Treatment-naïve Adults Infected with HIV-1] y STaR [Single-Tablet Regimen]).

## Ensayo clínico fase IIb

El Estudio TMC278-C204<sup>1</sup> es un ensayo clínico fase IIb, aleatorizado, a 96 semanas, en el que se comparó la eficacia de 3 dosis de RPV (25, 75 y 150 mg) frente a EFV, asociados a 2 ITIAN definidos por el investigador (zidovudina/lamivudina [AZT/3TC] o TDF/FTC) en pacientes *naïve*. La aleatorización se estratificó en función de la región de origen y de los ITIAN acompañantes. Las 3 dosis de RPV se administraron a doble ciego, mientras que el grupo de EFV fue abierto.

Iniciaron tratamiento un total de 368 pacientes (93 RPV 25 mg, 85 RPV 75 mg, 91 RPV 150 mg y 89 EFV). La proporción de pacientes con carga viral (CV)  $\leq 50$  copias/ml a las 48 semanas de tratamiento (objetivo primario) fue similar entre los 3 grupos de RPV (79,6, 80 y 76,9%) y comparable a la de EFV (80,9%). A las 96 semanas, la eficacia continuó siendo similar en los 4 grupos (76, 72, 71 y 73%, respectivamente), y también la tasa de fallo virológico (8,6, 9,5, 6,6 y 7,9%, respectivamente). No se observaron diferencias significativas ni a las 48 ni a las 96 semanas en la eficacia terapéutica ni en la proporción de pacientes con fallo virológico. Inicialmente se eligió la dosis de RPV de 75 mg/día para continuar el desarrollo clínico.

En una primera fase de extensión del estudio TMC278-C204 (semanas 96 a 144), los pacientes de los 3 grupos de RPV pasaron a recibir 75 mg/día. A las 144 semanas de tratamiento el 65% (180/279) de los pacientes tratados con RPV y el 62% (55/89) del grupo de EFV presentaron CV  $\leq 50$  copias/ml (ITT-TLOVR).

En los pacientes del estudio de fase IIb se observó una prolongación del intervalo QT corregido en el electrocardiograma con dosis de RPV de 75 mg/día y de 300 mg/día, que no apareció con 25 mg/día, por lo cual, ante la igualdad de eficacia, la dosis de RPV que finalmente se eligió fue la de 25 mg/día. Esta es la dosis que se administró a todos los pacientes en una segunda fase de extensión del estudio TMC278-C204 (semanas 144 a 240). A las 192 semanas de tratamiento, el 59% (164/279) de los pacientes tratados con RPV y el 61% (54/89) de los tratados con EFV continuaron con CV  $< 50$  copias/ml (fig. 1)<sup>2</sup>. El porcentaje de pacientes con fallo virológico fue reducido (el 12 frente al 8%) y la mayoría de ellos ocurrieron en las fases iniciales del tratamiento.

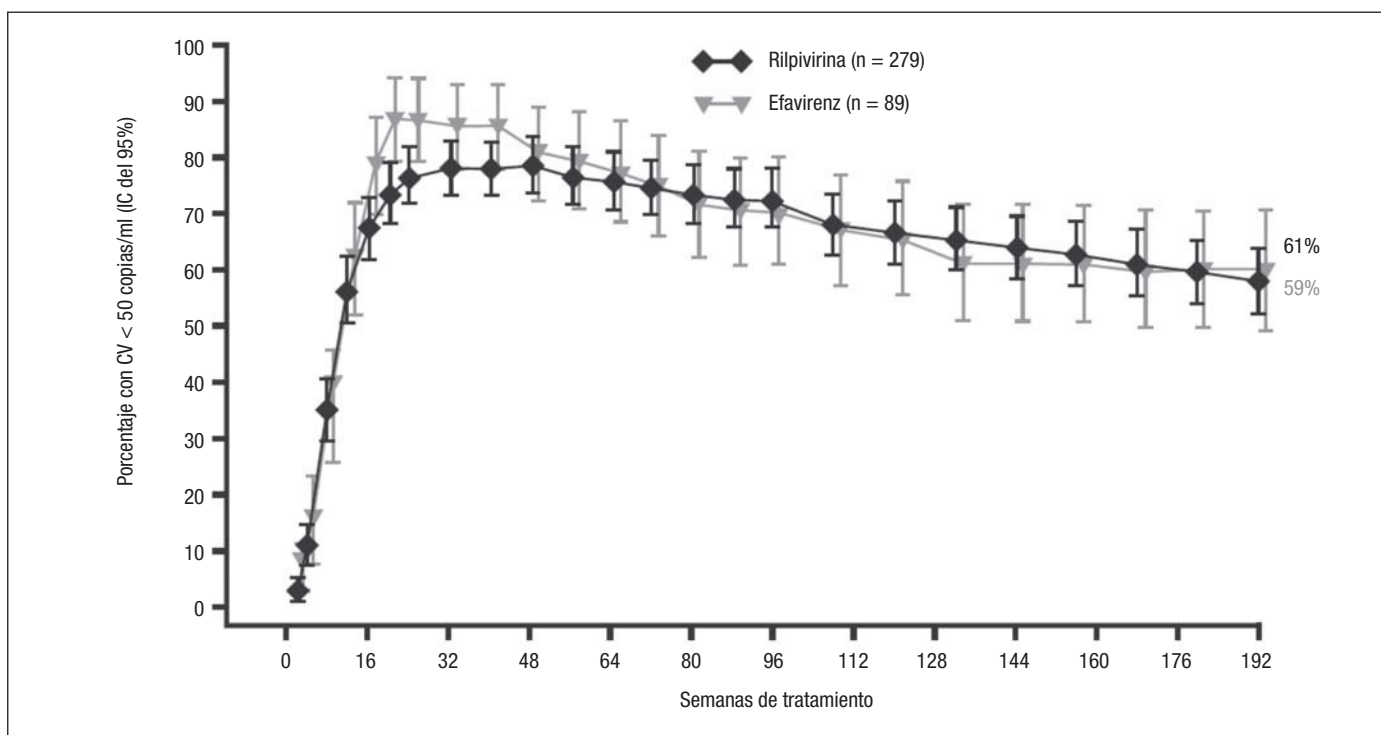


Figura 1. Estudio TMC278-C204: porcentaje de pacientes con carga viral (CV) < 50 copias/ml hasta las 192 semanas (ITT TLOVR). IC: intervalo de confianza.

### Ensayos clínicos fase III

#### Estudios ECHO y THRIVE<sup>3,4</sup>

Son 2 estudios fase III, de no inferioridad, aleatorizados, estratificados según CV basal ( $\leq 100.000$  copias/ml, de 100.000 a 500.000 copias/ml y > 500.000 copias/ml), multicéntricos, doble ciego y con doble en-

mascaramiento en pacientes sin tratamiento previo, con un diseño y unos criterios de inclusión y exclusión casi idénticos (fig. 2; tabla 1).

RPV se administró con alimentos y EFV en ayunas. En ellos se comparó la eficacia y la seguridad de RPV (25 mg 1 vez al día) frente a EFV (600 mg 1 vez al día), ambos en combinación con 2 ITIAN. La principal diferencia entre ambos estudios fue la combinación de ITIAN. En el estudio ECHO todos los pacientes recibieron TDF y FTC

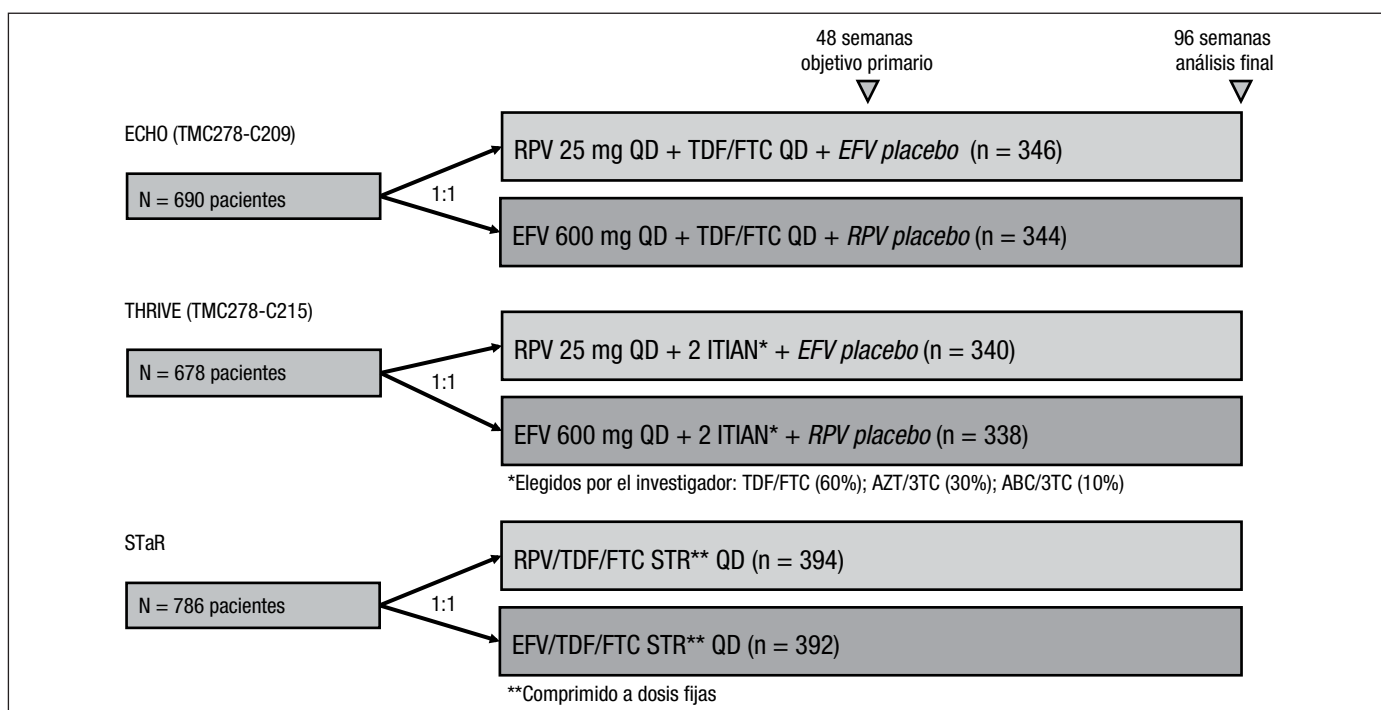


Figura 2. Diseño de los ensayos clínicos fase III en los que se compara rilpivirina (RPV) con efavirenz (EFV) en pacientes con infección por VIH que no habían recibido tratamiento previo.

**Tabla 1**

Características basales y diseño de los ensayos clínicos fase III en los que se compara rilpivirina (RPV) con efavirenz (EFV) en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana que no habían recibido tratamiento previo

	ECHO		THRIVE		STaR	
	RPV	EFV	RPV	EFV	RPV	EFV
Número de pacientes <sup>a</sup>	346	344	340	338	394	392
Tratamiento	RPV+TDF/FTC	EFV+TDF/FTC	RPV+TDF/FTC 60%, AZT/3TC 30% o ABC/3TC 10%	EFV+TDF/FTC 60%, AZT/3TC 30% o ABC/3TC 10%	RPV/TDF/FTC <sup>b</sup>	EFV/TDF/FTC <sup>b</sup>
Características basales:						
Edad (años)	36	36	36	36	37	35
Varones (%)	77	80	74	72	93	93
CV (log <sub>10</sub> copias/ml)	5	5	5	5	4,8	4,8
CV (%) ≤ 100.000 copias/ml	52	47	55	49	66	64
> 100.000 a ≤ 500.000 copias/ml	38	39	35	40	25	30
> 500.000 copias/ml	38	39	263	263		
CD4 (células/μl)	10	14	10	10	9	6
Coinfección VHB/VHC (%)	3/2	6/3	4/5	4/6	nd	nd
Diseño	Fase III, no inferioridad, aleatorizado, estratificado <sup>c</sup> , multicéntrico, doble ciego y con doble enmascaramiento				Fase IIb, no inferioridad, aleatorizado, estratificado <sup>c</sup> , multicéntrico, abierto	
Criterios de inclusión	Edad ≥ 18 años, CV ≥ 5.000 copias/ml, <i>naïve</i> , virus sensible a los ITIAN y a los ITINAN, función renal normal (FG ≥ 50 ml/min), no enfermedades activas clínicamente significativas, no interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas, no embarazo o lactancia				Igual que Echo/Thrive salvo CV ≥ 2500 copias/ml.	
Objetivo primario	Eficacia: porcentaje de pacientes con CV ≤ 50 copias/ml a 48 semanas por ITT <sup>a</sup> (TLOVR). Margen de no inferioridad 12%				Eficacia: porcentaje de pacientes con CV ≤ 50 copias/ml a 48 semanas por ITT <sup>a</sup> (FDA Snapshot). Margen de no inferioridad 12%	

ABC/3TC: abacavir más lamivudina; CV: carga viral; FG: filtrado glomerular estimado; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITT: intención de tratamiento; nd: no disponible; TDF/FTC: tenofovir más emtricitabina; AZT/3TC: zidovudina más lamivudina.

Los resultados se expresan como medias, a menos que se indique porcentaje o número de casos.

<sup>a</sup>Pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento.

<sup>b</sup>Combinación a dosis fijas (1 comprimido/día).

<sup>c</sup>Estratificado según CV ≤ 100.000 copias/ml; > 100.000 a ≤ 500.000 copias/ml o > 500.000 copias/ml (ECHO y THRIVE), ≤ o > 100.000 copias/ml (STaR) y según ITIAN (THRIVE).

a dosis fija (Truvada®), mientras que en el estudio THRIVE el investigador eligió los ITIAN entre 3 combinaciones posibles: TDF/FTC (60%), AZT/3TC (30%) o abacavir (ABC)/3TC (10%). En este estudio la aleatorización también se estratificó en función de los ITIAN administrados.

El objetivo primario de ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que recibió, al menos, 1 dosis del fármaco en estudio, que alcanzó una CV ≤ 50 copias/ml a las 48 semanas. El análisis se realizó por intención de tratamiento (ITT) mediante el algoritmo TLOVR, considerándose no respondedores a los pacientes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo o que presentaron fallo virológico (CV > 50 copias/ml confirmada). El margen de no inferioridad se estableció en el 12% (límite inferior del intervalo de confianza [IC] del 95%). Además se realizaron varios análisis diferentes: a) por protocolo, excluyendo las violaciones de protocolo (ITT-PP); b) ajustado por otros factores (ITT-modelo); c) excluyendo las interrupciones de tratamiento por razones distintas del fallo virológico (ITT-EV); d) según adherencia > o ≤ 95% (cuestionario M-MSRI), y e) ITT-FDA *snapshot*. Teniendo en cuenta la similitud de diseño se planificó un análisis conjunto de los 2 estudios a las 48 y a las 96 semanas<sup>5,6</sup>.

Las características basales fueron similares en ambos estudios y en ambos grupos de tratamiento (tabla 1). Se incluyeron e iniciaron tratamiento un total de 690 pacientes en el estudio ECHO y de 678 en el estudio THRIVE, con una edad media global de 36 años, un 25% de mujeres, una CV basal media de 5 logaritmos y una cifra basal media de CD4 de 254 por μl.

**Datos de eficacia.** La eficacia terapéutica a las 48 semanas (objetivo primario) resultó muy elevada en ambos grupos (tabla 2). RPV demostró no inferioridad frente a EFV, tanto en el estudio ECHO (el 83% con ambos tratamientos; IC del 95%, -5,5 a +5,7), como en el estudio THRIVE (el 86 frente al 82%; diferencia 3,9%; IC del 95%, -1,6 a +9,5) y en el análisis conjunto (el 84 frente al 82%; diferencia 2,0%; IC del 95%, -2,0 a +6,0). En los análisis por protocolo y ajustados por otros factores, los resultados fueron superponibles a los del objetivo primario.

Analizando las causas de fallo terapéutico a las 48 semanas, se observó que más pacientes tratados con EFV interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (el 7% en la rama de EFV frente al 2% en la rama de RPV), mientras que más pacientes tratados con RPV presentaron fallo virológico (el 9% para RPV frente al 5% para EFV). En el análisis de eficacia, excluyendo a los pacientes que interrumpieron el tratamiento por causas diferentes al fallo virológico, RPV resultó menos eficaz que EFV en el estudio ECHO, pero siguió demostrando no inferioridad en el estudio THRIVE y en el análisis conjunto (tabla 2). Las diferencias en la proporción de pacientes con fallo virológico del estudio ECHO solo se observaron en pacientes con CV basal elevada. En el análisis conjunto de ambos estudios, en los pacientes con CV basal ≤ 100.000 copias/ml, la eficacia terapéutica de RPV resultó significativamente superior a la de EFV (el 90 frente al 84%; diferencia 6,6%; IC del 95%, 1,6-11,5), con la misma proporción de fallos virológicos (el 5% en cada grupo) y una mejor tolerabilidad de RPV<sup>7</sup>.

A las 96 semanas de tratamiento se mantuvo la elevada eficacia terapéutica (fig. 3). Globalmente, el 78% de los pacientes de cada grupo presentó una CV ≤ 50 copias/ml (ITT-TLOVR), demostrándose la no

**Tabla 2**

Ensayos clínicos de fase III en pacientes sin tratamiento previo: eficacia terapéutica del tratamiento con rilpivirina (RPV) comparado con efavirenz (EFV), asociados a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN), a las 48 semanas

Eficacia a 48 semanas	ECHO		THRIVE		ECHO+THRIVE		STaR	
	RPV	EFV	RPV	EFV	RPV	EFV	RPV	EFV
CV $\leq$ 50 copias/ml ITT <sup>a</sup>	83%	83%	86%	82%	84%	82%	86%	82%
Diferencia RPV-EFV ITT (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,1 (-5,5 a +5,7)		3,9 (-1,6 a +9,5)		2,0 (-2,0 a +6,0)		4,1 (-1,1 a +9,2)	
CV basal $\leq$ 100.000 copias/ml	90%	83%	91%	84%	90%	84%	89%	82%
CV basal > 100.000 a $\leq$ 500.000 copias/ml	79%	83%	80%	82%	80%	83%	83%	82%
CV basal > 500.000 copias/ml	62%	81%	77%	69%	70%	76%	72%	80%
CV $\leq$ 50 copias/ml EV <sup>b</sup>	86%	94%	91%	93%	89%	94%	nd	nd
Diferencia RPV-EFV EV (IC del 95%) <sup>b</sup>	-7,9 (-12,5 a -3,2)		-2,0 (-6,3 a +2,2)		-5,0 (-8,2 a -1,8)		nd	
Fallo virológico	11%	4%	7%	5%	9%	5%	8%	6%
Interrupción por efectos adversos	2%	7%	3%	7%	2%	7%	nd	nd
Interrupción por otras causas	4%	6%	5%	6%	5%	6%	nd	nd
CD4, aumento medio (células/ $\mu$ l)	196	182	189	171	192	176	200	191

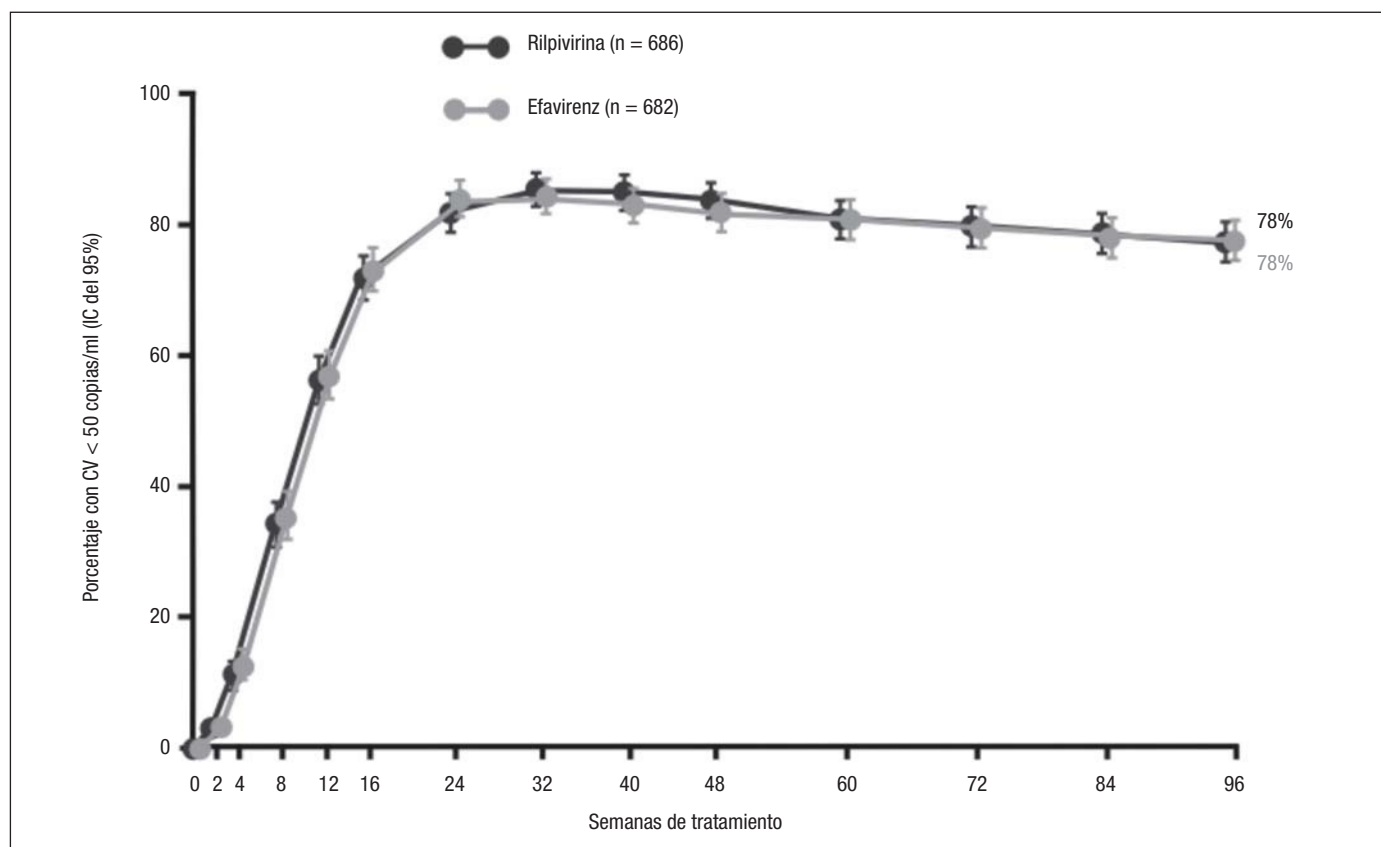
CV: carga viral de VIH; IC: intervalo de confianza; nd: no disponible.

<sup>a</sup>ITT: por intención de tratamiento. Objetivo primario. TLOVR (ECHO/THRIVE), FDA *Snapshot* (STaR).

<sup>b</sup>EV: eficacia virológica (ITT-TLOVR) excluyendo a los pacientes que interrumpieron tratamiento sin fallo virológico.

inferioridad de RPV en comparación con EFV (diferencia -0,0%; IC del 95%, -4,4 a +4,4) (tabla 3). La no inferioridad también se demostró en los estudios ECHO y THRIVE por separado. No se observaron diferencias significativas en la eficacia de RPV comparada con la de EFV en función de los ITIAN acompañantes, del sexo, de la edad, ni de la raza<sup>8</sup>. El número de pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) en estos estudios es pequeño, observándose una eficacia terapéutica algo inferior que en pacientes no coinfectados, pero sin diferencias entre RPV y EFV<sup>9</sup>.

El análisis por protocolo y el análisis ITT-*snapshot* ofrecen resultados muy similares a los del análisis principal (tabla 3). Si se excluye a los pacientes que interrumpieron tratamiento por razones distintas al fallo virológico (ITT-EV), la eficacia virológica resultó inferior con RPV frente a EFV (el 85 frente al 91%; diferencia -6,2%; IC del 95%, -9,9 a -2,5). La adherencia subóptima y la CV basal elevada fueron los factores pronósticos más importantes, asociándose a una menor eficacia y a una mayor tasa de fallos virológicos en ambos grupos, resultando las diferencias más importantes con RPV que con EFV



**Figura 3.** Estudios ECHO+THRIVE: porcentaje de pacientes con carga viral (CV) < 50 copias/ml hasta las 96 semanas (ITT TLOVR). IC: intervalo de confianza.

**Tabla 3**

Eficacia de rilpivirina (RPV) comparada con efavirenz (EFV) a las 96 semanas de tratamiento. Análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE

Eficacia (CV < 50 copias/ml)	RPV, % (n)	EFV, % (n)	Diferencia, % (IC del 95%)
Eficacia terapéutica (ITT-TLOVR)	78 (686)	78 (682)	+0,0 (-4,4 a +4,4)
CV basal ≤ 100.000 copias/ml	84 (368)	80 (329)	+4,0 (-1,7 a +9,7)
CV basal > 100.000 a ≤ 500.000 copias/ml	71 (249)	76 (270)	-4,4 (-12,0 a +3,1)
CV basal > 500.000 copias/ml	65 (69)	73 (83)	-8,3 (-23,0 a +6,6)
Adherencia > 95% y CV ≤ 100.000 copias/ml	86 (302)	86 (247)	+0,2 (-5,6 a +6,0)
Adherencia > 95% y CV > 100.000 copias/ml	75 (250)	81 (252)	-5,8 (-13,0 a +1,5)
Adherencia ≤ 95% y CV ≤ 100.000 copias/ml	66 (41)	59 (44)	+6,8 (-14,1 a +27,6)
Adherencia ≤ 95% y CV > 100.000 copias/ml	48 (46)	70 (56)	-21,8 (-40,7 a -2,9)
Por protocolo (ITT-TLOVR-PP)	79 (661)	78 (652)	+0,4 (-4,0 a +4,9)
Snapshot (ITT-FDA snapshot)	76 (686)	77 (682)	-0,15 (-4,7 a +4,3)
Eficacia virológica (ITT-TLOVR-EV)	85 (627)	91 (581)	-6,2 (-9,9 a -2,5)

CV: carga viral; IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratamiento.

**Tabla 4**

Efectos adversos (EA) y anomalías de laboratorio en los estudios ECHO y THRIVE

Incidencia, n (%)	RPV (n = 686)	EFV (n = 682)	p
Cualquier EA grave	65 (9)	75 (10)	
Muerte	1 (0,1)	6 (1)	
EA grados 2-4 posiblemente relacionado con el tratamiento	116 (17)	226 (33)	≤ 0,0001
Interrupción por EA	28 (4)	58 (9)	
EA presentes en > 10% pacientes			
Cualquier EA neurológico	119 (17)	259 (38)	≤ 0,0001
Mareo/inestabilidad	55 (8)	182 (27)	≤ 0,0001
Cualquier EA psiquiátrico	107 (6)	166 (24)	≤ 0,0001
Sueños anómalos/pesadillas	57 (8)	90 (13)	0,0039
Exantema (cualquier tipo)	29 (4)	103 (15)	≤ 0,0001
Anomalías de laboratorio, grado 2-4 en ≥ 5% pacientes			
Cualquier anomalía	317 (46)	395 (58)	
Hipofosfatemia	83 (12)	90 (13)	
Amilasa pancreática	54 (8)	64 (9)	
Hiperglucemia (ayunas)	50 (7)	45 (7)	
cLDL (ayunas)	47 (7)	121 (18)	
Colesterol total (ayunas)	49 (7)	149 (22)	
AST	44 (6)	69 (10)	
ALT	43 (6)	75 (11)	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EFV: efavirenz; RPV: rilpivirina.

(tabla 3). La inmunodepresión profunda también se asoció a una menor eficacia, especialmente en el grupo de RPV, pero su importancia fue menor que la de la CV basal.

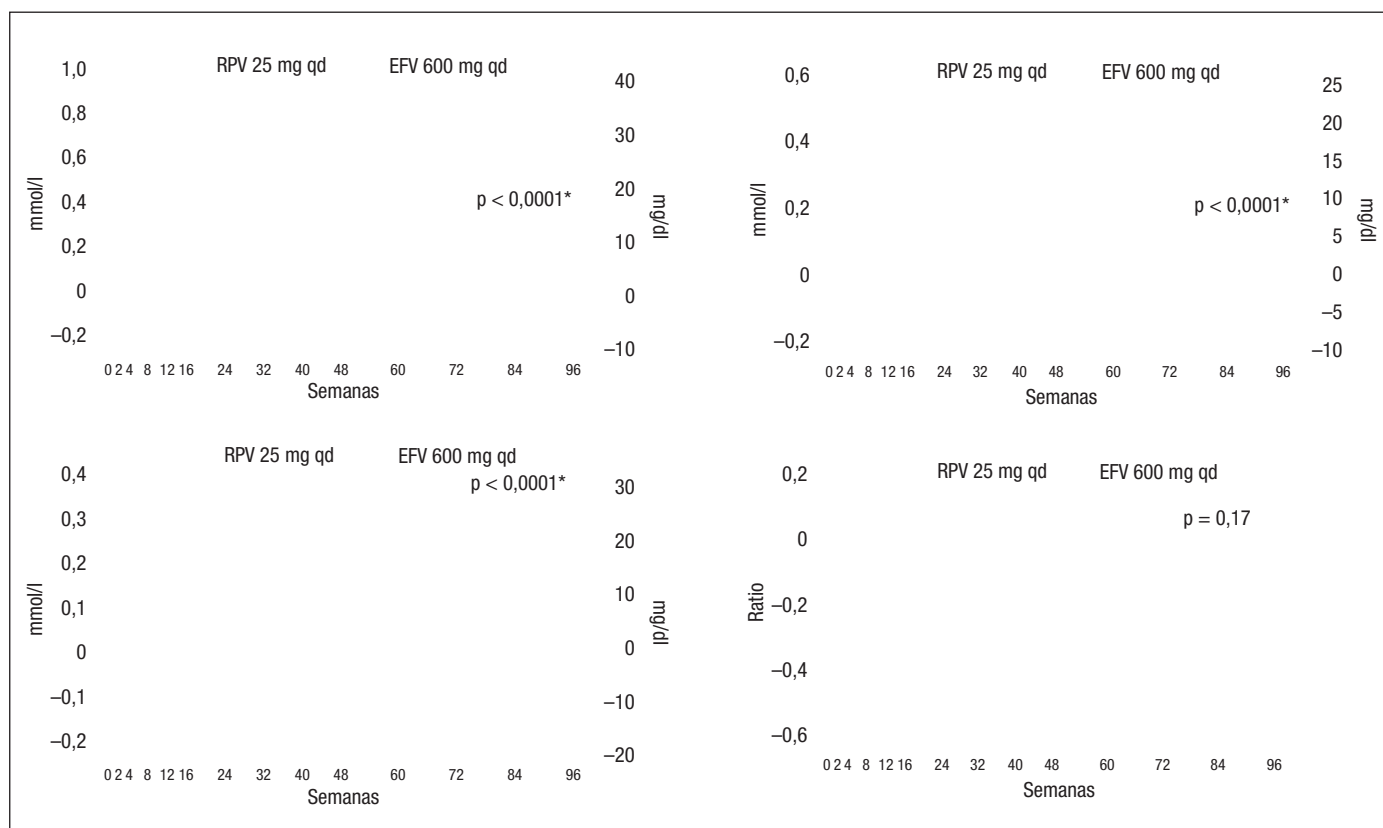
El incremento medio de linfocitos CD4 (IC del 95%) a las 96 semanas fue de 228 (215 a 240) células/μl con RPV y de 219 (206 a 233) células/μl con EFV.

#### Datos de seguridad.

– **Tolerabilidad.** El perfil de seguridad y tolerabilidad de RPV, a la dosis de 25 mg utilizada en los ensayos clínicos, fue muy bueno. Las tasas de efectos adversos de grados 2-4 y las interrupciones por toxicidad fueron bajas (tabla 2). En los estudios ECHO y THRIVE, los efectos adversos de grados 2-4 con una relación, al menos posible con

el tratamiento, fueron significativamente menores en la rama de RPV que en la rama de EFV (el 16 frente al 31%;  $p \leq 0,0001$ )<sup>3,4</sup>. Asimismo, la tasa de interrupciones por toxicidad fue también inferior con RPV que con EFV (el 3 frente al 8%). Los efectos adversos de grados 2-4, que tenían una relación al menos posible con el tratamiento, de mayor frecuencia (observados en > 2% de los pacientes de cualquier rama) fueron exantema, inestabilidad, sueños anómalos y pesadillas, cefalea, insomnio y náuseas (tabla 4)<sup>3,4</sup>. Todos ellos fueron menos frecuentes en los pacientes que recibían RPV. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento que afectaron a ≥ 10% de los pacientes en cada grupo fueron la inestabilidad, los sueños anómalos y/o pesadillas, y el exantema. Todos ellos fueron significativamente menos frecuentes en pacientes expuestos a RPV que en los expuestos a EFV. La máxima incidencia de exantema se





**Figura 4.** Cambio medio (intervalo de confianza [IC] del 95%) de las concentraciones de lípidos en ayunas desde el momento basal hasta la semana 96 en los estudios ECHO+THRIVE. A) Colesterol total. B) Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). C) Triglicéridos. D) Cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). EFV: efavirenz; RPV: rilpivirina; \*Valor de p a la semana 96 (test de Wilcoxon).

observó en las primeras 4 semanas de tratamiento y fue también significativamente menor en el grupo de RPV (tabla 4). La mayoría de los exantemas eran moderados (grados 1 o 2) y no hubo ningún exantema de grado 4<sup>5</sup>.

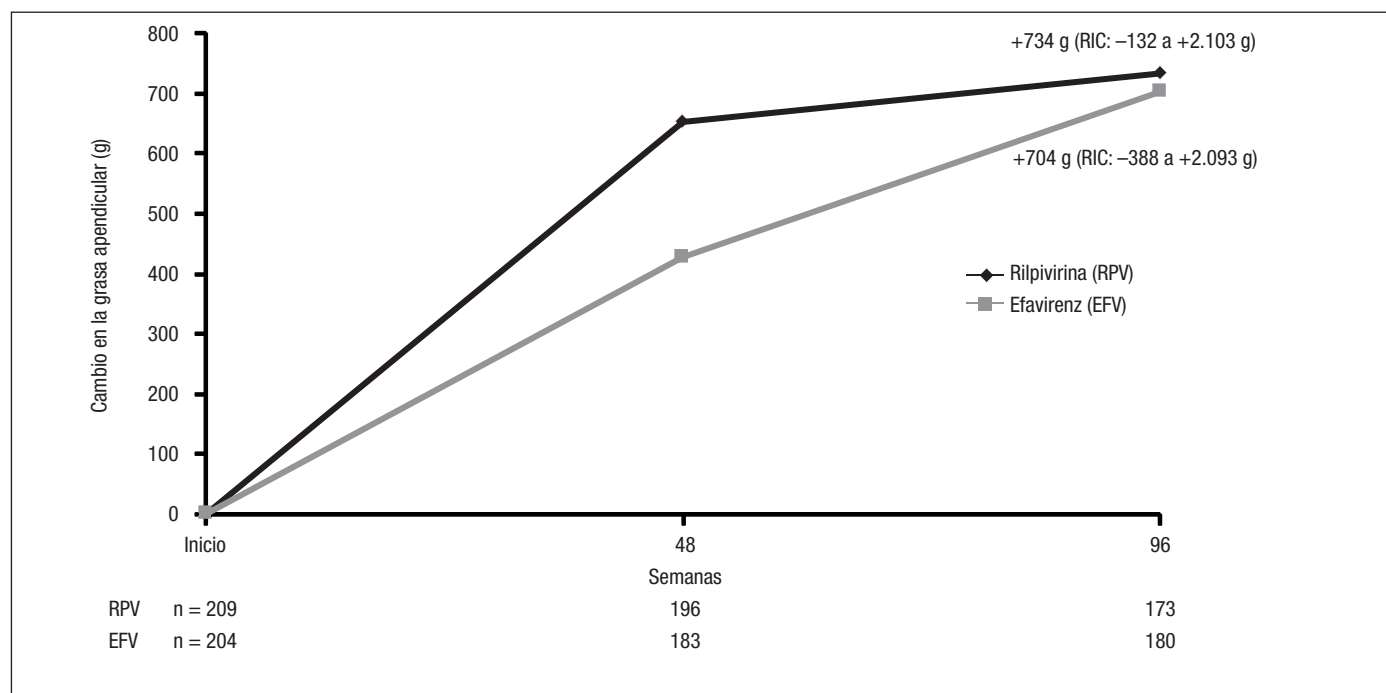
– **Perfil metabólico y de laboratorio.** Desde el punto de vista de toxicidad de laboratorio se observó una incidencia significativamente inferior de elevación de aspartato aminotransferasa (AST) grados 2–4 y de alanina transferasa (ALT) en pacientes expuestos a RPV, en comparación con los expuestos a EFV (tabla 4). Por el contrario, la incidencia de elevación de grados 2–3 de bilirrubina total fue significativamente mayor en los pacientes que recibían RPV. No obstante, la incidencia de efectos adversos hepáticos graves fue baja en ambas ramas de tratamiento y, entre ellas, menor en la rama de RPV. De hecho, no se observó ningún efecto adverso hepático grave relacionado con el tratamiento que precisara su interrupción en la rama de RPV, mientras que se observaron 2 casos en la rama de EFV. Como suele ser norma, la incidencia de efectos adversos hepáticos en ambas ramas de tratamiento fue mayor en pacientes con coinfección por VHB o VHC que en los pacientes sin coinfección. La exposición a RPV se asoció con menores incrementos de las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y de triglicéridos que la exposición a EFV. De hecho, los valores medios de cLDL y de triglicéridos no aumentaron con respecto a las mediciones basales en los pacientes expuestos a RPV, mientras que en los expuestos a EFV se objetivó un incremento significativo de todos ellos (fig. 4)<sup>5</sup>. A pesar de dichos efectos, no se observaron cambios significativos en la ratio aterogénica colesterol total/cHDL a la semana 48, que era similar en ambos grupos. En los pacientes expuestos a RPV se observó un discreto incremento de las cifras de creatinina desde su valor basal, que no se observó en los pacientes expuestos a EFV<sup>5</sup>. Este incremento de creatinina

en la rama de RPV se ha relacionado con cambios en la secreción tubular de creatinina sin efecto directo alguno sobre el filtrado glomerular. Ello se ha comprobado mediante la estimación del filtrado glomerular con otros métodos como la cistatina C. Sin embargo, no se documentó ningún caso de elevación grados 3–4 de creatinina asociado al uso de RPV. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes dado que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular y ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a un aumento de creatinina sérica. Los aumentos de creatinina fueron similares con otros ITIAN<sup>3</sup>.

– **Otras toxicidades.** El uso de dosis supratrapéuticas de RPV (p. ej., 75, 150 o 300 mg/día) se asoció en ensayos clínicos de fases I y II con prolongación del intervalo QT corregido<sup>1,10,11</sup>. No obstante, con la dosis finalmente aprobada de 25 mg no se han observado cambios clínicamente significativos en la longitud del intervalo QT corregido, tanto cuando RPV se administró sola en estudios de fase I o combinada con ITIAN en los ensayos clínicos de fase III ECHO y THRIVE<sup>5,12</sup>.

La existencia de datos in vitro en los que RPV no demostró efectos deletéreos sobre los adipocitos humanos con valores de fármaco similares a los conseguidos con las dosis de uso clínico hacía prever que dicho fármaco no exhibiría toxicidad sobre el tejido graso subcutáneo<sup>13</sup>. El subestudio metabólico de los estudios ECHO y THRIVE puso de manifiesto un incremento significativo de grasa subcutánea desde el momento basal hasta la semana 96 en ambas ramas del estudio, sin diferencias entre ellas (fig. 5)<sup>14</sup>.

Los efectos de RPV y EFV sobre la mineralización ósea se examinaron en un subestudio de los estudios ECHO y THRIVE, no demostrándose efectos deletéreos sobre la misma de ambos fármacos, más allá de los efectos que sobre la masa ósea comporta el inicio del TAR y la inclusión en dichas combinaciones de TDF<sup>14</sup>. Ello se observó a pesar del conocido impacto negativo de la administra-



**Figura 5.** Mediana de cambio en grasa apendicular en el subestudio de DEXA de los estudios ECHO/THRIVE. DEXA: absorciometría dual de rayos X; RIC: rango intercuartil.

ción de EFV sobre el metabolismo de la vitamina D y sobre sus niveles plasmáticos, extremo que se objetivó en un subestudio del estudio ECHO, en el que se observaron descensos significativamente más importantes en los pacientes randomizados a EFV que en los que habían sido randomizados a RPV<sup>15</sup>.

**Datos de resistencias.** Debido a las características intrínsecas a la molécula de RPV, a su mecanismo de unión con el bolsillo hidrofóbico de la transcriptasa inversa y a los datos experimentales obtenidos in vitro, se anticipó que RPV podía tener una barrera genética elevada in vivo<sup>16</sup>. No obstante, los análisis genotípicos de resistencia en pacientes en fracaso virológico procedentes de los estudios ECHO y THRIVE han demostrado que la selección de mutaciones de resistencia es frecuente en los pacientes que fracasan a un régimen de RPV más 2 ITIAN, especialmente en los pacientes que tenían una CV basal > 100.000 copias/ml<sup>17</sup>. Adicionalmente, la tasa de selección de resistencias a los ITIAN fue mayor en los pacientes que fracasaban con un régimen de RPV más 2 ITIAN que en los que fracasaban con un régimen de EFV más 2 ITIAN<sup>17</sup>. Globalmente, en pacientes que fracasaron y que tenían estudio genotípico disponible, 44 de 62 (71%) de los que fracasaron con RPV y 16 de 58 (57%) de los que fracasaron con EFV, presentaban nuevas mutaciones asociadas a resistencia. Entre los pacientes que fracasaron con RPV, el 38% de los pacientes con CV basal ≤ 100.000 copias/ml y el 72% de los que tenían CV basal > 100.000 copias/ml presentaron nuevas mutaciones asociadas a resistencia a los ITIAN, comparados con el 42 y el 63%, respectivamente, de los pacientes que fracasaron con EFV. Los porcentajes respectivos de resistencia a los ITIAN en pacientes con CV basal baja o elevada fueron del 44 y 76% para los expuestos a RPV más 2 ITIAN, en comparación con el 17 y 44% en pacientes que fracasaron con EFV más 2 ITIAN<sup>18,19</sup>. Por lo tanto, dentro de indicación (CV ≤ 100.000 copias/ml), el porcentaje de fracasos virológicos y de mutaciones de resistencia asociadas a ITIAN fue similar, aunque en la rama de RPV las mutaciones a ITIAN fueron ligeramente superiores.

Las mutaciones de resistencia a ITIAN más frecuentes que aparecieron en los fracasos a RPV fueron la *E138K* (45%), mutación muy infrecuente en los fracasos con otros ITIAN, seguida por la *K101E* (13%), *H221Y* (10%), *V90I*, *Y181C* y *V189I* (8% cada una de ellas). En lo

que respecta a las mutaciones asociadas a resistencia a los ITIAN seleccionadas cuando hay fracaso con RPV más 2 ITIAN, la más frecuente fue la *M184I* (47%), seguida por la *M184V* (23%). La asociación entre *E138K* y *M184I* se observó en el 46% de los pacientes con fracaso a RPV<sup>17</sup> y esta emergencia de mutantes dobles *E138K/M184I* parece relacionarse con que esta combinación confiere un elevado nivel de resistencia a RPV, comparado con la existencia de únicamente la *E138K* y también a una ventaja competitiva con respecto a la capacidad replicativa de los dobles mutantes comparada con la existencia aislada de la *M184I* o *E138K/M184V*<sup>18,19</sup>.

El perfil de mutaciones de RPV y etravirina (ETR) es similar y, por tanto, la existencia de resistencia cruzada entre ambos fármacos es esperable. Consecuentemente, los pacientes que fracasan a un régimen basado en RPV y desarrollan resistencia genotípica a RPV presentan resistencia cruzada con todos los ITIAN, incluyendo ETR (90%), EFV (87%) y nevirapina (48%), mientras que en pacientes que fracasan con EFV, solo se observa resistencia cruzada con respecto a nevirapina<sup>17</sup>.

#### Estudio STAR<sup>20</sup>

Es un ensayo clínico fase IIIb, de no inferioridad, aleatorizado, estratificado según CV basal (≤ o > 100.000 copias/ml), multicéntrico, abierto, en pacientes sin tratamiento previo, en el que por primera vez se comparan 2 pautas de TAR administradas en un solo comprimido al día: RPV/TDF/FTC (n = 394) frente a EFV/TDF/FTC (n = 392). Las características basales fueron similares en ambos grupos (tabla 1). El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes con CV ≤ 50 copias/ml a las 48 semanas, por ITT mediante el análisis *snapshot* de la FDA, con un margen de no inferioridad del 12%.

**Datos de eficacia.** A las 48 semanas de tratamiento, el 86% de pacientes del grupo de RPV y el 82% del grupo de EFV presentaban una CV ≤ 50 copias/ml (tabla 2) demostrándose la no inferioridad de RPV (diferencia +4,1%; IC del 95%, -1,1 a +9,2%). Presentaron CV < 50 copias/ml el 80 y el 82% de pacientes, respectivamente (diferencia -1,8%; IC del 95%, -11,1 a +7,5). En los pacientes con CV basal ≤ 100.000 copias/ml RPV/TDF/FTC resultó superior a EFV/TDF/FTC (CV ≤ 50 copias/ml *snapshot*: el 89 y el 82%; diferencia +7,1%; IC del



**Tabla 5**  
Efectos adversos (EA) en el estudio STaR

Incidencia, n (%)	RPV (n = 394)	EFV (n = 392)	p
EA neurológicos (episodios > 5% en cada rama) (%)	117 (30)	198 (51)	≤ 0,001
Mareo/inestabilidad	30 (8)	100 (26)	
Insomnio	38 (10)	55 (14)	
Somnolencia	10 (3)	27 (7)	
Cefalea	49 (12)	53 (14)	
EA psiquiátricos (episodios > 5% en cada rama) (%)	62 (16)	147 (38)	≤ 0,001
Sueños anómalos	23 (6)	96 (25)	
Depresión	26 (7)	35 (9)	
Ansiedad, nerviosismo	20 (5)	34 (9)	
Interrupciones por EA	10 (2,5)	34 (8,7)	≤ 0,001
Inestabilidad	0	5 (1,3)	
Sueños anómalos/pesadillas	0	6 (1,5)	
Insomnio	1 (0,3)	3 (0,8)	
Depresión/ansiedad	0	9 (2,3)	
Ideas suicidas	0	2 (0,5)	
Diarrea	0	2 (0,5)	
Fatiga	0	2 (0,5)	
Pirexia	0	2 (0,5)	
Exantema	0	2 (0,5)	

EFV: efavirenz; RPV: rilpivirina.

95%, +1,1 a +13,4). Las tasas de fallo virológico resultaron bajas y similares en ambos grupos (el 8 frente al 6%), sin diferencias notables entre RPV y EFV en pacientes con CV basal ≤ 100.000 copias/ml (el 5 frente al 3%) ni con CV basal > 100.000 copias/ml (el 14 frente al 10%).

**Datos de seguridad.** El perfil de seguridad de las combinaciones utilizadas en el estudio STaR fue muy similar a los referidos para los estudios ECHO y THRIVE. Globalmente, la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos fue significativamente más frecuente en la rama de EFV que en la de RPV (tabla 5). La interrupción del tratamiento asignado hasta las 48 semanas de seguimiento ocurrió de forma significativamente más frecuente en la rama de EFV que en la de RPV (el 8,7 frente al 2,5%;  $p \leq 0,001$ ). Dichas tasas de interrupción se debieron, en gran medida, a una mayor incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos entre los pacientes expuestos a EFV<sup>20</sup>. De hecho, los efectos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción fueron la depresión o ansiedad (2,3%) seguida por los sueños anómalos o pesadillas (1,5%).

El perfil lipídico de los fármacos en estudio corroboró los datos de los estudios ECHO y THRIVE, observándose incrementos más importantes en colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos en la rama de EFV con respecto a la de RPV. No obstante, el cambio de la ratio colesterol total/cHDL fue similar en ambas ramas de tratamiento<sup>20</sup>.

**Datos de resistencias.** El perfil de resistencias observado en el estudio STaR fue similar al de los pacientes en tratamiento con FTC/FTC junto con RPV o EFV de los estudios ECHO y THRIVE, con la diferencia que la emergencia global de resistencias fue menor en la rama de RPV (el 4 frente al 7%), básicamente por una menor frecuencia de la mutación *E138K/Q* (el 2 frente al 4%) y también se constató una menor aparición de resistencias entre los ITIAN (el 4 frente al 7%) en la rama de RPV<sup>20</sup>. Al igual que en los estudios ECHO y THRIVE, el porcentaje de aparición de resistencias durante el fracaso se incrementaba en la rama de RPV según el estrato de CV en el momento basal, siendo mayor cuanto mayor fuera esta.

## Conclusiones

- La dosis de uso de RPV en pacientes que inician tratamiento es de 25 mg 1 vez al día, ya sea en un comprimido que solo contiene este fármaco (Edurant®) o en un comprimido que contiene RPV/TDF/FTC (Eviplera®).
- RPV ha demostrado una eficacia no inferior a la de EFV en ensayos clínicos de fase III en pacientes con infección por VIH sin experiencia terapéutica previa con ARV, ambos en combinación con 2 ITIAN.
- RPV ha mostrado una mejor tolerabilidad que EFV, especialmente en lo referente a efectos adversos del área neuropsiquiátrica, exantema cutáneo y de la esfera lipídica.
- En los pacientes con CV basal < 100.000 copias/ml, la eficacia terapéutica de RPV fue superior a la de EFV mostrando además un perfil más favorable de tolerabilidad, con una tasa de fallo virológico similar.
- Los datos del estudio ECHO no permitieron demostrar la no inferioridad con respecto a EFV en pacientes con CV basal > 100.000 copias/ml. La incidencia de fallo virológico en pacientes con CV basal elevada fue significativamente superior con RPV que con EFV en los pacientes del estudio ECHO, y en el análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE. Según estos datos, la EMA y la FDA han aprobado el uso de RPV en pacientes con CV < 100.000 copias/ml.
- RPV ya se considera como integrante de pautas preferentes en algunas guías terapéuticas. Las guías DHHS<sup>21</sup> (marzo de 2012) e IAS-USA<sup>22</sup> (julio de 2012), en espera de datos adicionales, la consideran todavía como un régimen alternativo en pacientes *naïve* a ARV. Las guías europeas<sup>23</sup> (noviembre de 2012) y las de GeSIDA (enero de 2013)<sup>24</sup> la consideran como un régimen recomendado, limitándose a pacientes con CV basal < 100.000 copias/ml.

## Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente realizado gracias a las siguientes ayudas: Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS

PI08/00256, PI09/02123, PI10/2635 y PI12/01840), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (EC11-293), Programa de Support als Grups de Recerca AGAUR (2009 SGR 1061) y Red de Investigación en SIDA (RIS RD06/006/0022, RD06/0006/1004 y RD06/0006/0039, RD12/0017/0003). Pere Domingo recibe ayuda del Programa de Intensificación de Investigadores, Instituto de Salud Carlos III (INT12/383).

### Conflicto de intereses

Los autores han realizado asesorías o han recibido ayudas para investigación o docencia en relación con la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Pere Domingo de Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, ViiV, Recordati, Theratechnologies y Ferrer International; Esteban Ribera de Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche Farma, Schering Plough y ViiV.

### Bibliografía

- Pozniak AL, Morales-Ramírez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. 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.
- Wilkin A, Pozniak AL, Morales-Ramírez J, Lupo SH, Santoscoy M, Grinsztejn B, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of rilpivirine (RPV, TMC278) in HIV type 1-infected antiretroviral-naïve patients: week 192 results from a phase IIb randomized trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:437-46.
- 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.
- 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.
- Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, 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*. 2012;60:33-42.
- Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. 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].
- Molina JM, Clumeck N, Redant K, Rimskey L, Vanveggel S, Stevens M; on behalf of the ECHO and THRIVE Study Groups. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1 patients with baseline viral load  $\leq 100\,000$  copies/ml: week 48 Phase III analysis. *AIDS*. 2012. [Epub ahead of print].
- Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med*. 2012;13:406-15.
- Nelson M, Amaya G, Clumeck N, Arns da Cunha C, Jayaweera D, Junod P, et al. ECHO and THRIVE Study Groups. 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.
- Tibotec Pharmaceuticals. Edurant™ (rilpivirine) tablets: US prescribing information. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202022s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202022s0001bl.pdf)
- European Medicines Agency. EdurantR 25 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/diacs/en\\_GB/diacs\\_document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/002264/WC500118874.pdf](http://www.ema.europa.eu/diacs/en_GB/diacs_document_library/EPAR-Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf)
- Vanveggel S, Buelens A, Crauwels HM, Van Heeswijk RPG, Leopold L, Stevens M, et al. TMC278 25 mg qd has no effect on corrected QT interval in a study in HIV-negative volunteers. XII European AIDS Conference. Cologne, Germany; 2009. Abstract PE 7.1/2.
- Díaz-Delfín J, Domingo P, Mateo MG, Gutiérrez MM, Domingo JC, Giralt 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.
- Tebas P, Henry K, Nelson M, Reynes J, Ruxrungtham K, Sierra-Madero J, et al. Results from the pooled DEXA substudies of the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. 13th International Workshop On Adverse Drug Reactions and Co-morbidities In HIV. Rome, Italy; 2011. Abstract O-23.
- Wohl D, Doroana M, Orkin C, Pilotto JH, Sungkanuparph S, Yeni P, et al. Change in Vitamin D Levels Smaller and Risk of Development of Severe Vitamin D Deficiency Lower among HIV-1-infected, Treatment-naïve Adults Receiving TMC278 Compared with EFV: 48-Week Results from the Phase III ECHO Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2011. Abstract O-114.
- Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, De Béthune MP, Kraus G, Boven K, et al. TMC-278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:718-27.
- Rimskey L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Clotet B, Hoogstoel A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59: 39-46.
- Kulkarni R, Babaoglu K, Lansdon E, Rimskey L, Van Eygen V, Picchio G, et al. The HIV-1 reverse transcriptase M184I mutation enhances the E138K-associated resistance to rilpivirine and decreases viral fitness. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:47-54.
- Hu Z, Kuritzkes D. Impact of interaction of reverse transcriptase mutations E138K and M184I/V on rilpivirine susceptibility and viral fitness of HIV. 19th CROI. Seattle, Washington; 2012. Abstract #706.
- Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. STaR Study: Single-tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir in ART-naïve adults. Week 48 Results. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland; November 11-15, 2012 Abstract 0425.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308:387-402.
- European AIDS Clinical Society Guidelines (November 2012). Disponible en: [www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf](http://www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf)
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013). Disponible en: [www.gesida-seimc.org](http://www.gesida-seimc.org)