

*Documento PTR n. 181 relativo a*

**RILPIVIRINA  
MONOCOMPONENTE  
E IN ASSOCIAZIONE A  
EMTRICITABINA +  
TENOFIVIR DISOPROXIL**

*Giugno 2013  
Aggiornamento Ottobre 2014*

## RILPIVIRINA MONOCOMPONENTE E IN ASS. A EMTRICITABINA + TENOFOVIR SOPROXIL

### Indicazioni registrate

**Monocomponente:** in associazione con altri medicinali antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in **pazienti adulti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali con una carica virale  $\leq 100.000$  HIV-1 RNA copie/ml**. Come per altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di rilpivirina.

**Associazione fissa con tenofovir disoproxil/emtricitabina:** trattamento di **adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)** senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e **con carica virale  $\leq 100.000$  copie/mL** di HIV-1 RNA. Come con altri medicinali antiretrovirali, a guidare l'uso devono essere l'analisi genotipica delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza.

### ATC

J05AG05 rilpivirina

J05AR08 rilpivirina e emtricitabina/tenofovir disoproxil

### Regime di fornitura:

Ricetta limitativa non ripetibile (RNRL) con prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)

### Classe di rimborsabilità: H

**Procedura registrazione:** centralizzata europea

**Confezioni disponibili e Prezzo** (Prezzo aggiudicato nell'ultima gara farmaci Intercent-ER)

Rilpivirina 30 cpr riv da 25 mg: € 209,70	Rilpivirina ed emtricitabina/tenofovir disoproxil 30 cpr riv da 25 mg +200 mg/245 mg: € 591,69
----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

### Trattamento di riferimento disponibile

Nei **pazienti naïve** con infezione da HIV-1 la terapia antiretrovirale prevede l'associazione di 3 farmaci, di cui 2 appartenenti alla classe degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI/N(t)RTI) – farmaci backbone – ed il terzo (farmaco anchor) appartenente ad una delle seguenti classi:

- inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)
- inibitore delle proteasi (IP)
- inibitore della integrasi.

Per quanto riguarda la coppia di farmaci backbone tutte le principali Linee Guida sono concordi nel raccomandare come 1° scelta la coppia tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC).<sup>1-5</sup>

Relativamente al terzo farmaco da associare (anchor), sono considerati da tutte di prima scelta:

per gli NNRTI, efavirenz o rilpivirina (quest'ultima nei pazienti con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml);<sup>1</sup>

- per gli inibitori delle proteasi, atazanavir o darunavir, in entrambi i casi associati a basse dosi di ritonavir come booster;
- tra gli inibitori delle integrasi, raltegravir o elvitegravir/cobicistat.

La terapia antiretrovirale è destinata a proseguire per tutta la vita del paziente.

Devono essere prese in considerazione modifiche della terapia antiretrovirale in caso di:

- fallimento terapeutico. La scelta della nuova terapia deve tenere conto dei farmaci utilizzati in precedenza, del profilo di resistenza, e di eventuali ragioni che possono aver condotto ad una mancata aderenza alla precedente terapia (es. problemi di tollerabilità, eventi avversi, etc). Per i regimi

<sup>1</sup> Come previsto dalle indicazioni registrate.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

raccomandati si rimanda al testo delle Linee Guida (LG).

- soppressione virologica stabile da almeno 6 mesi. Il passaggio (switch) ad altro regime è possibile con la finalità di: ridurre la tossicità della terapia sul medio e lungo termine, conservare l'aderenza alla terapia (es. riducendo il numero di compresse da assumere, migliorando la tollerabilità), contenere i costi, a parità di efficacia clinica. Anche in questo caso occorre tenere conto del pattern di resistenza. Nei pazienti in cui è mantenuta la risposta piena agli NRTI è possibile prendere in considerazione lo switch da regimi contenenti un inibitore delle proteasi (PI) boosted a farmaci a barriera genetica più bassa (es. NNRTI, INSTI).

### Meccanismo d'azione

Rilpivirina è un inibitore reversibile non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Il farmaco va assunto in una unica somministrazione giornaliera alla posologia di 25 mg durante un pasto che deve apportare almeno 400 kcal. Tale condizione è necessaria ai fini di ottenere l'assorbimento ottimale del farmaco. L'assunzione di rilpivirina a digiuno può comportare un ridotto assorbimento, con conseguente potenziale riduzione dell'effetto terapeutico.<sup>6</sup>

### Evidenze disponibili e loro trasferibilità

#### Pazienti naïve

L'efficacia di rilpivirina è stata valutata nell'ambito di 2 RCT in doppio cieco di non inferiorità vs efavirenz, di disegno analogo (studio ECHO e studio THRIVE; Tabella 3),<sup>7,8</sup> con follow up fino a 96 settimane e condotti in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale, con carica virale  $\geq 5.000$  copie/ml e assenza di resistenze genotipiche al basale. Il backbone era costituito in uno dei 2 studi (studio ECHO)<sup>7</sup> dall'associazione tenofovir + emtricitabina, mentre nell'altro studio (THRIVE)<sup>8</sup> la scelta dei due NRTI era libera (poi risultata essere tenofovir + emtricitabina nel 60% dei pazienti; zidovudina + lamivudina nel 30% dei pazienti; abacavir + lamivudina nel 10% dei pazienti).

L'esito primario di efficacia era rappresentato in entrambi gli studi dalla percentuale di pazienti con risposta virologica (riduzione della carica virale a valori

inferiori a 50 copie/ml; valutata secondo l'algoritmo TLOVR) a 48 settimane.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: durability dell'attività antivirale; variazione della conta CD4+ rispetto al baseline; sicurezza e tollerabilità; genotipizzazione e fenotipizzazione virale nei fallimenti virologici; compliance e farmacocinetica dei farmaci somministrati. Di seguito verranno descritti i risultati più rilevanti.

### Risultati degli studi a 48 settimane

#### Esito primario

##### Risposta virologica a 48 settimane.

In entrambi gli studi, rilpivirina è risultata non inferiore ad efavirenz in termini di percentuale di pazienti con risposta virologica confermata a 48 settimane, mentre non è stata dimostrata la superiorità rispetto al trattamento di confronto.

#### Esiti secondari

##### Fallimenti virologici

Nello studio ECHO, l'11% dei pazienti trattati con rilpivirina ed il 4% dei pazienti trattati con efavirenz è andato incontro a fallimento virologico; nello studio THRIVE, rispettivamente, il 7% e il 5% dei pazienti.

Il fallimento virologico è stato causa di interruzione del trattamento nel 6,6% dei pazienti trattati con rilpivirina e nell'1,7% con efavirenz nello studio ECHO; nel 3,8% con rilpivirina e nel 2,4% con efavirenz nello studio THRIVE.

In base ai risultati di un'analisi per sottogruppi, prespecificata nel protocollo dei due studi, nei pazienti con carica virale  $> 100.000$  copie/ml la rilpivirina sembra associarsi ad un più alto tasso di fallimenti virologici rispetto ad efavirenz (dato cumulativo per i due studi: 15,1% dei pazienti con rilpivirina vs 6,3% con efavirenz), indipendentemente dai farmaci backbone utilizzati. Seppur in mancanza di una valutazione statistica, sulla base di tale dato le Autorità regolatorie hanno ritenuto di autorizzare l'utilizzo di rilpivirina solamente in pazienti naïve con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml.<sup>10</sup>

##### Caratterizzazione delle mutazioni nei pazienti in fallimento virologico

I pazienti trattati con rilpivirina avevano una maggior probabilità di mostrare mutazioni al momento del fallimento virologico. In una analisi cumulativa dei due

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

trial registrativi le mutazioni più frequenti con rilpivirina sono state la E138K che conferisce cross-resistenza agli NNRTI nevirapina, efavirenz ed etravirina; la M184I e la M184V che conferiscono resistenza agli NRTI emtricitabina e lamivudina.

### Variazione della conta CD4+ rispetto al baseline

Sia nello studio ECHO che nello studio THRIVE, la conta dei CD4+ a 48 settimane è risultata significativamente aumentata rispetto al baseline in entrambi i bracci di trattamento, senza differenze statisticamente significative tra rilpivirina ed efavirenz.

### **Risultati degli studi a 96 settimane**

I risultati a 96 settimane dei 2 studi registrativi sono stati pubblicati sotto forma di unico report.<sup>9</sup>

L'analisi complessiva supporta quanto già emerso dalla valutazione a 48 settimane, ovvero:

- percentuale di pazienti con risposta virologica confermata. Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra rilpivirina ed efavirenz;
- fallimenti virologici. La percentuale di pazienti in fallimento virologico a 96 settimane nel sottogruppo con carica virale >100.000 copie/ml è risultata circa doppia con rilpivirina rispetto ad efavirenz. Va, tuttavia, osservato che non è disponibile alcuna valutazione statistica del dato. Inoltre, la maggior parte dei fallimenti sembrerebbe riconducibile in termini di insorgenza temporale alle prime 48 settimane.

### **Evidenze disponibili e loro trasferibilità**

#### **Pazienti pretrattati in soppressione virologica (switch)**

Un RCT in aperto, multicentrico, di non inferiorità (studio SPIRIT) ha valutato l'efficacia dello switch al "compattato" di rilpivirina nel mantenere la soppressione virologica in pazienti in terapia antiretrovirale con carica virale <50 copie/ml da almeno 6 mesi con il regime in corso o con al massimo due regimi terapeutici diversi, contenenti un inibitore delle proteasi boosted associato a 2 NRTI.<sup>11</sup> Nel caso in cui i pazienti fossero stati già trattati con 2 regimi diversi al momento dell'arruolamento, lo switch al secondo regime non doveva essere stato causato da un fallimento virologico.

Nello studio, che ha arruolato 476 pazienti ed è durato complessivamente 48 settimane, 317 pazienti hanno ricevuto da subito il "compattato" di rilpivirina per 48 settimane. Gli altri 159 hanno proseguito il trattamento in corso per le prime 24 settimane, per poi passare al "compattato" per le rimanenti 24 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta virologica mantenuta (carica virale <50 copie/ml) alla settimana 24. Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -12% assoluto sulla differenza tra il "compattato" di rilpivirina ed il comparator.

La percentuale di pazienti con soppressione virologica mantenuta a 48 settimane, percentuale di pazienti in fallimento virologico, gli effetti sul profilo lipidico e in generale sulla sicurezza sono stati valutati tra gli esiti secondari (Tabella 7).

### **Risultati principali**

#### **Esito primario**

#### Percentuale di pazienti con soppressione virologica mantenuta a 24 settimane.

Nella popolazione ITT (algoritmo snapshot), il "compattato" della rilpivirina è risultato non inferiore al comparator nel mantenere la soppressione virologica. Il risultato è stato confermato nella popolazione per protocol.

Lo 0,9% (3/317) dei pazienti trattati con il "compattato" di rilpivirina ed il 5% (8/159) di quelli che avevano proseguito il trattamento con l'inibitore delle proteasi boosted + 2 NRTI è andato incontro a fallimento virologico nelle prime 24 settimane.

#### **Esiti secondari**

#### Percentuale di pazienti in soppressione virologica mantenuta a 48 settimane.

A 48 settimane era in soppressione virologica l'89% circa dei pazienti trattati dall'inizio con il "compattato" di rilpivirina (erano il 94% circa alla 24° settimana) ed il 92% dei pazienti in cui lo switch era stato posticipato alla settimana 24.

#### Percentuale di pazienti in fallimento virologico.

A 48 settimane la percentuale di pazienti in fallimento virologico era pari al 2,5% nel gruppo con switch

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

immediato all'inizio dello studio e all'1,3% nel gruppo in cui lo switch al "compattato" di rilpivirina è avvenuto solo alla settimana 24.

Dei 5 pazienti complessivi che sono andati incontro a fallimento virologico durante il trattamento con il "compattato" di rilpivirina, 4 hanno sviluppato mutazioni conferenti resistenza agli NNRTI (3/4 pazienti) e la mutazione M184I/V (4/4 pazienti), che conferisce resistenza agli NRTI emtricitabina e lamivudina.<sup>12</sup>

### Sicurezza

#### Studi in pazienti naïve

La frequenza di eventi avversi di grado 2 o superiore è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con efavirenz rispetto a rilpivirina in entrambi gli studi registrativi, sia a 48 settimane (16% con rilpivirina vs 31% con efavirenz)<sup>7,8</sup> che a 96 settimane (17% con rilpivirina vs 33% con efavirenz).<sup>9</sup>

Hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi il 2-4% dei pazienti con rilpivirina ed il 7-9% con efavirenz.<sup>7-9</sup>

Durante le prime 48 settimane, i rash cutanei sono risultati significativamente più frequenti con efavirenz rispetto a rilpivirina. In entrambi gli studi, sono risultati inoltre significativamente più frequenti con efavirenz rispetto a rilpivirina gli eventi avversi neurologici nel loro complesso (37-39% dei pazienti vs 16-18% con rilpivirina). Per entrambi i farmaci gli eventi psichiatrici più frequenti sono stati i disturbi correlati al sonno (insonnia, incubi o sogni anomali); tuttavia la maggior parte degli eventi avversi sia neurologici che psichiatrici sono risultati di grado 1 o 2 e si sono attenuati nelle prime 4-8 settimane di trattamento.<sup>7,8</sup>

I risultati dell'analisi complessiva dei dati a 96 settimane hanno confermato quanto già osservato nelle prime 48 settimane dei 2 studi registrativi: sono risultati significativamente più frequenti con efavirenz gli eventi avversi psichiatrici, quelli neurologici ed i rash cutanei.<sup>9</sup>

Per quanto riguarda gli effetti sul profilo lipidico:

- la colesterolemia totale, i livelli di colesterolo HDL, di colesterolo LDL e di trigliceridi sono risultati significativamente più alti con efavirenz rispetto a rilpivirina, tuttavia la differenza in

termini assoluti non era rilevante dal punto di vista clinico;

- il rapporto colesterolemia totale/colesterolemia HDL non è risultato significativamente diverso tra i 2 trattamenti.

#### Studio di switch

Complessivamente, nello studio di switch (SPIRIT) la frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento è stata del 24,9% con il "compattato" di rilpivirina e del 2,5% con l'inibitore delle proteasi boosted + 2 NRTI.<sup>11</sup>

Analogamente agli studi ECHO e THRIVE, gli eventi avversi più frequentemente segnalati con rilpivirina sono stati quelli attesi per la classe degli NNRTI: eventi avversi psichiatrici (incubi, 1,9% dei pazienti; disturbi del sonno, 1,6%; insonnia, 2,2%) e gastroenterici (nausea, 2,2%; diarrea, 3,2%). L'1,9% dei pazienti trattati con il "compattato" di rilpivirina ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi nelle prime 24 settimane; nessuno lo ha fatto nel braccio che ha proseguito il trattamento antiretrovirale in corso fino alla settimana 24. Tuttavia, va ricordato che si trattava di una popolazione di pazienti in soppressione virologica con la terapia antiretrovirale in corso da almeno 6 mesi in cui inevitabilmente erano stati selezionati quelli che tolleravano il farmaco e che presentavano una compliance elevata alla terapia.

Alla settimana 48 la percentuale di interruzioni per eventi avversi è salita al 2,2% dei pazienti nel gruppo trattato sin dall'inizio dello studio con il "compattato" ed è stata del 3,3% nel gruppo in cui lo switch è avvenuto alla settimana 24.

Lo switch al "compattato" di rilpivirina ha comportato un miglioramento del profilo lipidico: la colesterolemia totale si è ridotta mediamente di 25 mg/dl, la colesterolemia LDL di 16 mg/dl e la trigliceridemia di 53 mg/dl; mentre la colesterolemia HDL si è ridotta di 4 mg/dl. Le differenze (34% circa) nel profilo lipidico tra il braccio trattato da subito con il "compattato" di rilpivirina e quello che ha continuato l'inibitore delle proteasi fino alla settimana 24 sono risultate statisticamente significative e hanno riguardato principalmente i pazienti trattati in precedenza con lopinavir/r.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Costo della terapia** (elaborato con riferimento al prezzo ex factory pubblicato su FarmaDati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

Attualmente, il costo, calcolato sul prezzo di gara, del trattamento con la sola rilpivirina è di 6,99 €/die mentre, in alternativa e in virtù della disponibilità del generico, il costo della terapia giornaliera con efavirenz, è di 4,94 €. In entrambi i casi dovrà essere aggiunto il costo della terapia backbone.

Il costo della associazione preconstituita rilpivirina in associazione fissa con tenofovir/emtricitabina, calcolato in base al prezzo di gara, è pari a 19,72 €/die circa.

### CONCLUSIONI

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa del virus HIV-1 (NNRTI), registrato per il trattamento dei pazienti con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml e disponibile, analogamente ad altri antiretrovirali sia come monocomponente che come associazione fissa ("compattato") con i due NRTI (emtricitabina e tenofovir disoproxil) che costituiscono il backbone nella terapia antiretrovirale. Solo il "compattato" è stato registrato sia per il trattamento di pazienti naïve alla terapia antiretrovirale che di pazienti pretrattati, mentre per il monocomponente l'indicazione terapeutica si limita ai pazienti naïve.

#### Terapia antiretrovirale nei pazienti naïve

Negli studi clinici, rilpivirina si è dimostrata non inferiore ad efavirenz nel paziente naïve con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml. L'efficacia del farmaco sembra inferiore a quella di efavirenz nei pazienti con viremia  $> 500.000$  copie/ml e una conta dei CD4+  $< 50$  cellule/microlitro. Inoltre, la rilpivirina mostra una maggior tendenza a favorire i fallimenti virologici che si accompagnano sia alla comparsa di mutazioni che conferiscono una resistenza di classe sia a mutazioni che conferiscono resistenza nei confronti del backbone.

La possibile maggior frequenza di comparsa di fallimenti virologici nei pazienti con carica virale  $>100.000$  copie/ml ha comportato la registrazione del farmaco limitatamente al trattamento dei pazienti con carica virale inferiore a tale valore.

#### Switch in pazienti pretrattati con carica virale $\leq 100.000$ copie/ml

L'estensione delle indicazioni del "compattato" è avvenuta sulla base dei risultati di un RCT in aperto in cui il farmaco si è dimostrato non inferiore alla prosecuzione della terapia con un regime contenente un inibitore delle proteasi boosted nel mantenere la soppressione virologica a 24 settimane dallo switch in pazienti con carica virale  $< 50$  copie/ml da almeno 6 mesi con il regime antiretrovirale precedente.

In considerazione di quanto sopra riportato e della disponibilità di farmaci antiretrovirali a brevetto scaduto o prossimi alla scadenza, la CRF:

- conferma quanto già espresso in sede della prima valutazione di rilpivirina rispetto all'utilizzo nei pazienti naïve alla terapia antiretrovirale, ovvero che efavirenz rimane il farmaco di riferimento per la classe degli NNRTI e che, considerando la migliore tollerabilità di rilpivirina rispetto a quest'ultimo, ritiene che il suo utilizzo dovrebbe essere riservato a pazienti adulti naïve alla terapia antiretrovirale che presentano tutte le seguenti caratteristiche:
  1. carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml e possibilmente conta di CD4+  $> 50$  cellule/microlitro
  2. intolleranza all'efavirenz o in cui gli eventi avversi da efavirenz possano comportare particolari rischi (es. diagnosi di disturbi neuropsichiatrici)
- esprime parere favorevole alla inclusione in PTR della estensione di indicazioni al trattamento di pazienti pretrattati, indicazione terapeutica posseduta dal solo "compattato" di rilpivirina, al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione terapeutica da utilizzare in tale setting di pazienti.
- ricorda che gli obiettivi regionali prevedono che all'atto della prescrizione vengano privilegiati, nell'ambito dello stesso gruppo terapeutico, i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio o, se disponibili, i farmaci a brevetto scaduto.

A tale scopo, si propone di attivare al più presto un Gruppo di Lavoro regionale per concordare una strategia terapeutica rispettosa di tali obiettivi.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### BIBLIOGRAFIA

1. Günthard HF et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2014;312(4):410-25.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed [ottobre 2014]
3. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. Update November 2013. HIV Medicine 2014; 15(Suppl. 1):1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.02 June 2014. [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org)
5. HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2074\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf)
6. Edurant®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati. [accesso: maggio 2013]
7. Molina JM et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011; 378:238–46.
8. Cohen CJ et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011; 378:229–37.
9. Cohen CJ et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS 2013; 27:939–50.
10. Edurant. Assessment report. EMA/CHMP/576493/2011. 22 September 2011. Procedure No. EMEA/H/C/002264. [accesso: maggio 2013]
11. Palella FJ et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS 2014, 28:335–44.
12. Eviplera. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002312/II/0021. EMA/725635/2013. 24 October 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002312/WC500158840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002312/WC500158840.pdf)
13. Questions and answers on the withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Eviplera (emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil) EMA/CHMP/447729/2013 EMEA/H/C/ 002312/II/23. 25 July 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/07/WC500146631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/07/WC500146631.pdf)



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 1. Principali caratteristiche di rilpivirina ed efavirenz**

P. a.	Rilpivirina	Efavirenz
Nome comm.	Edurant®	Sustiva®
ATC	J05AG05	J05AG03
Formulazioni	Confezione da 30 cpr da 25 mg	Conf. da: 30 cps da 50 mg o 100 mg 90 cps da 200 mg 30 cpr riv da 600 mg 1 flac. di soluzione orale 30 mg/ml 180 ml
Indicazioni registrate	In associaz. con altri medicinali antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da virus HIV-1, in <b>pazienti adulti</b> mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali con <b>una carica virale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml</b> . Come per altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di rilpivirina	In associazione nel trattamento antivirale di <b>adulti, adolescenti e bambini dell'età ≥ 3aa.</b> infetti dal virus HIV-1. Non è stato sufficientemente studiato nei pazienti con AIDS avanzato, cioè nei pazienti con conta dei CD4 < 50 cell./mm <sup>3</sup> o in cui il trattamento con inibitori della proteasi (PI) si sia concluso senza successo. Sebbene non siano stati riportati casi di resistenza crociata di efavirenz con PI, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia di terapie d'associazione basate sull'uso di PI, usate dopo l'insuccesso di una terapia con efavirenz
associaz. fissa con 2 NRTI («compattato»)	Disponibile (Eviplera® J05AR08) (+ tenofovir ed emtricitabina)	Disponibile (Atripla® J05AR06) (+ tenofovir ed emtricitabina)
Indicazioni registrate del «compattato»	trattamento di <b>adulti con infezione da virus HIV-1</b> senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e <b>con carica virale ≤ 100.000 copie/mL</b> di HIV-1 RNA. Come con altri medicinali antiretrovirali, a guidare l'uso del "compattato" di rilpivirina devono essere l'analisi genotipica delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza	Trattam. dell'infezione da virus HIV-1 negli <b>adulti di età ≥ 18 anni con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA &lt;50 copie/ml per più di 3 mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso.</b> I pazienti non devono aver manifestato fallimenti virologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti nella associazione fissa di efavirenz + tenofovir/emtricitabina. La dimostrazione dei benefici della associaz. fissa è principalmente basata sui dati a 48 sett. di uno studio clinico nel quale pazienti con soppressione virologica stabile in terapia antiretrovirale di combinazione sono passati al trattamento con l'associaz. fissa. Non sono attualm. disponibili dati derivati da studi clinici con il farmaco in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati. Non sono disponibili dati che supportino il suo uso in combinazione con altri antiretrovirali.
Classe SSN	H RNRL (infettivologo)	H RNRL (infettivologo)
Posologia	1 cpr da 25 mg QD  Va assunto durante un pasto (almeno 400 Kcal).	Adulti e adolescenti > 40kg: 600 mg QD Pazienti pediatrici (3 – 17 aa.): in base al peso secondo il seguente schema: da 13 kg a < 15 kg: 200 mg QD                      da 15 kg a < 20 kg: 250 mg QD da 20 kg a < 25 kg: 300 mg QD                      da 25 kg a < 32,5 kg: 350 mg QD da 32,5 kg a < 40: 400 mg QD



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

		Va assunto a stomaco vuoto.
--	--	-----------------------------

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 2. Avvertenze (con particolare riferimento ai sintomi psichiatrici), controindicazioni ed uso in gravidanza**

P. a.	Rilpivirina	Efavirenz
Nome comm.	Edurant®	Sustiva®
<b>Avvertenze Sintomi psichiatrici</b>	---	<p>nei pazienti trattati con efavirenz sono state riportate reazioni avverse di natura psichiatrica. Pazienti con una storia di disturbi psichiatrici sembrano essere a rischio maggiore di presentare gravi reazioni avverse di natura psichiatrica. In particolare la depressione grave è stata più comune nei pazienti con storia di depressione.</p> <p>Segnalazioni post-marketing di grave depressione, morte per suicidio, mania e comportamento psicotico.</p> <p>I pazienti devono essere avvertiti che se riscontrano sintomi quali depressione grave, psicosi o idee suicide, devono contattare immediatamente il loro medico per valutare la possibilità che questi sintomi siano correlati all'uso di efavirenz, e, in questo caso, stabilire se i rischi di continuare la terapia siano maggiori rispetto ai benefici</p>
<b>Controindicaz.</b>	<p>NB: Pazienti con grave insufficienza epatica: farmaco non raccomandato per assenza di dati.</p> <p>Uso concomitante con farmaci induttori del CYP3A o che aumentano il pH gastrico per il rischio di perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina: Es: anticonvulsivanti (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina); antimicobatterici (rifabutina, rifampicina, rifapentina); PPI; desametasone sistemico (tranne se dose singola); ivermectina</p>	<p>Pazienti con grave riduzione della funzionalità epatica (Child Pugh C)</p> <p>in concomitanza con terfenadina, astemizolo, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o alcaloidi della segale cornuta (es. ergotamina, la diidroergotamina, l'ergonovina e la metilergonovina) poiché la competizione per il CYP3A4 da parte di efavirenz può inibirne il metabolismo con possibili EA gravi e/o fatali, ivermectina (rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e dell'effetto clinico di efavirenz</p>
<b>Uso in gravidanza</b>	<p>Non usare se non strettamente necessario per assenza dati nell'uomo.</p> <p>Dati nell'animale indicano assenza di teratogenicità o tossicità riproduttiva; passaggio placentare limitato.</p>	<p>Non usare a meno che non sia possibile ricorrere ad altri tratt. appropriati.</p> <p>Donne in età fertile: devono eseguire test gravidanza prima di iniziare tratt.</p> <p>Dati nell'animale: teratogeno.</p> <p>Dati nell'uomo da registri (&gt; 400 gravidanze): no malformazioni specifiche anche con uso nel 1° trimestre; piccolo numero di difetti del tubo neurale (casi riportati retrospettivam.; nesso di causalità ?)</p>

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 2. Evidenze disponibili nel trattamento in associazione ad altri antiretrovirali di pazienti adulti naïve con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml**

<b>Nome</b>	<b>Rilpivirina</b>
<b>Documenti registrati</b>	EPAR EMA
<b>Pubmed*</b>	2 RCT (entrambi compresi nel dossier registrativo) + pooled analysis dei relativi risultati a 96 settimane (dati non compresi nel dossier registrativo)
<b>Cochrane Library</b>	----
<b>Linee Guida</b>	5 LG (BHIVA 2013, EACS 2014, IAS-USA 2014, DHHS-USA 2014, MS italiano 2013)

\*Keywords utilizzate per la ricerca in PubMed: "Rilpivirine" [Supplementary Concept]

Limiti: Randomized Controlled Trial, Abstract available, Humans

keywords utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "rilpivirine"

NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

### **b. trattamento di pazienti adulti pretrattati con antiretrovirali con carica virale $\leq 100.000$ copie/ml (solo "compattato")**

<b>Nome</b>	<b>Rilpivirina+ tenofovir/emtricitabina</b>
<b>Documenti registrati</b>	EPAR EMA [24 October 2013_EMA/725635/2013]
<b>Pubmed*</b>	1 RCT in aperto di fase III (Studio SPIRIT, Palella FJ, 2014) 1 studio in aperto di fase 2b singolo braccio su 48 pazienti da EFV/FTC/TDF switch a RPV/FTC/TDF (Mills AM, 2013)
<b>Cochrane Library</b>	----
<b>Linee Guida</b>	5 LG (BHIVA 2013, EACS 2014, IAS-USA 2014, DHHS-USA 2014, MS italiano 2013)

\*Keywords utilizzate per la ricerca in PubMed: "Rilpivirine" AND tenofovir AND emtricitabine Limiti: Randomized Controlled Trial, Abstract available, Humans

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 3. Principali studi nei pazienti naïve**

	<b>ECHO Trial<sup>7</sup></b> RCT non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT; valutata anche con margine del -10%; se soddisfatta, valutata superiorità) <b>n= 694</b> pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale $\geq$ 5.000 copie/ml e sensibilità virale a tenofovir + emtricitabina	<b>THRIVE Trial<sup>8</sup></b> RCT non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT; valutata anche con margine del -10%; se soddisfatta, valutata superiorità) <b>n=680</b> pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale $\geq$ 5.000 copie/ml e sensibilità virale alla terapia backbone
<b>P</b>	Età (media): 36 aa. Razza: 61% bianchi; 24,5% neri; 12% asiatici F: 22% Carica virale: $\leq$ 100.000 copie/mL 50% 100.000 – 500.000 copie/mL 38% > 500.000 copie/mL 12% CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 240 (R) e 257 (E) Coinfezioni: HBV 4,5% HCV 2,5%	Età (media): 36 aa. Razza: 60,5% bianchi; 22% neri; 13,5% asiatici F: 27% Carica virale: $\leq$ 100.000 copie/mL 52% 100.000 – 500.000 copie/mL 37,5% > 500.000 copie/mL 10% CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 263 (R) e 263 (E) Coinfezioni: HBV 4% HCV 5,5%
<b>I</b>	n= 346 Rilpivirina (R) 25 mg QD con un pasto*	n= 340 Rilpivirina (R) 25 mg QD con un pasto**
<b>C</b>	n= 348 Efavirenz (E) 600 mg QD a stomaco vuoto, alla sera*	n= 340 Efavirenz (E) 600 mg QD a stomaco vuoto, alla sera**
<b>O</b>	<b>1rio:</b> % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett. <b>2ri:</b> durability dell'attività antivirale; $\Delta$ conta CD4+ (vs baseline); sicurezza e tollerabilità; genotipizzazione e fenotipizzazione virale nei fallimenti virologici; compliance; farmacocinetica	<b>1rio:</b> % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett. <b>2ri:</b> durability dell'attività antivirale; $\Delta$ conta CD4+ (vs baseline); sicurezza e tollerabilità; genotipizzazione e fenotipizzazione virale nei fallimenti virologici; compliance; farmacocinetica
<b>T</b>	Trattamento: 96 sett. Follow up: 4 sett.	Trattamento: 96 sett. Follow up: 4 sett.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

\* Farmaci backbone: tenofovir disoproxil/emtricitabina abacavir/lamivudina: 10% pazienti  
\*\* Farmaci backbone: tenofovir disoproxil/emtricitabina: 60% dei pazienti; zidovudina/lamivudina: 30% pazienti;

Tabella 4. ECHO e THRIVE – Risultati efficacia a 48 settimane

	ECHO		THRIVE	
	rilpivirina	efavirenz	rilpivirina	efavirenz
% pazienti con risposta virologica* confermata a 48 sett. Δ [95% CI] (ITT**)	82,9%	82,8%	85,6%	81,7%
	0,1 [-5,5 a +5,7]		3,9 [-1,6 a +9,5]	
% pazienti con risposta virologica* confermata a 48 sett. Δ [95% CI] (PP**)	84% vs 83% 0,8 [-4,8 a +6,5]		86% vs 82% 3,7 [-1,9 a +9,3]	
% fallimenti virologici (VFeff.§)	11%	4%	7%	5%
% rebounder	5%	2%	2%	2%
% mai soppressi	6%	2%	5%	3%
% interruzioni per AE	2%	7%	3%	7%
% interruzioni per fallimento virologico	6,6%	1,7%	3,8%	2,4%
Δ CD4+ a 48 sett. (vs baseline)	195,5 vs 181,6°		189 cell/mcL	171 cell/mcL
Δ R vs E	NS		NS	

\* Risposta virologica (valutata secondo l’algoritmo TLOVR, che considera come «non responder» tutti i pazienti che hanno interrotto lo studio indipendentemente dalla causa o che hanno avuto un fallimento virologico): riduzione della carica virale a < 50 copie/ml; non inferiorità dimostrata, superiorità NON verificata

\*\* Popolazione ITT: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; Popolazione PP: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco e nei quali non si è verificata alcuna violazione maggiore del protocollo durante lo studio

§ VFeff. : fallimenti virologici sulla base dell’efficacia: considera i pazienti mai soppressi e quelli in cui il f. ha perso efficacia

° Dal dossier EMA.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 5. Pooled analysis dei risultati di ECHO e THRIVE a 48 settimane – sottogruppi di pazienti con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml o  $>100.000$  copie/ml (dal dossier registrativo EMA)<sup>10</sup>

Table 17: Outcome (ITT TLOVR) at Week 48 in the pooled Phase III studies.

n (%)	rilpivirine		Control	
	$\leq 100,000$	$>100,000$	$\leq 100,000$	$>100,000$
<b>Overall population</b>	N=368	N=318	N=330	N=352
Responder	332 (90.2)	246 (77.4)	276 (83.6)	285 (81.0)
Virological failure (efficacy)	14 (3.8)	48 (15.1)	11 (3.3)	22 (6.3)
Rebounder	8 (2.2)	16 (5.0)	8 (2.4)	7 (2.0)
Never suppressed	6 (1.6)	32 (10.1)	3 (0.9)	15 (4.3)
<b>TDF Subset</b>	N=288	N=262	N=256	N=290
Responder	258 (89.6)	201 (76.7)	217 (84.8)	233 (80.3)
Virological failure (efficacy)	12 (4.2)	40 (15.3)	6 (2.3)	17 (5.9)
Rebounder	7 (2.4)	13 (5.0)	6 (2.3)	5 (1.7)
Never suppressed	5 (1.7)	27 (10.3)	0	12 (4.1)
<b>Non-TDF Subset</b>	AZT/3TC (n=101) ABC/3TC (n=35)		AZT/3TC (n=103) ABC/3TC (n=33)	
	N=80	N=56	N=74	N=62
Responder	74 (92.5)	45 (80.4)	59 (79.7)	52 (83.9)
Virological failure (efficacy)	2 (2.5)	8 (14.3)	5 (6.8)	5 (8.1)
Rebounder	1 (1.3)	3 (5.4)	2 (2.7)	2 (3.2)
Never suppressed	1 (1.3)	5 (8.9)	3 (4.1)	3 (4.8)

Tabella 6. ECHO e THRIVE – Risultati sicurezza a 48 settimane

	ECHO		THRIVE	
	Rilpivirina	Efavirenz	Rilpivirina	Efavirenz
<b>Eventi avversi (EA) correlati al tratt. Grado <math>\geq 2</math></b>	<b>16%</b>	<b>31%</b>	<b>16%</b>	<b>31%</b>
EA gravi correlati al tratt.	7%	9%	7%	7%
Interruzioni per EA	2%	8%	4%	7%
<b>EA di grado <math>\geq 2</math> con freq. <math>\geq 2\%</math>:</b>				
vertigini	1%	7%	0 pazienti	6%
Anomalie dei sogni/incubi	1%	5%	---	---
insonnia	1%	3%	2%	2%
cefalea	---	---	1%	3%
nausea	1%	2%	1%	3%
rash	<b>2%</b>	<b>8%</b>	<b>&lt;1%</b>	<b>9%</b>

In rosso sono riportati i dati assoluti relativamente ai quali le differenze tra i 2 trattamenti, secondo quanto riportato nei report degli studi, sono risultate statisticamente significative.



**Tabella 7. Principali studi nei pazienti pretrattati con antiretrovirali**

<b>Palella JF et al (Studio SPIRIT AIDS 2014)<sup>11</sup></b>	
<p>RCT in aperto multicentrico (9 paesi Nord America e Europa), non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT).  <b>n= 476</b> pazienti adulti con infezione da HIV-1 pretrattati con carica virale stabile da almeno 6 mesi (&lt; 50 copie/ml in 2 misurazioni successive) e nessuna resistenza apparente ai farmaci in studio.</p>	
<p>I pazienti potevano essere stati trattati con al massimo 2 regimi diversi di HAART al momento dell'arruolamento e se erano in trattamento con un secondo regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la carica virale non doveva essere stata <math>\geq 50</math> copie/ml al momento del cambio di terapia;</li> <li>• in nessun momento dopo il raggiungimento della soppressione virologica, la carica virale poteva aver essere stata <math>\geq 50</math> copie/ml per 2 misurazioni consecutive</li> </ul>	
<b>P</b>	<p>Età (media): 42 aa; Razza: 77% bianchi; M: 88%;  <b>NRTI allo screening:</b> FTC/TDF=81%;3TC/AB=13,2%  <b>Carica virale &lt;50 copie/ml</b> (allo screening): 100%;  <b>CD4+(mediana):</b> range da 237 a 259 cells/ml  <b>IP/r:</b> Atazanavir: 36%; Lopinavir: 33,5%; Darunavir: 20%</p>
<b>I</b>	<p>n= 317  Eviplera (RPV/FTC/TDF) QD (<b>switch immediato</b>)</p>
<b>C</b>	<p>n= 159  (IP/r) + 2NRTIs QD ** per le prime 24 sett (<b>switch ritardato</b>)</p>
<b>O</b>	<p><b>1rio (ITT):</b> % pazienti con soppressione virologica mantenuta (carica virale &lt;50 copie/ml) <b>a 24 sett.</b> (algoritmo Snapshot)  <b>2ri (principali):</b> percentuale di pazienti con soppressione virologica mantenuta a 48 settimane (TLOVR), percentuale di pazienti in fallimento virologico, variaz. dal baseline di: colesterolo tot., LDL, HDL, trigliceridi e CD4+ alla 24 e 48° sett., sicurezza e tollerabilità.</p>
<b>T</b>	<p>Trattamento: 48 sett.  Follow up: 4-8-12-36-48 sett.</p>

Tabella 8. Studio SPIRIT – Risultati efficacia a 24 e 48 settimane

Esito 1° a 24 settimane	Palella JF et al (AIDS 2014)		
	RPV/FTC/TDF (n=317)	IP/r+2NRTIs (n= 159)	Switch a 24 sett a RPV/FTC/TDF (n=152)
% pazienti con risposta virologica* < 50 copie/ml	93,7%	89,9%	-
Δ [95% CI] (ITT**)	<b>3,8 [-1,6 a +9,1]</b>		-
% pazienti con risposta virologica* < 50 copie/ml	94,2%	90,4%	-
Δ [95% CI] (PP)	<b>3,8 [-1,5 a +9,1]</b>		-
<b>% Fallimento virologico, di cui con HIV-1 RNA ≥ 50 copie/ml a 24° sett.^</b>			
	3 (0,9%) <sup>§</sup>	8 (5%)	-
	1 (0,3%)	8 (5%)	-
<b>Esito 2° a 48 settimane</b>			
% pazienti con risposta virologica* < 50 copie/ml	89,3%	-	92,1%
<b>% Fallimento virologico di cui con HIV-1 RNA ≥ 50 copie/ml a 48° sett.</b>			
	8 (2,5%) <sup>§</sup>	-	2 (1,3%) <sup>§</sup>
	4 (1,3%)	-	1 (0,7%)
% interruzioni per AE^ a 24 sett.	<b>6 (1,9%)</b>	<b>0 pazienti</b>	-
% interruzioni per AE^ a 48 sett.	<b>7 (2,2%)</b>	-	<b>5 (3,3%)</b>
* <b>Risposta virologica</b> (valutata secondo l'algoritmo Snapshot)      ** <b>Popolazione ITT</b> : tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; ° Dal dossier EMA    ^nessuna valutazione statistica del dato § i rimanenti erano fallim. per: «mancanza di efficacia» o interruzioni per «altre cause», con una carica virale all'ultima determ. ≥50copie/ml <b>Margine predefinito di non inferiorità</b> : -12% assoluto sulla differenza tra il “compattato” di rilpivirina e il PI/r + 2 NRTI PI = inibitore delle proteasi    r = ritonavir (a basse dosi, come booster) NRTI = inibitore nucleo(t)sidico della trascrittasi inversa virale In <b>rosso</b> i risultati che dimostrano l'ipotesi dello studio.			

Tabella 9. Studio SPIRIT – Risultati sicurezza a 48 settimane

EA correlati al farmaco in studio	FTC/RPV/TDF	IP/r+2NRTIs
<b>Totali:</b>	24,9%	2,5%
<b>Psichiatrici:</b>		
incubi	6 (1,9%)	0
disturbi del sonno	5 (1,6%)	0
insonnia	7 (2,2%)	0
<b>Gastrointestinali:</b>		
Nausea	2,2%	-
Diarrea	3,2%	0,6%
<b>Altri:</b>		
Affaticamento	3,5%	-