

Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir— emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial

Raffi F et al., *Lancet* (online first: 5. August 2014)

Hintergrund

- Standardtherapie von HIV-1 in Europa: 2 NtRTI (= Backbone) + 1 NNRTI / boosted PI / IH.
- Der NtRTI-Backbone hat diverse Limitationen (u.a. Toxizität, zunehmende Resistenzen).
- Hypothese NEAT001/ANRS143: Eine NtRTI-sparende Kombinationstherapie ist gleich effektiv wie die Standardtherapie mit 2 NtRTI.

Methoden

- Design: Multizentrische randomisierte, open-label non-inferiority trial (78 Kliniken in 15 Europäischen Ländern).
- Sponsor: European Union Sixth Framework Programme, Inserm-ANRS, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, Merck Laboratories.
- Rekrutierungszeitraum: August 2010 – September 2011
- Studienvisiten: Screening, Baseline, Woche 2, 4, 8, 12, 18, 24, 32, 48, 64, 80 und 96 (anschliessend alle 12–16 Wochen).
- Ein-/Ausschlusskriterien:

Einschluss	Ausschluss
<ul style="list-style-type: none"> – ≥18 Jahre – HIV-1 (therapie-naiv) – Plasma HIV-1 RNA >1000 Kopien/ml – Keine Resistenzmutationen (major International Antiviral Society-USA resistance mutations gemäss Genotyp, Vorbefund oder bei Screening) – CD4 Zellzahl <500 Zellen/µl oder symptomatische HIV Infektion (EACS 2009) 	<ul style="list-style-type: none"> – Gleichzeitige Therapie gegen Mykobakterien / Malignome – HBsAg + – Schwangerschaft/Stillen – Relevante Laborabnormalitäten (AP, ASAT oder ALAT ≥5 ULN) – Moderate/Schwere Leberinsuffizienz – HCV Therapie im ersten Studienjahr – eGFR <60 ml/min

- Randomisierung: 1:1 Ratio, Block, stratifiziert nach Land und weiteren Kriterien, maskiert bis Randomisierung.
- Studienarme:

Experimentelle Gruppe =NtRTI-sparend	Vergleichsgruppe =Standardtherapie
<ul style="list-style-type: none"> – Raltegravir 2x400 mg – Darunavir 1x800 mg (400 mg Tbl.) – Ritonavir 1x100 mg 	<ul style="list-style-type: none"> – Tenofovir-Emtricitabine 1x245/200 mg – Darunavir 1x800 mg (400 mg Tbl.) – Ritonavir 1x100 mg

- Endpunkte:

Primär	Sekundär
Zeit bis zum Therapieversagen: <ul style="list-style-type: none"> – Therapiewechsel einer Komponente <32 Woche bei ungenügendem virologischen <i>Ansprechen</i> (HIV RNA: <1 	

<p>log Reduktion bis Woche 18, ≥ 400 Kopien/ml bis Woche 24)</p> <p>– Virologisches Therapieversagen (HIV RNA > 50 Kopien/ml) \geq Woche 32</p> <p>– Tod (jeglicher Ursache)</p> <p>– AIDS Manifestation (neu oder Rezidiv)</p> <p>– "Serious non-AIDS events" (Infektionen, Leberzirrhose, chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen, Malignome)</p>	<p>– Verlauf der CD4-Zellzahl</p> <p>– Inzidenz schwerer UAWs</p> <p>– Verlauf der Laborparameter</p> <p>– Neue Resistenzmutationen</p>
--	---

- Statistik: Non-inferiority-Limite 9%, sample size 2x400 Patienten (Power: 85%, zweiseitige Signifikanz: 5%), primäre Analyse mit der Kaplan-Meier Methode (intention-to-treat) + Stratifikation. Censoring → Seite 3, Methodik

Resultate

- 805 Patienten randomisiert → **Abbildung 1**.
- Baseline Charakteristika → **Tabelle 1**.
- Therapieversagen bis 96 Woche (primärer Endpunkt) 17.8% (NtRTI-sparend) und 13.8% (Vergleichsgruppe): $\Delta_{\text{absolut}} = 4.0\%$ (95% CI, -0.8–8.8) → **Tabelle 2, Abbildung 2**.
- Sensitivitäts- und Sekundäranalysen unterstützen die non-inferiority bezüglich des primären Endpunktes → **Abbildung 3 A**. In der Subgruppenanalyse war die NtRTI-sparende Therapie der Standardtherapie unterlegen bei Patienten mit einer Baseline CD4 Zellzahl < 200 Zellen/ μl → **Abbildung 3 B**.
- Zunahme der CD4-Zellzahl > 500 Zellen/ μl während des Follow-up: bei 84% der Patienten mit einem NtRTI-sparenden Therapie versus 82% mit der Standardtherapie.
- Schnelleres virologisches Ansprechen bei Patienten mit NtRTI-sparender Therapie → **Abbildung 4 A/B**.
- Die Inzidenz schwerer UAWs war vergleichbar.
- Verlauf der Laborparameter (im Vergleich zur Baseline): Signifikant höherer Anstieg der Cholesterinwerte und Leberwerte bei der NtRTI-sparende Therapie (Woche 96) und tiefere eGFR mit der Standardtherapie (Woche 96; -4.6 ml/min versus +0.8 ml/min, $p < 0.001$).
- Keine neuen Resistenzmutationen in den untersuchten Patienten mit einem virologischen Versagen unter Standardtherapie (versus 21% in der NtRTI-sparenden Therapie) → **Tabelle 4**.

Konklusion

- Eine NtRTI-sparende antiretrovirale Therapie war non-inferior zur Standardtherapie mit einem NtRTI-Backbone und ist geeignet für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/ μl .

Limitationen

- Open-label Design
- Fehlende Subgruppen-Analysen für Patienten mit spezifischen Komorbiditäten
- Fehlende Generalisierbarkeit (nur 11–12% Frauen, nur 15–16% der Patienten mit baseline CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μl , etc.)
- Composite-Endpunkt
- Power nur 85%