

Uzun Etkili Ajanlar ve Monoklonal Antikorlar

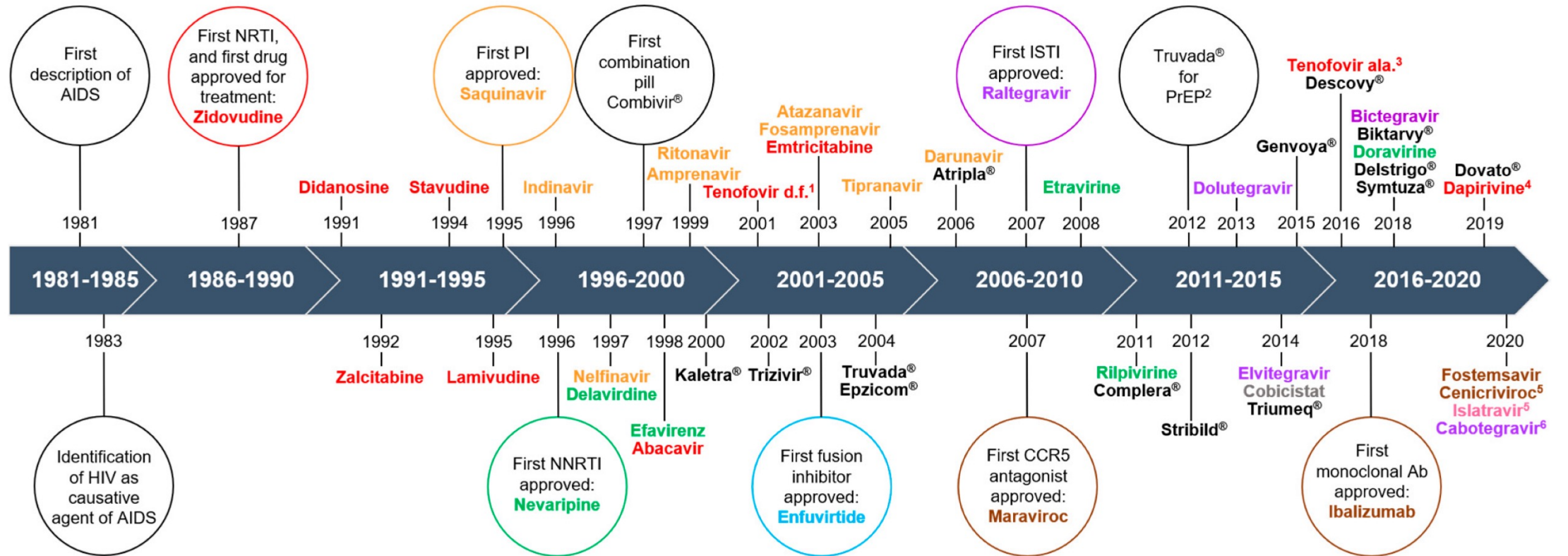
Dr. Aydın DEVECİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum Planı

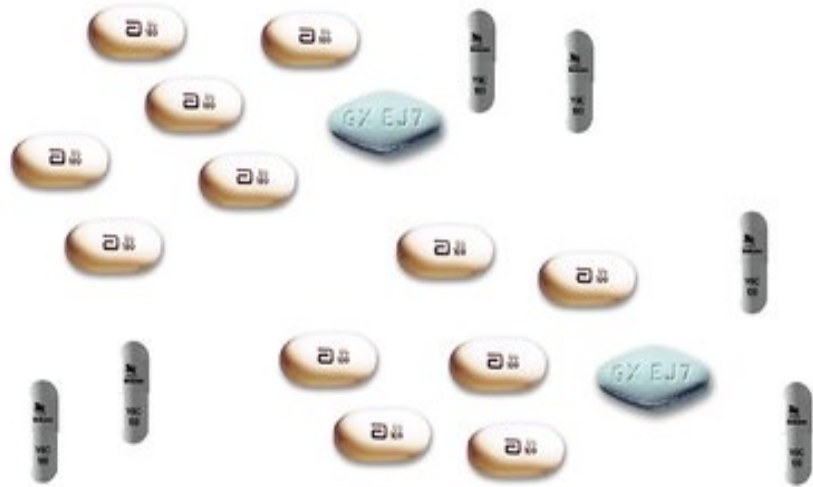
- Antiretroviral ajanlar
- Kombine antiretroviral tedavinin getirdikleri ve dezavantajları
- Uzun etkili antivirallerin gelişimi
- Cabotegravir-rilpivirin rejimi
- Kapsid inhibitörü-Lenacapavir
- Monoklonal antikor-İbalizumab

Antiretroviral Tedavi



Antiretroviral therapy for HIV infection

In the 1990s



Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day

Today



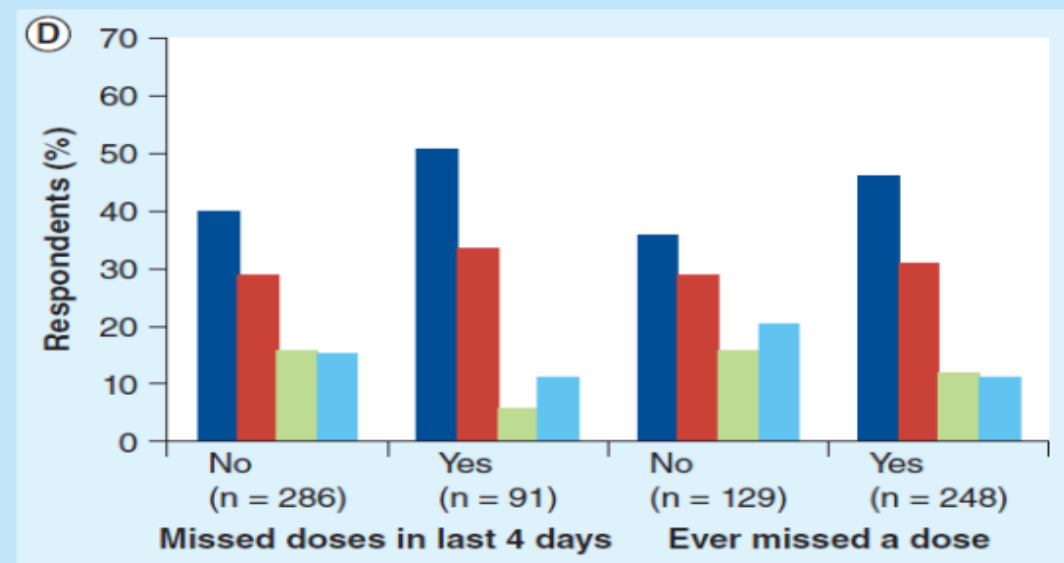
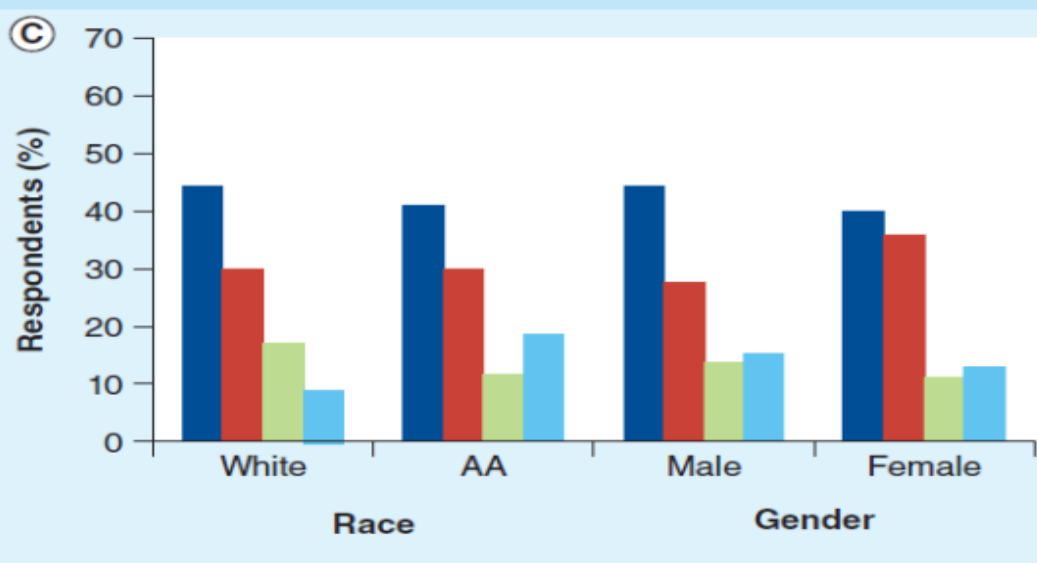
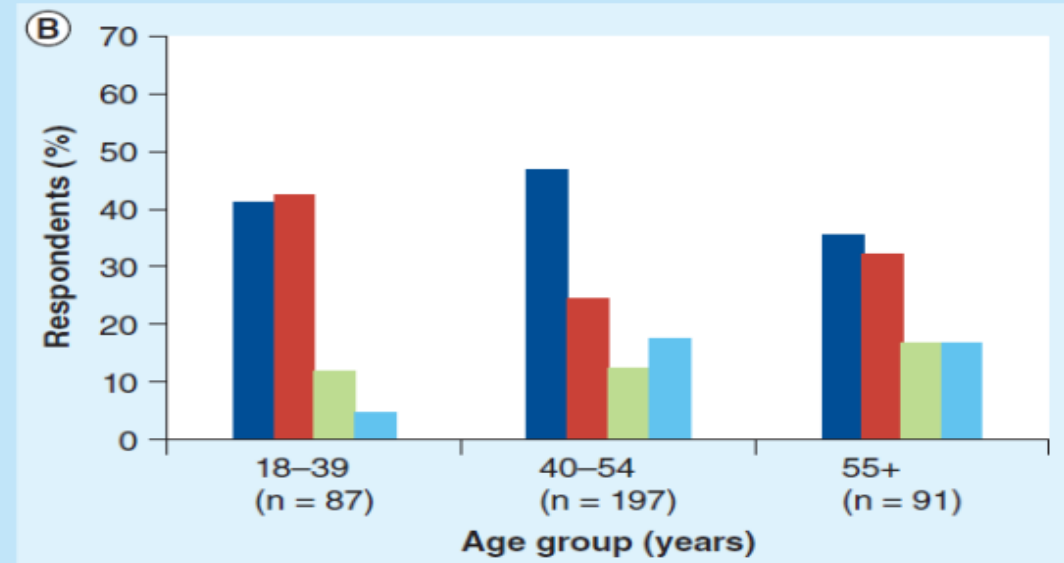
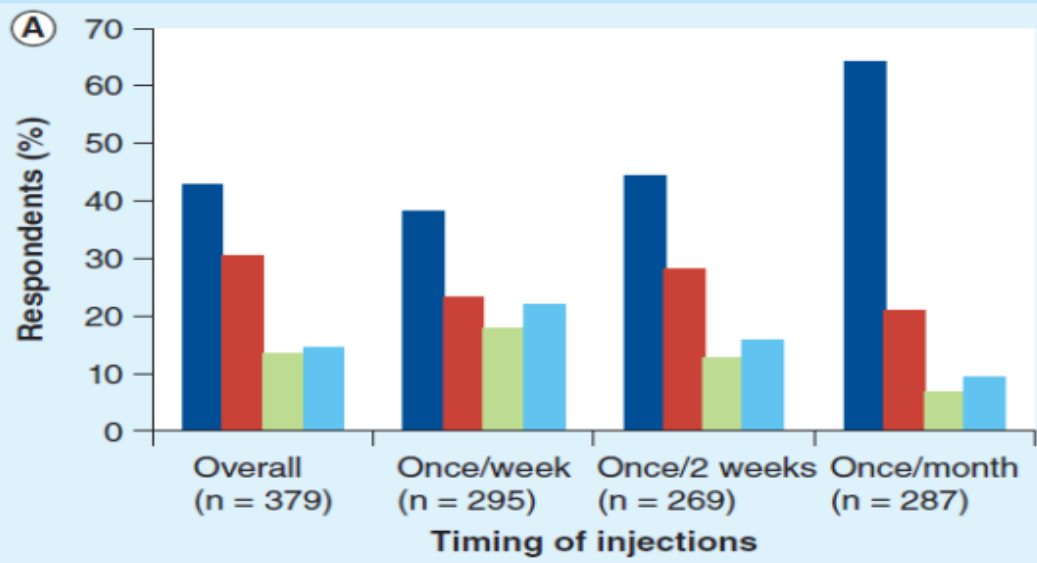
As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs

Kombine Antiretroviral Tedavi

- HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttı
- HIV ile enfekte kişilerde yaşam beklentisini enfekte olmayanlara yaklaştırdı
- Cinsel yolla olan HIV bulaşını etkili bir şekilde önledi
- Uyum sorunu
 - Günlük olarak alınması
 - Damgalanma, ayrımcılık
- Uzun dönem toksisite
- Direnç gelişimi

Uzun Etkili Antiretroviraller

- HIV ile enfekte hastaların ilgisi
 - 400 kişinin katıldığı çalışma
 - Ortalama yaş 47
 - %68 erkek, %53 Afrikan-Amerikan
 - Hastaların %73'ü kesinlikle veya muhtemelen enjekte edilen nano formülasyonları deneyeceğini belirtmiş
 - %61'i haftalık, %72'si 2 haftalık ve %84'ü aylık enjeksiyonları deneyeceğini belirtmiş
 - Toplamda %48'i muhtemel yan etkiler hakkında ve %35'i iğneden dolayı çok endişeli
 - Sonuç olarak katılımcıların çoğu parenteral nanoformülasyonlu antiretroviral tedaviyi deneyeceğini belirtmiş



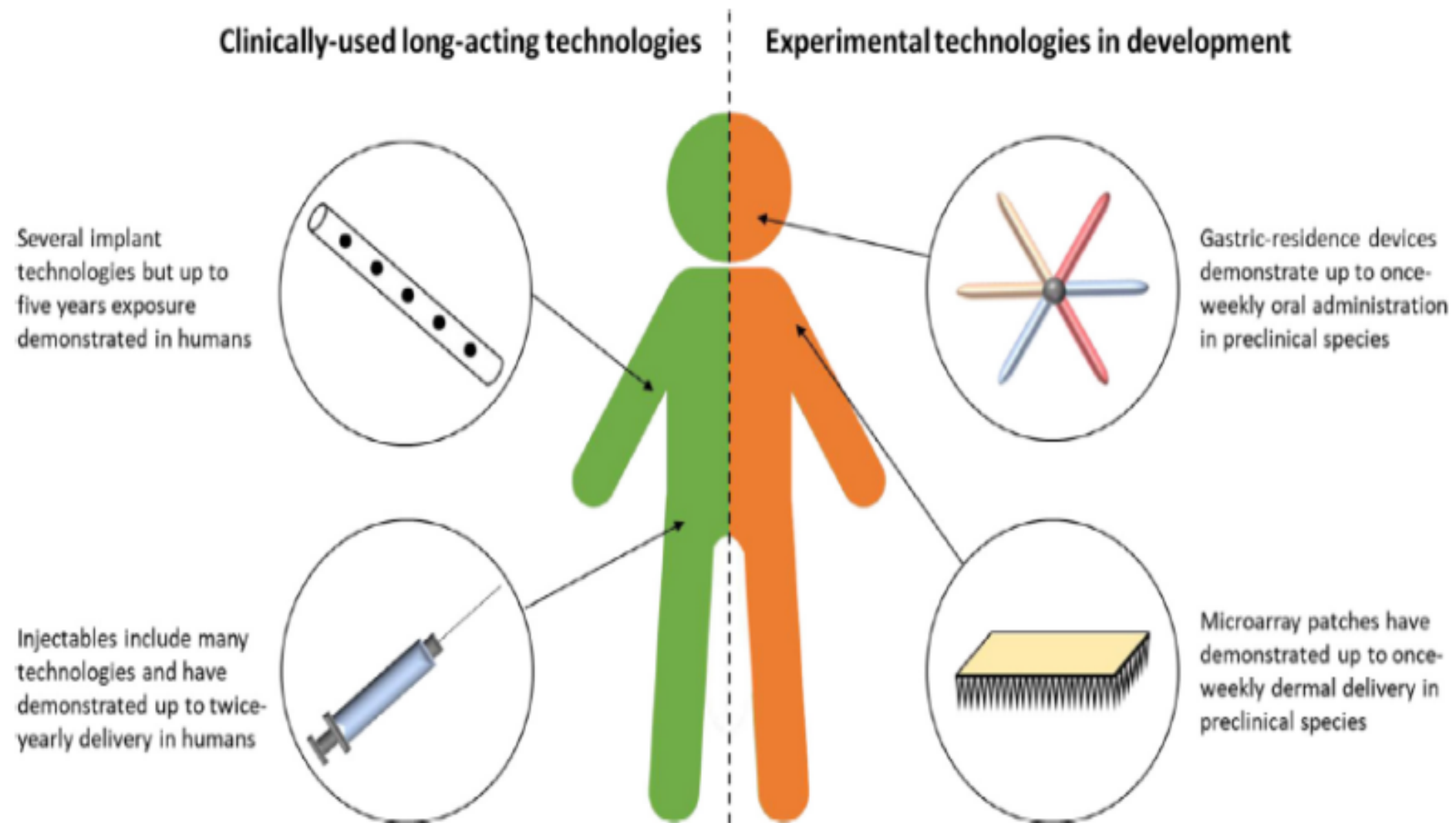


Table 1

Long-acting drugs in development for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Px) and treatment (Tx) by infusion, injection or implant.

Antiretroviral class/agent	Formulation	Development stage
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)		
Islatravir (MK-8591)	Implant/Oral	Phase 1/2 (Px)
TAF	Implant	Phase 1/2 (Px)
GS-9131	Implant	Preclinical
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)		
Rilpivirine	Injectable	Phase 3/NDA
Elsulfavirine	Injectable	Preclinical
Protease inhibitors (PI)		
Atazanavir	Injectable	Preclinical
Ritonavir	Injectable	Preclinical
Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)		
Cabotegravir	Injectable	Phase 3/NDA, phase 2/3 (Px)
Dolutegravir	Implant	Preclinical (Px)
Raltegravir	Injectable	Preclinical
Entry inhibitors		
Ibalizumab	Intravenous	FDA-approved (Tx)
Leronlimab (PRO 140)	Intravenous and injectable	Phase 3
Albuvirtide	Intravenous and injectable	Approved in China
bnAbs (e.g. VRC01, VRC07)	Intravenous	Phase 1/2/3
Combinectin	Intravenous	Phase 1
Capsid inhibitors		
Lenacapavir (GS-6207)	Injectable	Phase 2

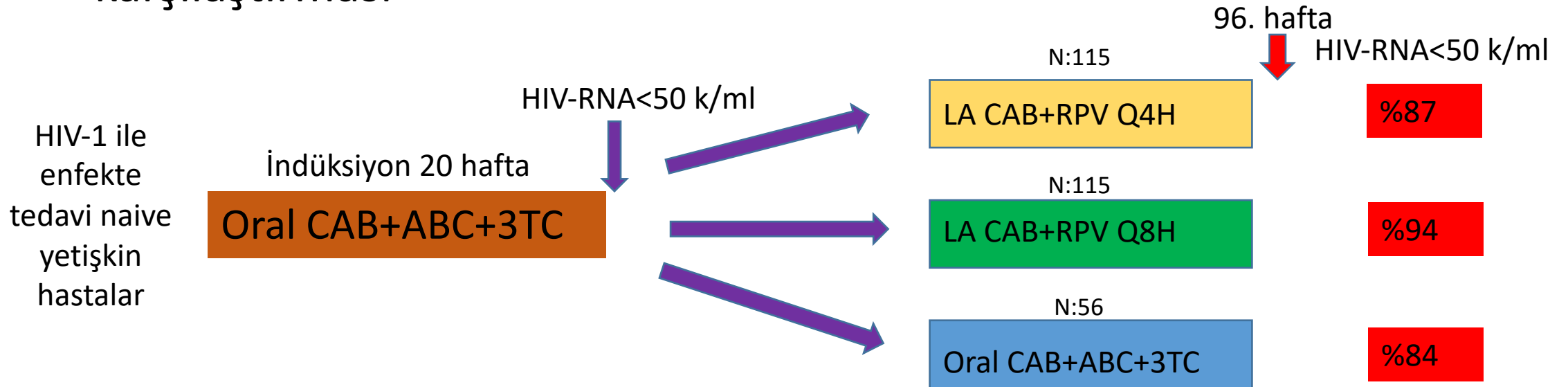
NDA, New Drug Application; FDA, US Food and Drug Administration; bnAbs, broadly-neutralising antibodies.

Cabotegravir-Rilpivirin

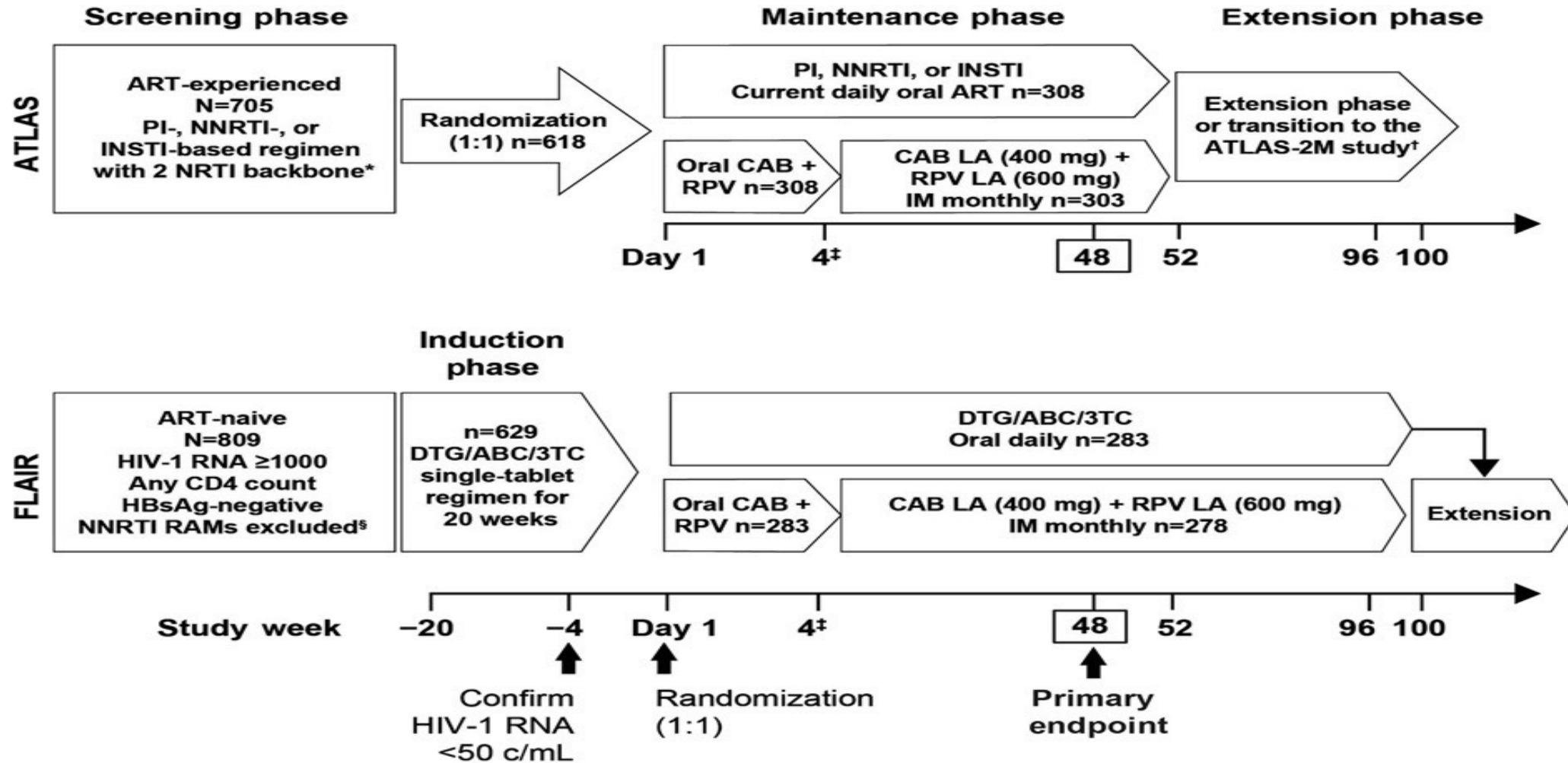
- Cabotegravir
 - INST inhibitörü
 - Nanosüspansiyon
 - Oral ve parenteral form
- Rilpivirin
 - NNRTI
 - Nanosüspansiyon
 - Oral ve parenteral form
- LATTE-2: Faz IIb
- ATLAS: Faz III
- FLARE: Faz III

LATTE-2 çalışması

- Randomize açık etiketli çok merkezli faz-IIb çalışması
- Tedavi naive hastalarda LA CAB+RPV ile oral CAB+ABC+3TC karşılaştırması

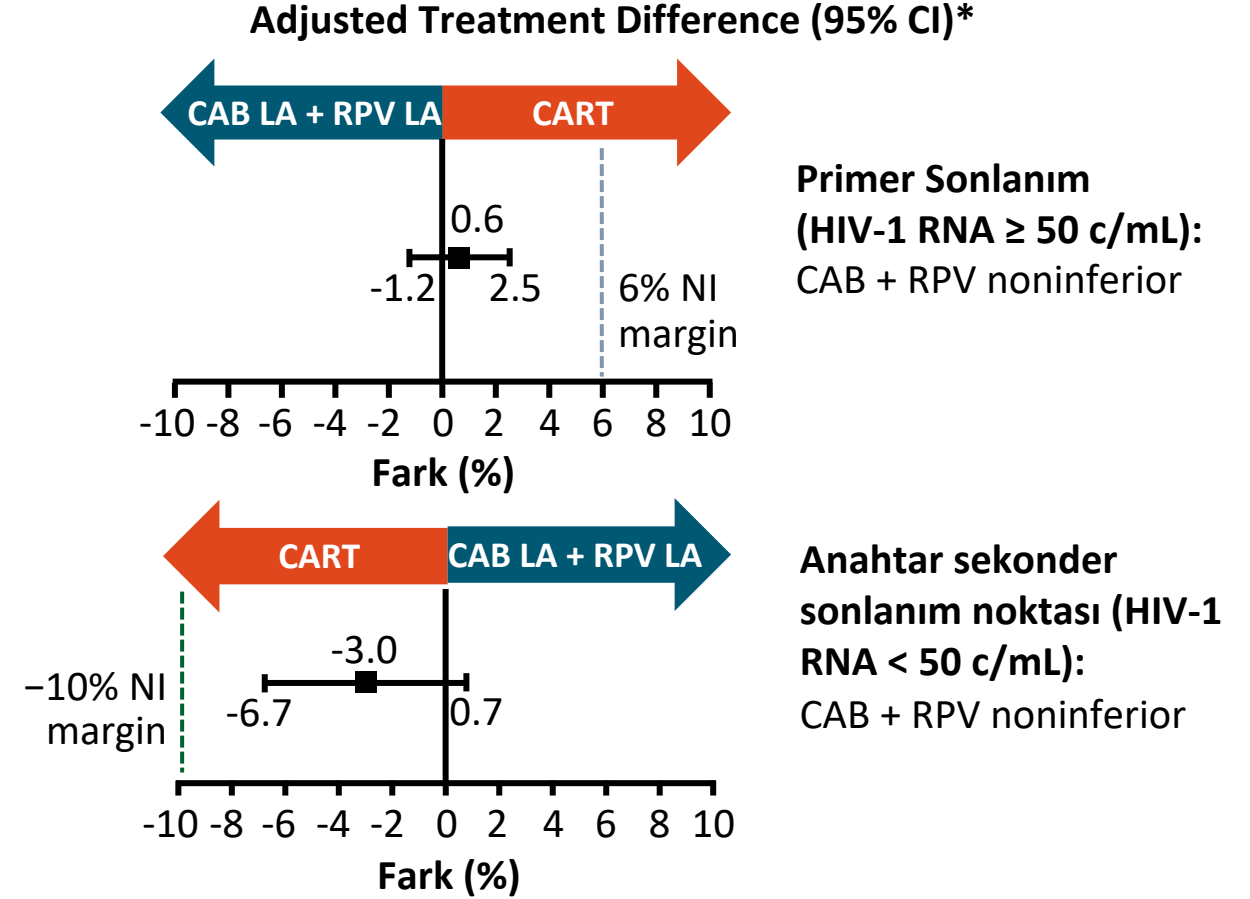
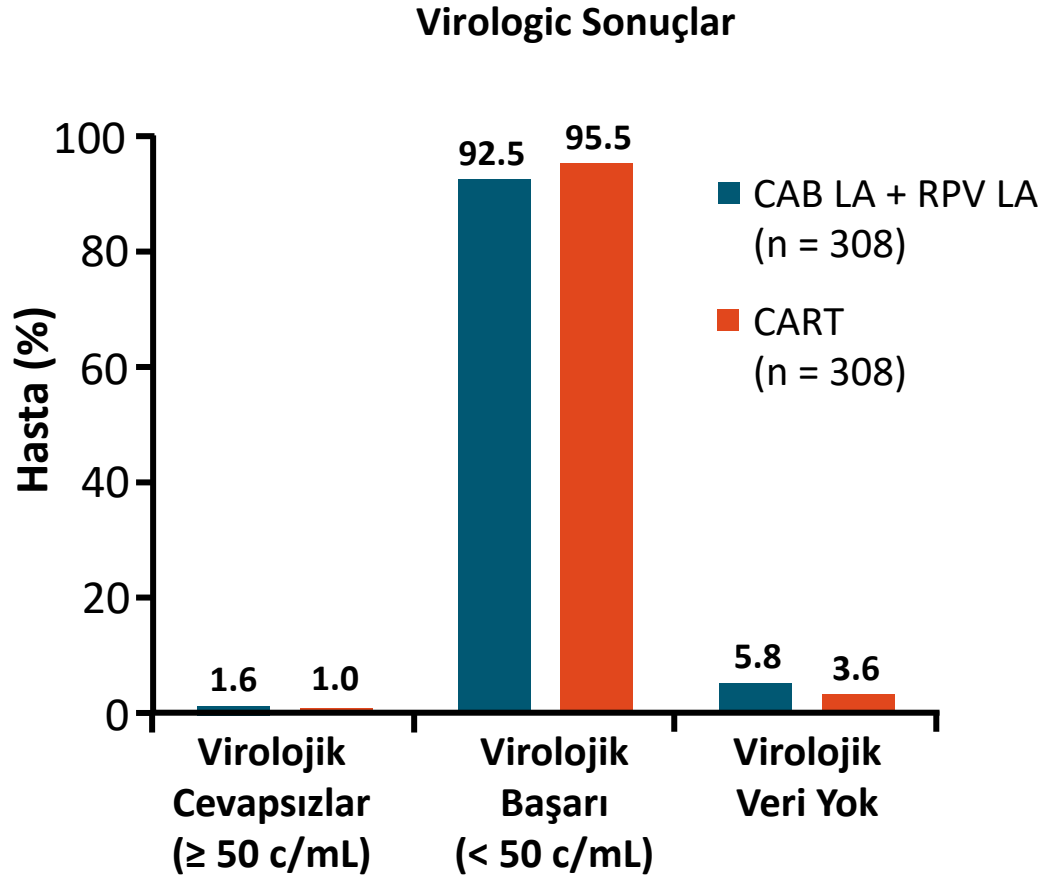


ATLAS ve FLAIR Çalışmaları



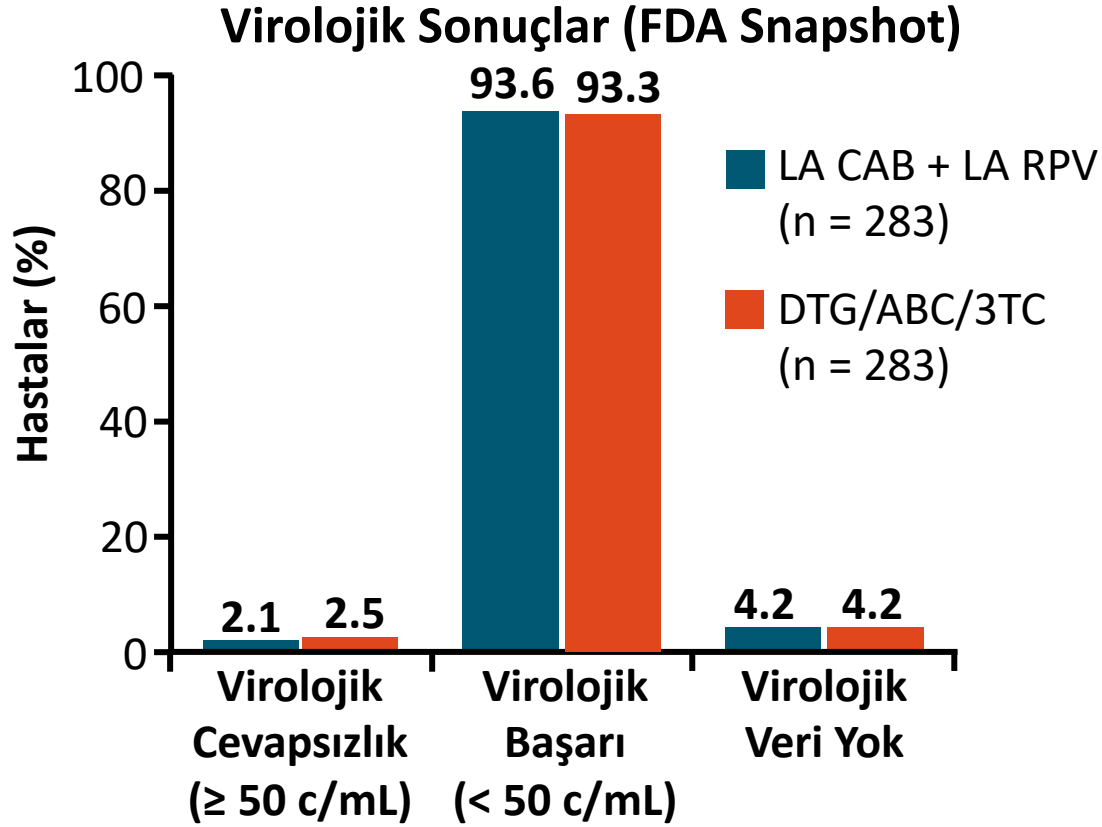
A

ATLAS: Virolojik Sonuçlar 48. hafta (FDA Snapshot)

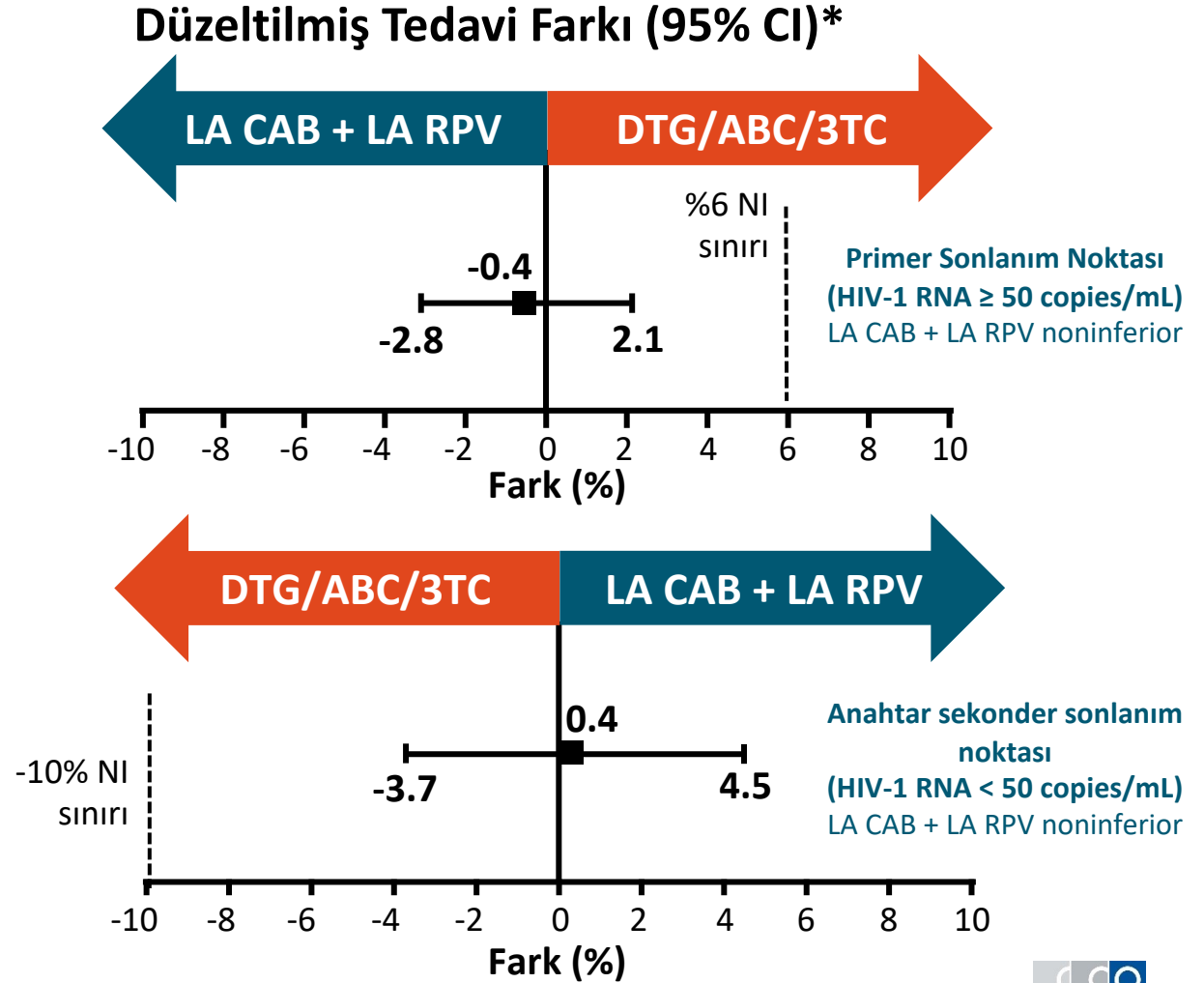


- CAB + RPV kolunda, virolojik başarısızlığı olan 3 hastanın 2'sinde başlangıçta NNRTI RAMs

FLAIR: 48. haftadaki etkililik



Kanıtlanmış VF: her kolda n = 3; NNRTI + INSTI direnç gelişimi CAB + RPV başarısızlığı (hepsi HIV-1 subtype A1), DTG/ABC/3TC başarısızlığında direnç gelişimi yok

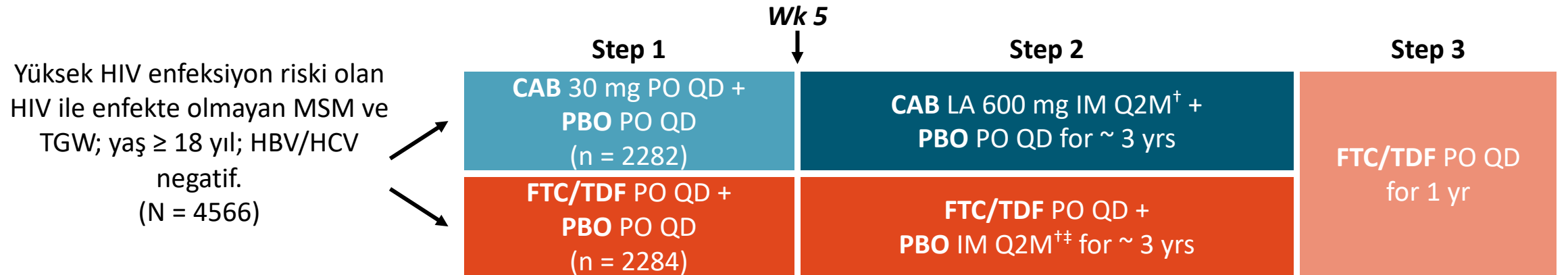


ATLAS-FLAIR: Sonuçlar

- Virolojik baskılanma sağlanan hastalarda LA CAB + RPV rejimine geçmek CART rejimiyle karşılaştırıldığında daha az etkili değildir.
 - HIV-1 RNA \geq 50 kopya/mL %1.9 vs %1.7 (FDA snapshot)
 - Fark: %0.17 (%95 CI: %-1.34 - %1.68)
 - HIV-1 RNA < 50 kopya/mL in %93.1 vs %94.4
 - Fark: %-1.35 (%95 CI: %-4.11 - %1.41)
- CAB + RPV kolunda ilaç ilişkili adverse olayların çoğu (%95) 1/2 derecesinde
- CAB + RPV kolunda adverse olayların çoğu (%99) enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlardı ve bu reaksiyonlar nadiren tedaviyi bırakmaya neden oldu
- CAB + RPV kolunda hasta memnuniyeti daha yüksekti

HPTN 083: LA CAB PreP Çalışması

- Uluslararası randomize, çift kör faz IIb/III çalışma

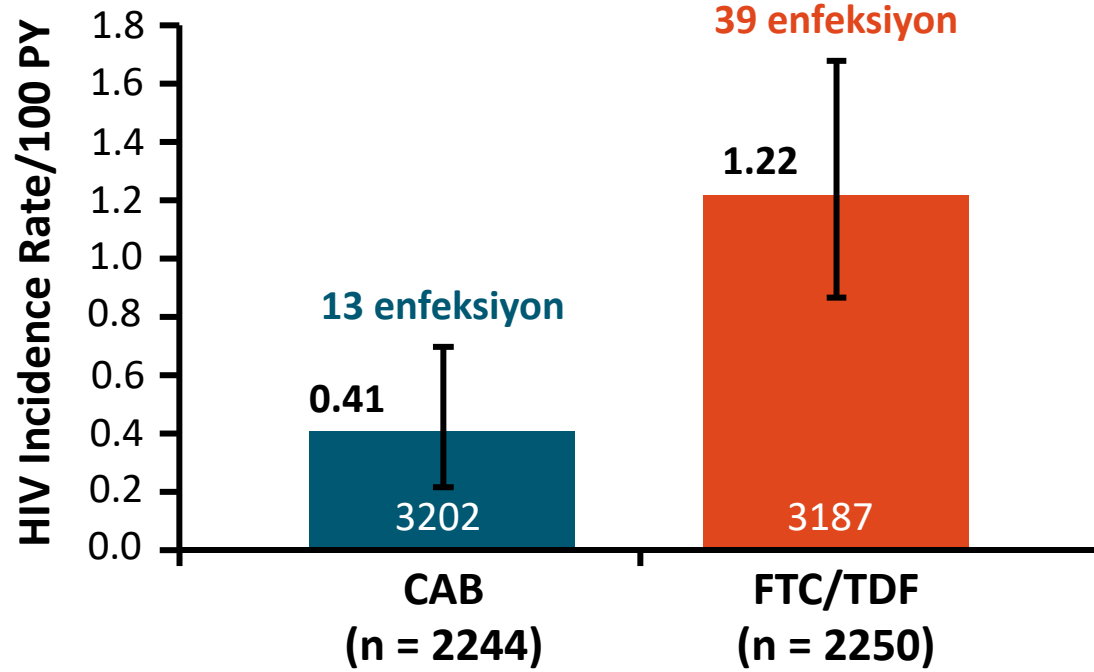


[†]ilk 2 doz 5 ve 9. haftalarda verildi daha sonra 2 ayda bir.

- Primer sonlanım noktası: HIV enfeksiyon gelişimi, derece ≥ 2 klinik ve laboratuvar olayı

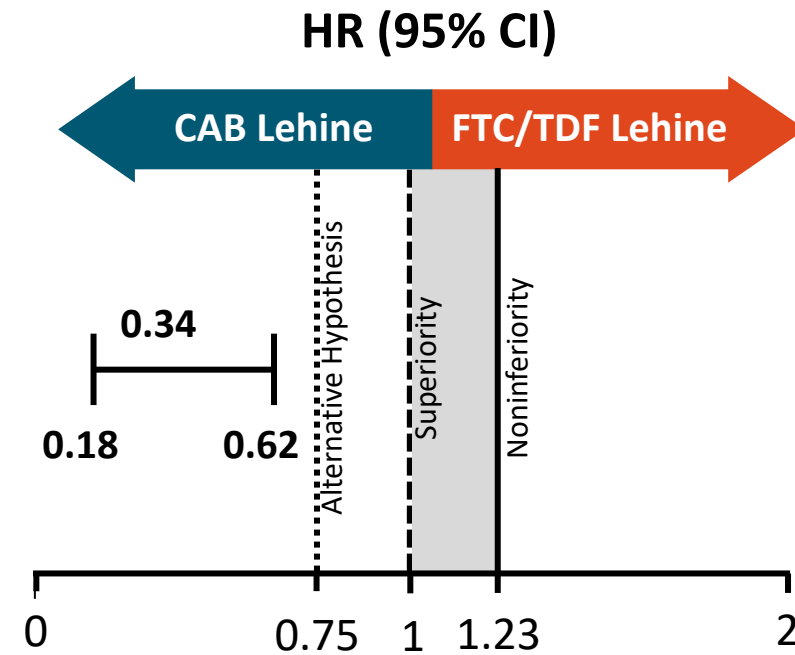
HPTN 083: HIV İnsidansı

- Havuzlanmış insidans: 0.81/100 HY (95% CI: 0.61-1.07)
 - 6389 kişi yılında 52 HIV enfeksiyonu

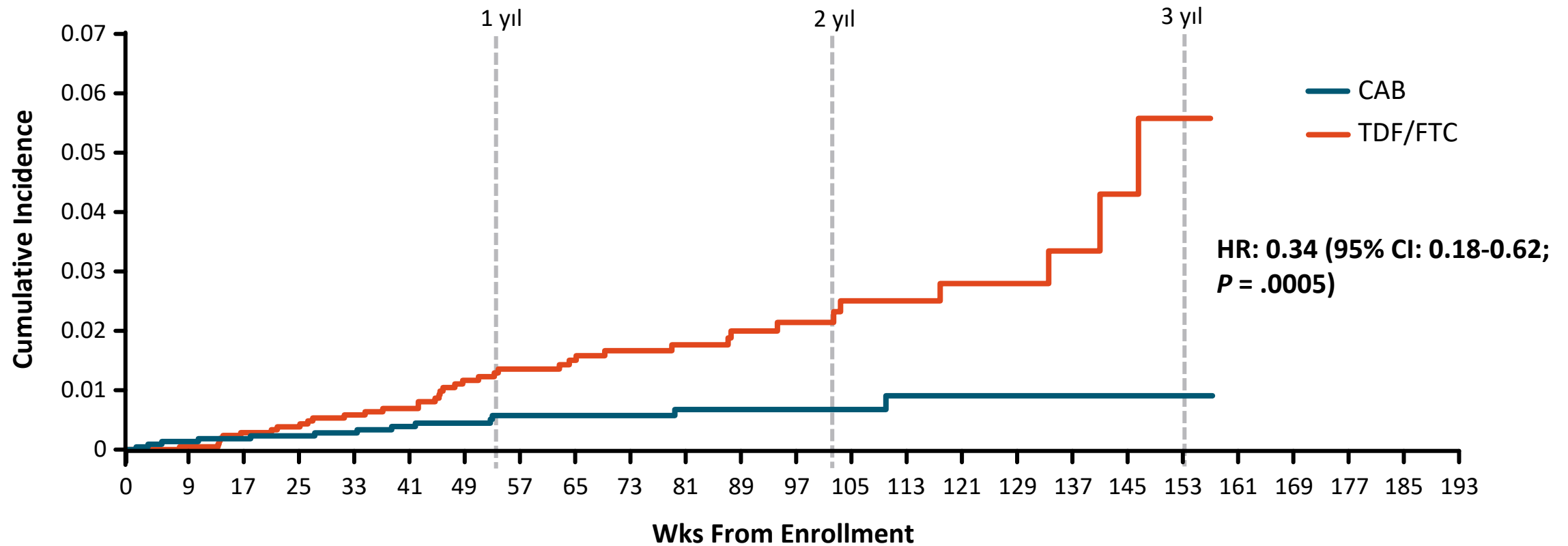


Kişi başı ortalama takip süresi: 1.4 yıl (IQR: 0.8-1.9).

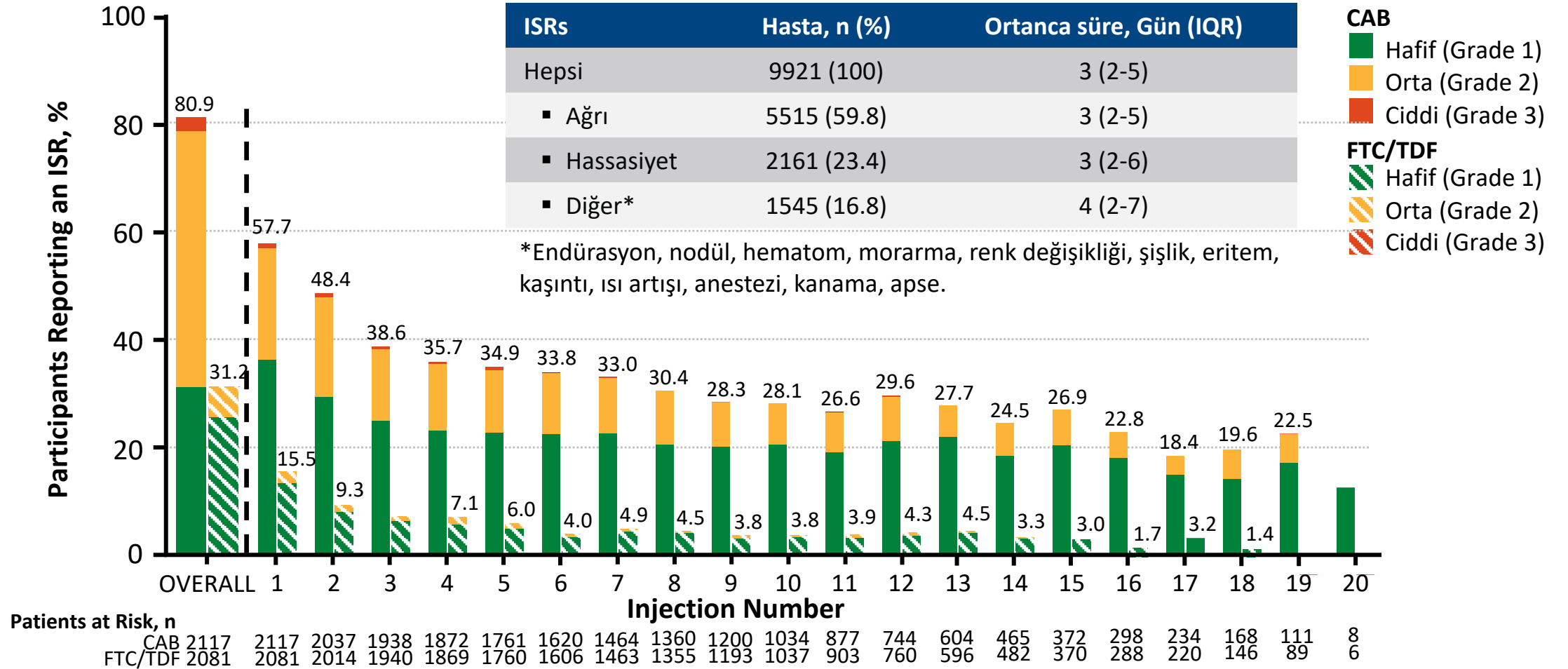
- LA CAB, FTC/TDF'ye ile karşılaştırıldığında alternatif bir hipotez oluşturdu (HR: 0.75) ve daha üstün olduğu gösterildi



HPTN 083: HIV insidansı

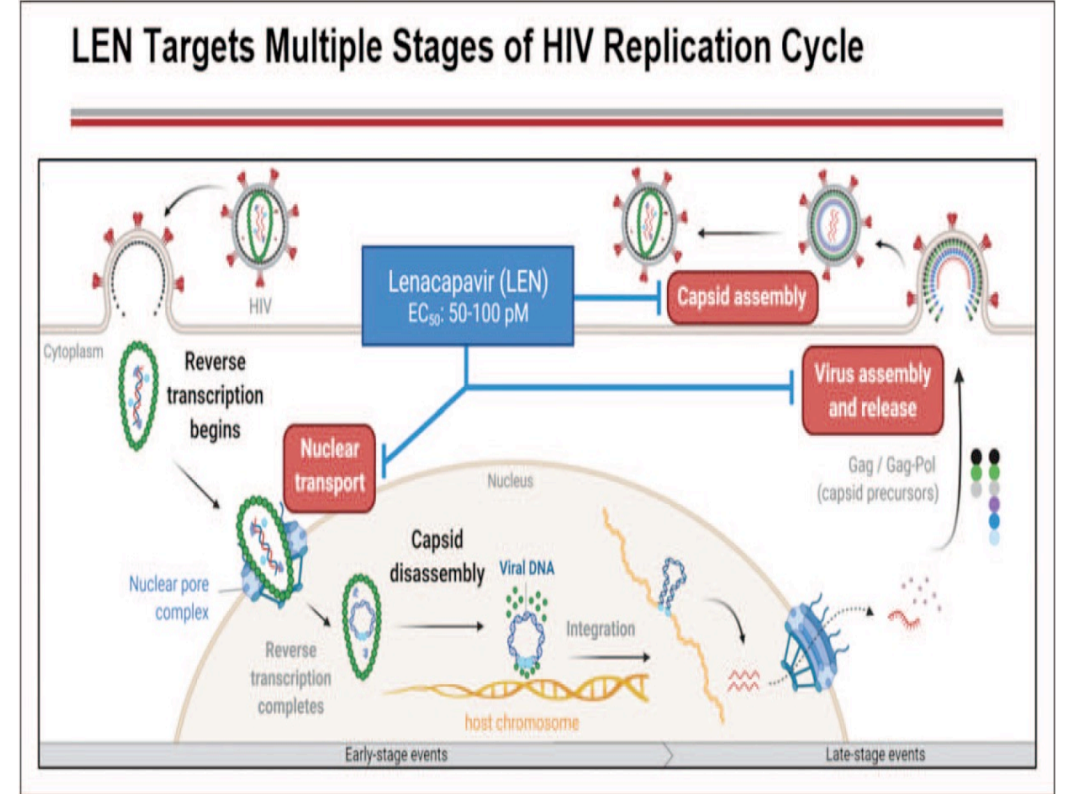


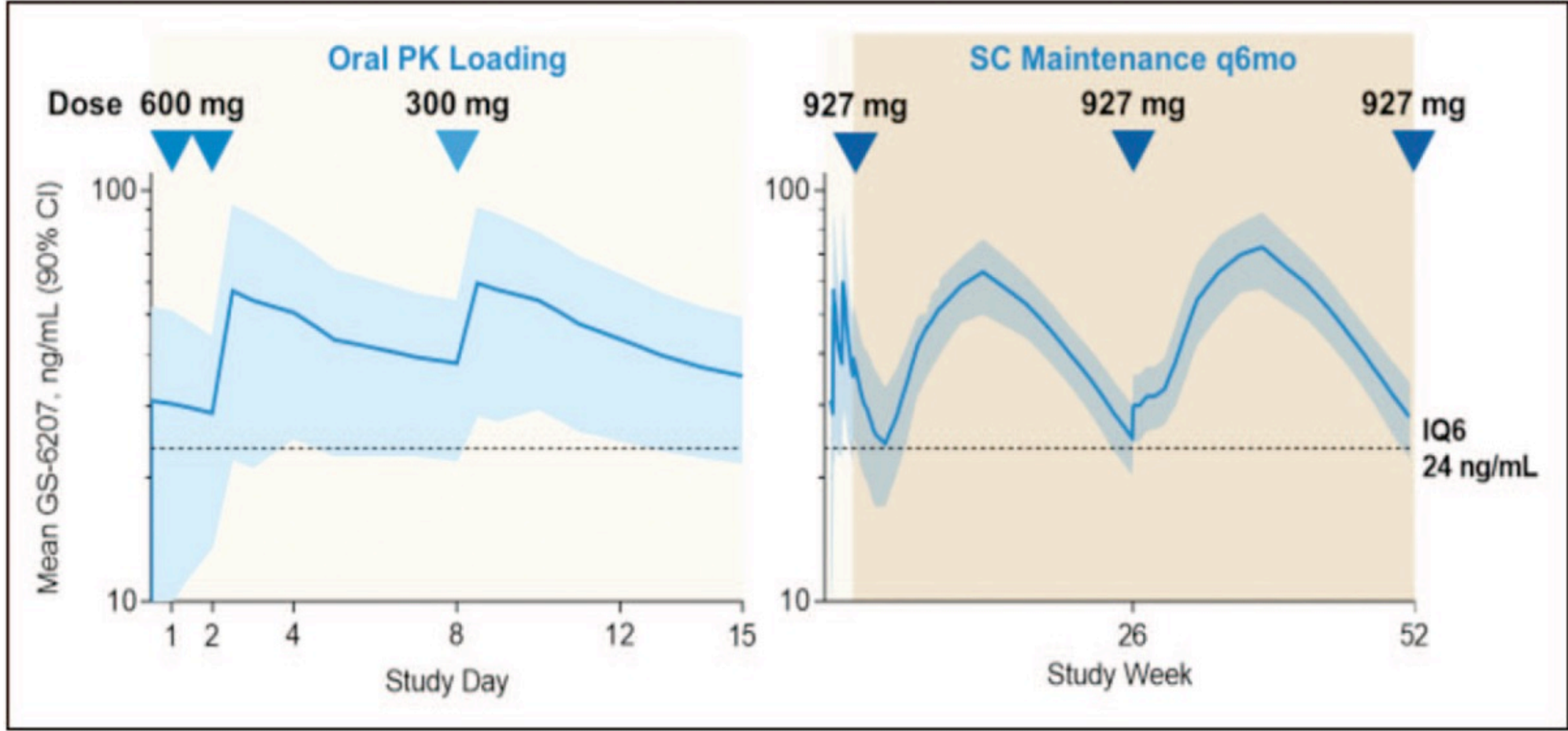
HPTN 083: Enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlar



Lenacapavir

- Lenacapavir: HIV tedavi ve önlenmesi için geliştirilen yeni HIV-1 capsid inhibitörü
 - Yüksek potensi, düşük klirens ve yavaş salınım kinetiğine sahip
 - PO veya SC uygulanabilir
- HIV döngüsünde birden fazla basamağı etkiler



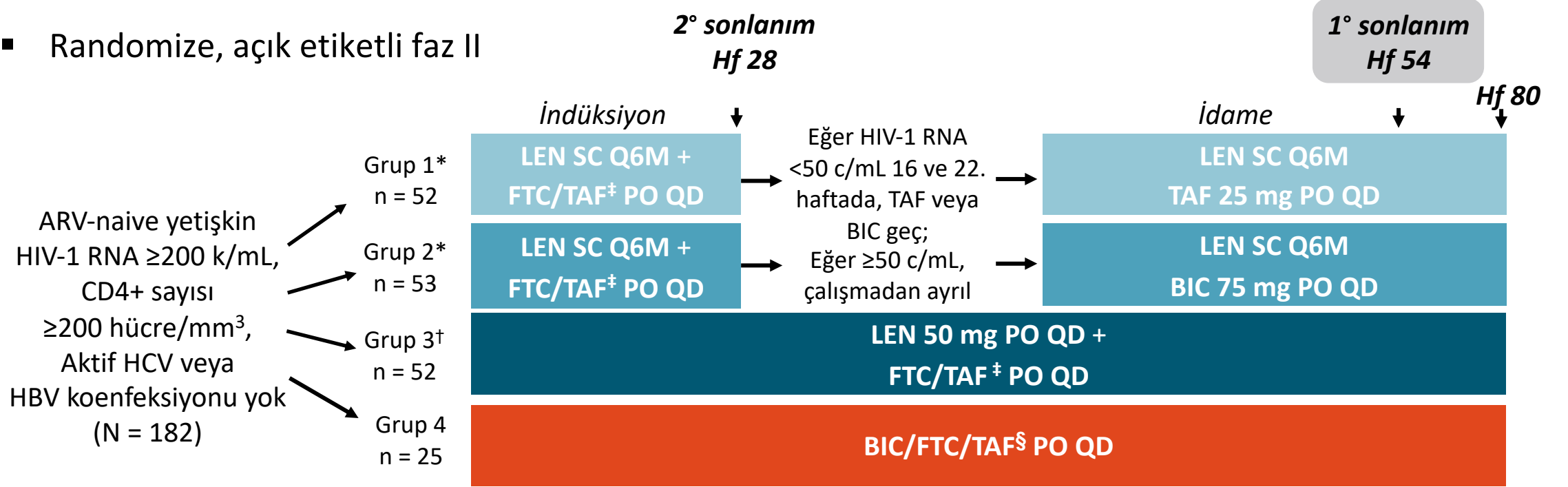


CALIBRATE Çalışması

- CALIBRATE: randomize faz II çalışma
 - Tedavi naive hastalarda subkütan LA LEN araştırıldı
 - İndüksiyon aşaması (28 hafta)
 - Hastalar FTC/TAF ile birlikte oral LEN veya SC LA LEN grubuna ayrıldı
 - Hastaların %94'ünde virolojik baskılanma sağlandı (28 hafta)

CALIBRATE: Çalışma Düzeni

- Randomize, açık etiketli faz II



*LEN oral alıştırma 600 mg Gün 1 ve 2, 300 mg Gün 8; LEN 927 mg SC Gün 15 ve daha sonra Q6M.

†LEN 600 mg Gün 1 ve 2, sonra 50 mg. ‡FTC/TAF 200/25 mg. §BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

- Primer sonlanım: 54. haftada HIV-1 RNA <50 c/mL oranı
- Sekonder: 28, 38, 80. haftalarda HIV-1 RNA <50 c/mL oranı; 28, 38, 54 ve 80. haftalarda log₁₀ HIV-1 RNA ve CD4+ hücre sayısındaki değişim

CALIBRATE Primer Analiz: Temel özellikler

	LEN SC + FTC/TAF → TAF (n = 52)	LEN SC + FTC/TAF → BIC (n = 53)	LEN PO + FTC/TAF (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 25)
Ortanca yaş, yıl (aralık)	31 (19-61)	28 (19-56)	28 (19-72)	29 (21-61)
Kadın, %	10	2	12	0
Siyah ırk, %	46	45	60	64
Hispanik/Latin, %	48	40	46	48
HIV-1 RNA				
▪ Ortanca, log ₁₀ c/mL (Q1-Q3)	4.27 (3.77-4.63)	4.32 (3.96-4.74)	4.53 (3.82-4.83)	4.37 (4.09-4.77)
▪ >100,000 c/mL, %	10	17	17	16
CD4+ hücre sayısı				
▪ Ortanca, /mmücre ³ (Q1-Q3)	404 (320-599)	450 (332-599)	409 (301-600)	482 (393-527)

CALIBRATE Primer Analiz: 54. hafta Virolojik Çıktılar

Virolojik Sonuç, %	LEN SC + FTC/TAF → TAF (n = 52)	LEN SC + FTC/TAF → BIC (n = 53)	LEN PO + FTC/TAF (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 25)
FDA anlık analizi (ITT)				
▪ HIV-1 RNA <50 c/mL	90	85	85	92
▪ HIV-1 RNA ≥50 c/mL	4*	4* [†]	6 [‡]	0
▪ Veri yok	6	11	10	8
28. Hf da virolojik süpresyonu olan hastalarda FDA anlık analizi				
▪ HIV-1 RNA <50 c/mL	94	92	90	92
▪ HIV-1 RNA ≥50 c/mL	4	0	6	0
▪ Veri yok	2	8	4	8

*3 denek (2'si Grup 1'de ve 1'i Grup 2'de) ayrıldı. 28. Hf'dan önce HIV-1 RNA <50 c/mL elde edilmedi. [†]1 denek 2. günde ayrıldı.

[‡]3 deneğin 2'sinde 54. hf'da HIV-1 RNA ≥50 c/mL daha sonraki vizitte süprese old

- Havuzlanmış LEN SC kohortunda (Grup 1 ve 2):
 - 54. haftada hastaların %88'inde virolojik baskılanma sağlandı ve devam ettirildi.
 - 28. haftada virolojik baskılanma sağlananların %93'ünde 54. haftada baskılanma devam etti.

CALIBRATE Primer Analiz:

Direnç ve CD4+ hücre sayısındaki değişim

Çıktı	LEN SC + FTC/TAF → TAF (n = 52)	LEN SC + FTC/TAF → BIC (n = 53)	LEN PO + FTC/TAF (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 25)
Ortalama CD4+ hücre sayısındaki artış Hf 54, hücre/mm ³	206	212	220	193
LEN direnç gelişimi, n	1	0	1 [†]	0
▪ Direnç detayı	Hf 10; Q67H + K70R (LEN duyarlılığında 20-katlık değişiklik; öncesinde RT* de M184M/I		Hf 54; Q67H in CA (LEN duyarlılığında 7-katlık değişiklik)	

*FTC/TAF uyumsuzluğunu gösteriyor. [†]Tablet sayısı ve ilaç düzeyine bakılarak hastanın FTC/TAF'a uyumsuzluğu gösterildi.

- LEN direnci olan her iki hastada daha sonra INSTI + 2 NRTI rejimiyle baskılandı.

CALIBRATE Primer Analiz: 54 haftalık güvenlik

- Çalışma ilacıyla ilişkili ciddi advers olay veya derece 4 AE olmadı; derece 3/4 lab anormalliği belirlenmedi.
- LEN kolunda en sık AE: baş ağrısı ve bulantı (%13 her biri)
- GI AE → LEN SC vs LEN PO
 - Bulantı: %14 vs %12
 - İshal: % 7 vs %10
 - Kusma: %4 vs %8

- ISR'nin çoğu 1 veya 2. derece
 - 1 adet derece 3 (nodül), derece 4 yok
 - ISR nedeniyle 3 hasta ayrıldı (2'si derece 1 indürasyon, 1'i derece 1 eritem ve şişlik)

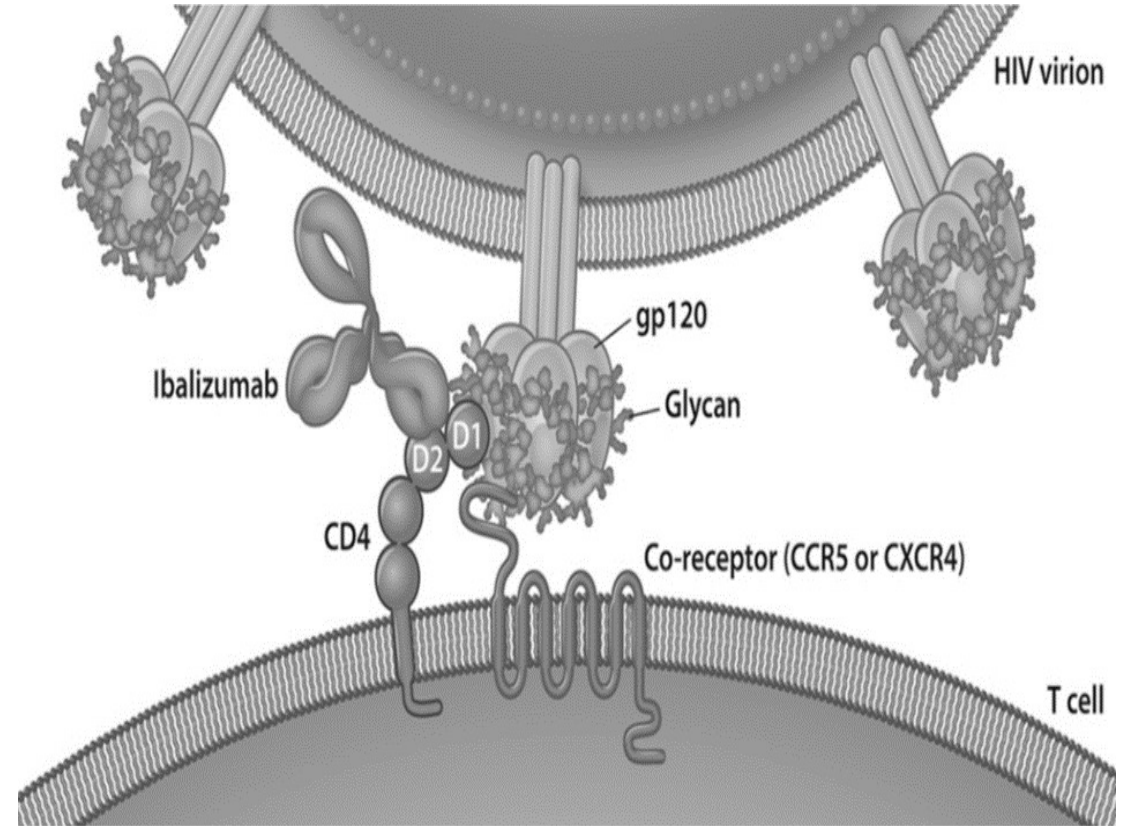
ISR	İlk SC Dozdan sonra (Hf 1), %	İkinci SC dozdan sonra (Hf 26), %	Median Süre, Gün
Şişlik	14	12	11
Eitem	14	18	5
Ağrı	15	9	4
Nodül	11	8	195
İndürasyon	9	6	202

CALIBRATE Primer Analiz: Sonuç

- 2 haftalık oral alıştırma dönemini takiben 6 aylık SC LEN+ günlük FTC/TAF PO indüksiyonundan sonra 6 aylık SC LEN+ günlük TAF veya BIC PO idame tedavisi tedavi naive hastalarda yüksek virolojik baskılanma oranına sahiptir
 - LEN SC + FTC/TAF PO → LEN SC + TAF PO: %90
 - LEN SC + FTC/TAF PO → LEN SC + BIC PO: %85
 - LEN PO + FTC/TAF PO: %85
 - BIC/FTC/TAF PO: %92
- SC ve PO LEN iyi tolere edildi ve nadiren tedaviden ayrılma oldu

Ibalizumab

- HIV-1 enfeksiyonununun tedavisi için geliştirilen IgG4 tipinde monoklonal antikor
- Virüsün CD4 T hücrelerine girişini inhibe eder
- CXCR4- ve CCR5-trofik suşlar için etkilidir
- CD4 reseptörüne etki eden paranteral bir ajandır



İbalizumab TMB-301 Çalışması

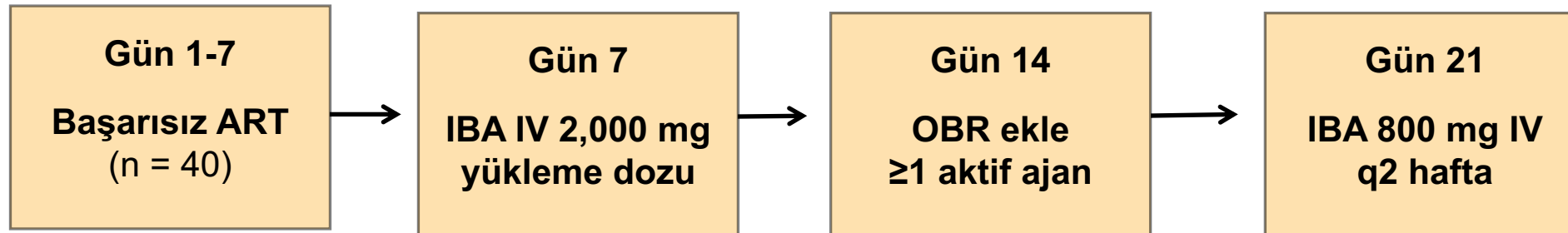
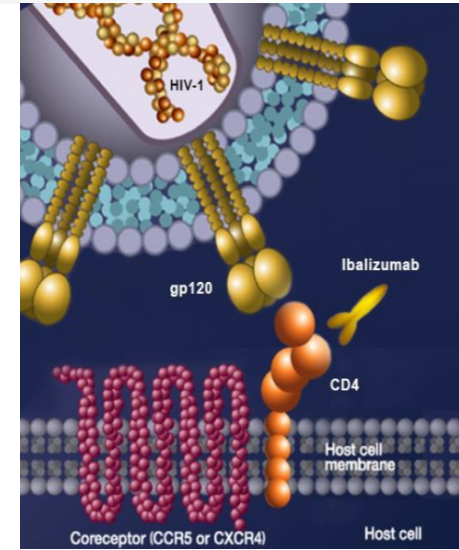
TMB-301: Çalışma Düzeni

• Çalışma Düzeni:

- ART başarısızlığı olanlarda İbalizumabın OBR'ye eklendiği tek kollu açık etiketli çalışma
- Primer sonlanım: IBA tedavisine başlandıktan 7 gün (çalışmanın 14. günü) sonra viral yükte $\geq 0.5 \log_{10}$ azalma sağlanan hasta oranı
- Sekonder sonlanım: 24. haftadaki virolojik sonuçlar, güvenlik ve tolerebilite

• Kapsama Kriterleri:

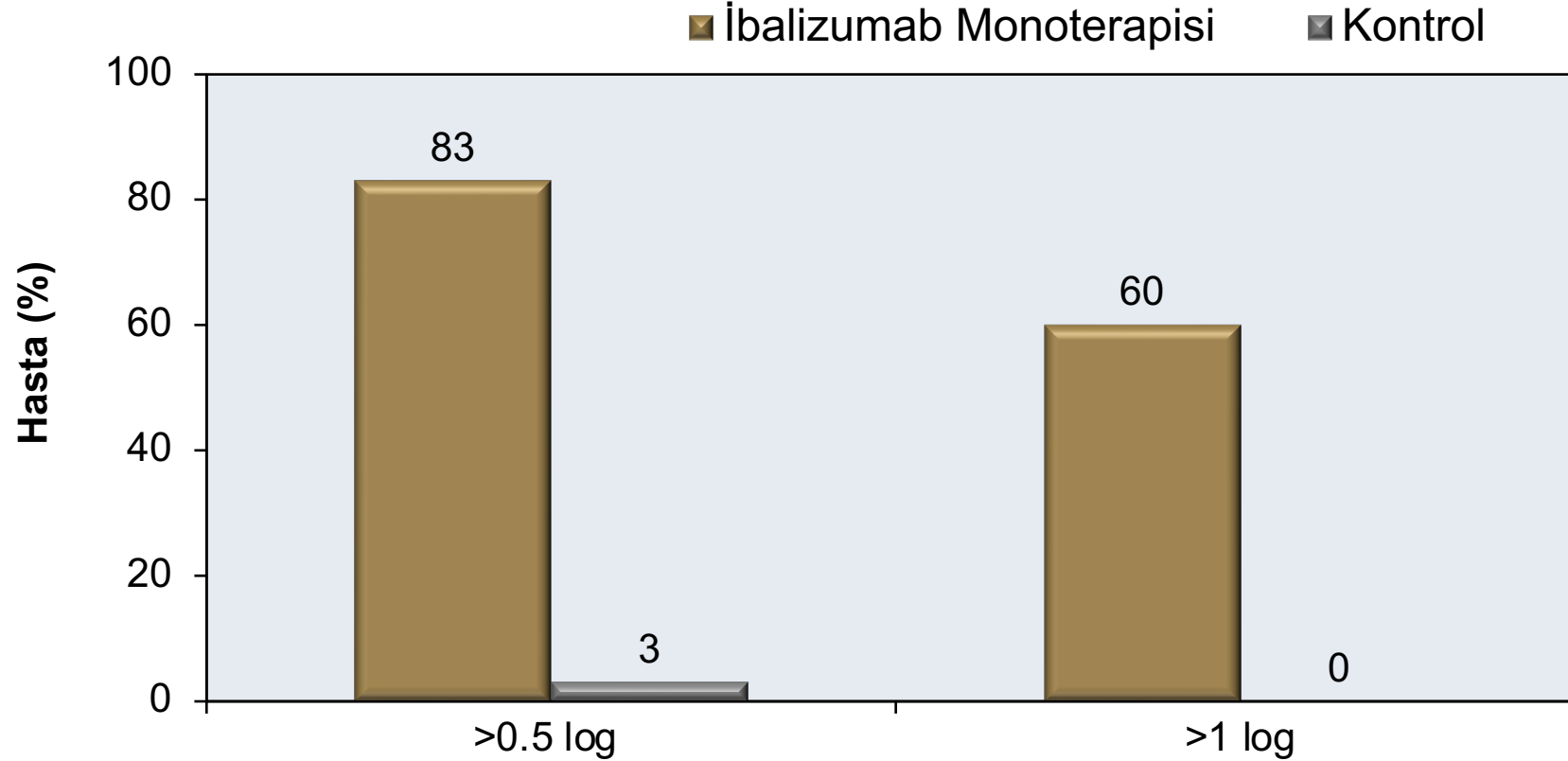
- 6 aydan daha uzun süre HIV tedavisi alan yetişkinler, HIV RNA $> 1,000$ k/mL, ve ≥ 3 sınıf ilaç direnci (fakat ≥ 1 aktif ilaç olması)



TMB-301 Çalışması

TMB-301 Çalışmasındaki Bazal Özellikler	
Özellik	N = 40
Median yaş (aralık)—yıl	53 (23-65)
Erkek	34 (85%)
Beyaz olmayan	18 (45%)
HIV tanısından itibaren ortalama süre—yıl	20±8
Ortalama CD4 sayısı—hücre/mm ³	150±182
Ortalama HIV RNA—kopya/mL)	100,287
HIV RNA >100,000 kopya/mL olan kişiler	7 (18%)

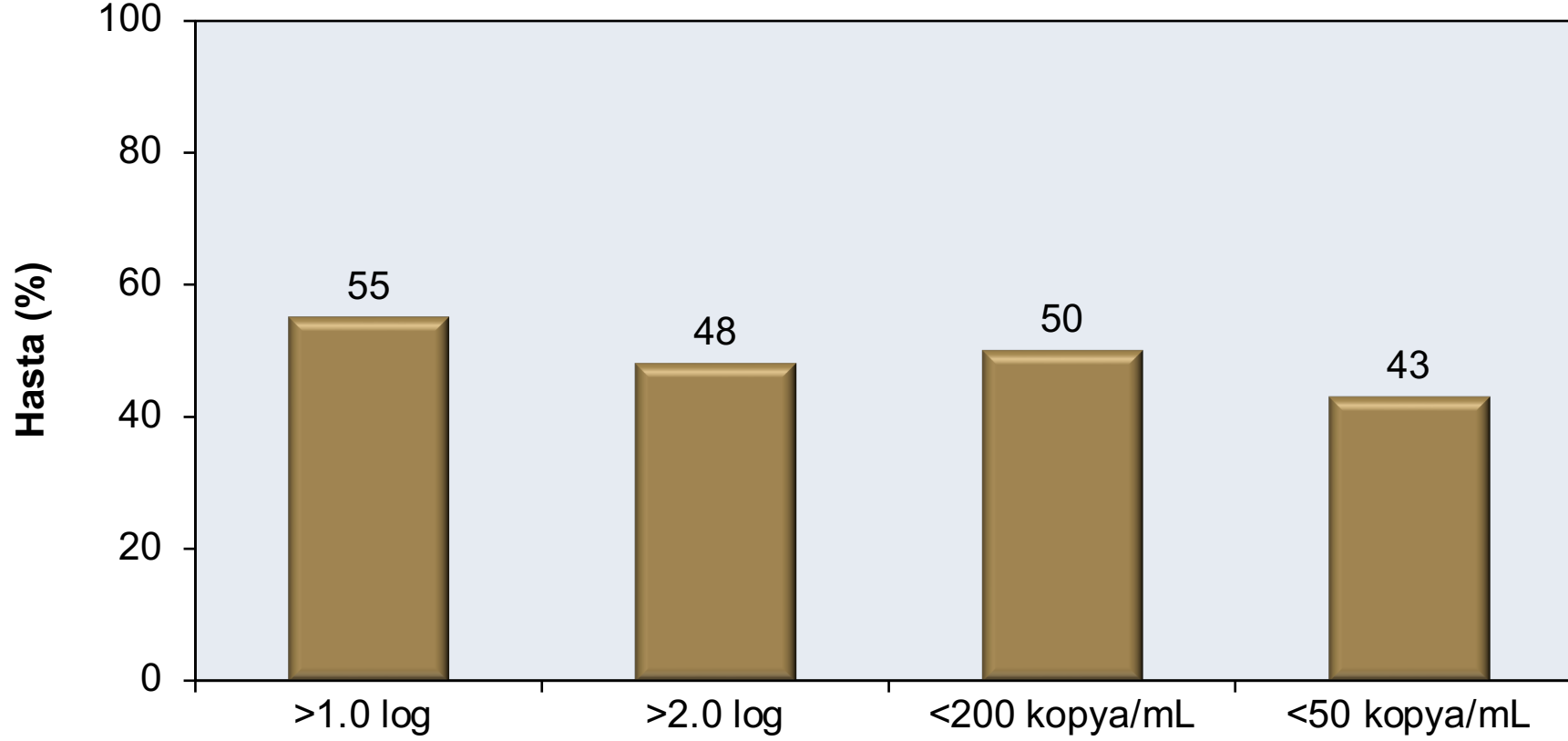
TMB-301: 14. gündeki etkililik



14. Günde HIV-RNA Düzeyindeki azalma

IBA Monoterapisi = Başarısız ART'ye IBA eklendikten 7 gün sonra(fonksiyonel monoterapi)
Kontrol = Bazal başarısız ART'den 7 gün sonra

TMB-301: 24. haftadaki etkililik

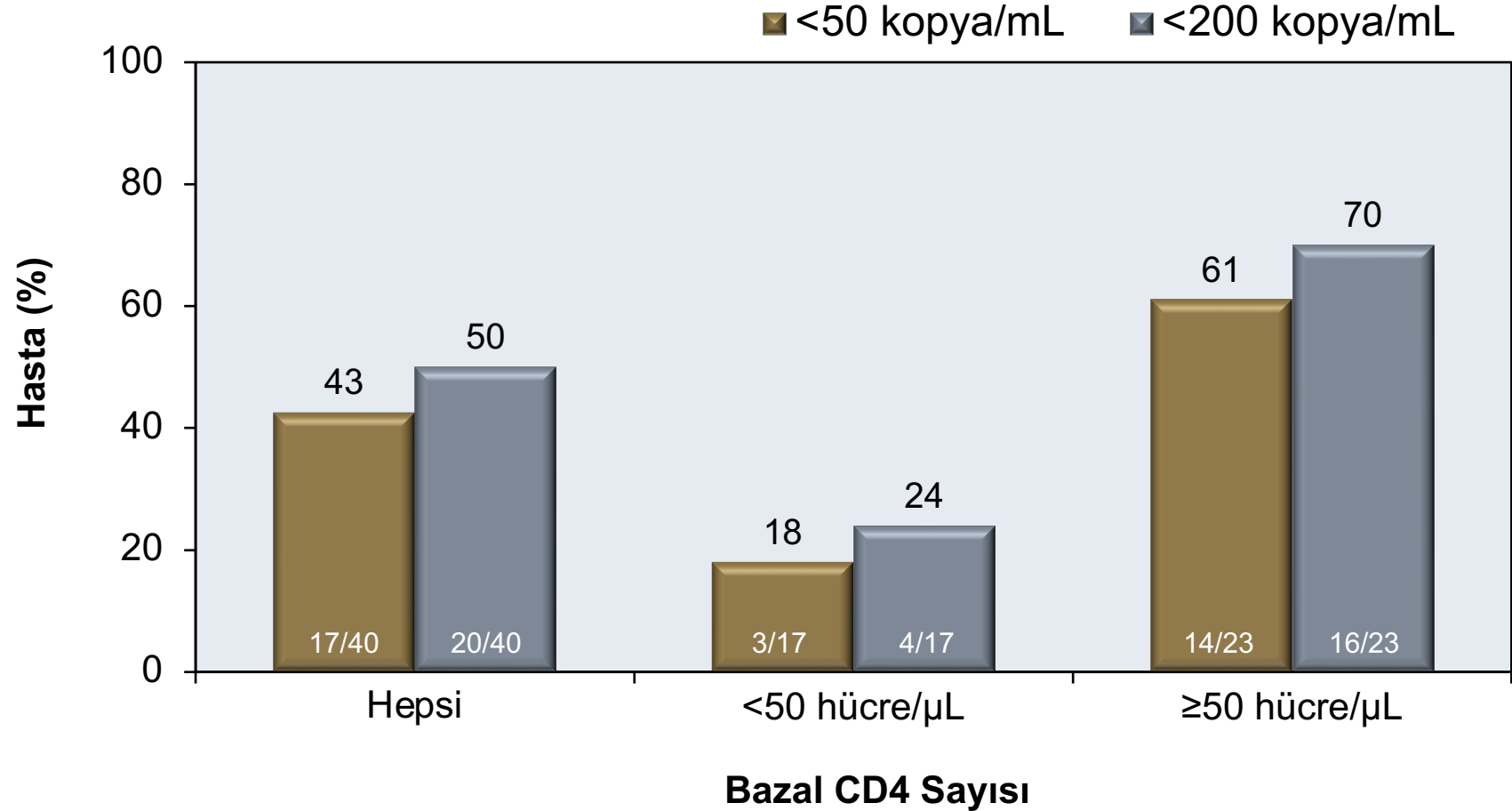


24. Haftada HIV-RNA düzeyindeki azalma

14. Günde OBR eklendi

TMB-301

25. hafta virolojik cevap (Intention-to-Treat Analizi)



Sonuç: İleri evredeki çoğul ilaç dirençli HIV-1 enfeksiyonu olan hastalarda ibalizumab önemli antiviral aktiviteye sahiptir. Virolojik başarısızlık gözlenen hastalarda in vitro azalmış ibalizumab duyarlılığının ortaya çıktığı gözlemlendi.



REHBERLER



Long-Acting Antiretroviral Therapy

Tedavi başarısızlık hikayesi ve direnci olmayan hastalarda herhangi bir ARV rejimiyle 3-6 ay boyunca viral baskılanma sağlandıktan sonra tedavi optimizasyonu için CAB+RPV rejimi kullanılabilir.

of HIV in adults to replace a current, stable ARV regimen in those with sustained (e.g., 3 to 6 months) virologic suppression (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) with no history of treatment failure and no known or suspected

İntravenöz olarak verilen anti-CD4 monoklonal antikoru olan ibalizumab, tedavi deneyimli ve virolojik başarısızlığı olan hastalarda optimize edilmiş ART ile birlikte verilmelidir.

Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

Dual therapies

In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if there is

6 ay boyunca HIV-RNA<50 k/ml olan ve bilinen direnci olmayan HBV'ye karşı immünitesi olan kişilere ikili CAB+RPV önerilir

In clinical trials, these strategies have not been associated with more viro-

Virolojik Başarısızlık

NRTI, NNRTI, PI/b ve INSTI ile 2-3 aktif ajan oluşturulamayan hastalarda, ARV tedaviye ibalizumab eklenebilir

İlginiz için teşekkür ederim