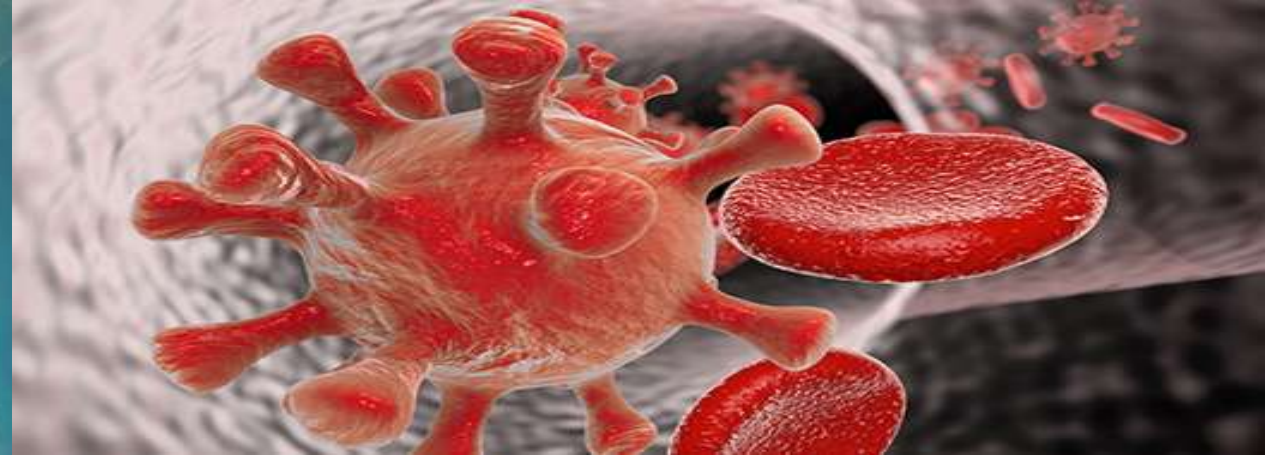


13-16
MART
2023

KLİMİK 2023

GLORIA GOLF
RESORT BELEK
ANTALYA



Uzun Etkili Antiretroviraller

Dr. Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Klimik Kongresi, 14 Mart 2023

HIV Epidemiyolojisi

HIV ile yaşayan kişi sayısı : 38.4 milyon

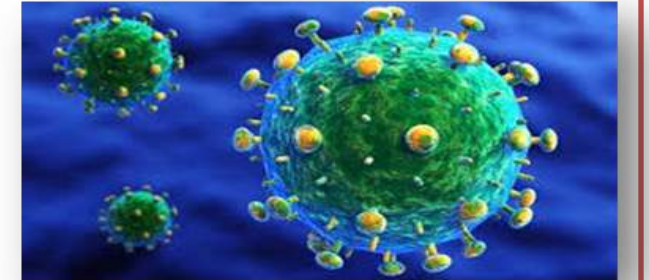
Yeni HIV infeksiyonu: 1.5 milyon /yıl

AIDS ilişkili ölüm: 650 000/yıl

HIV ile yaşayan çocuk sayısı: 1.7 milyon

Yeni HIV infeksiyonu çocuk: 160 000/yıl

AIDS ilişkili ölüm çocuk: 98 000/yıl



Türkiye'de

1985- 15 Kasım 2022:36.630
% 81 Erkek, %18.6 Kadın
En sık 25-34 yaş

Bulaşma

- %30.2 heteroseksüel
- %55.04 bilinmiyor???

Research Pipeline



Past



Present



Future

Başlangıç ART Rejimleri –Kılavuzlar

DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ³	WHO ⁴
<ul style="list-style-type: none">▪ BIC/FTC/TAF▪ DTG/3TC/ABC*▪ DTG + (FTC or 3TC) + (TAF veya TDF)▪ DTG/3TC[†]	<ul style="list-style-type: none">▪ BIC/FTC/TAF▪ DTG + FTC/TAF▪ DTG + FTC/TDF▪ DTG + 3TC/TDF▪ DTG/3TC^{†‡}	<ul style="list-style-type: none">▪ DTG/3TC/ABC* veya DTG + 3TC/ABC▪ BIC/FTC/TAF▪ DTG + FTC/TAF veya (FTC veya 3TC)/TDF▪ RAL QD veya BID + FTC/TAF veya (FTC veya 3TC)/TDF▪ DTG/3TC veya DTG + (FTC veya 3TC)▪ DOR/3TC/TDF veya DOR + FTC/TAF or (FTC or 3TC)/TDF	<ul style="list-style-type: none">▪ DTG + 3TC (veya FTC) + TDF

* HLA-B*5701 negatif olan ve HBV enfeksiyonu olmayan [†]Başlangıç HIV-1 RNA'sı > 500.000 kopya/mL olan, HIV genotipik direnç testi veya HBV koenfeksiyonu/HBV testi sonuçları henüz mevcut olmayan kişiler dışında.

[‡]Temel CD4+ hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan kişiler için muhtemelen uygun değildir.

Tablo 4.1. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimleri

A) Önerilen rejimler†

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda
ABC/3TC/DTG ^{a,b}	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
DTG+3TC ^{a,b}	DTG+3TC 50+2x150 mg Günde 3 tablet	» HIV RNA >500.000 kopya/ml olanlarda ve HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. » Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez. » Al/Ca/Mg içeren antasitler ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/BIC ^c	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + DTG	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DTG 50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TDF/3TC/DOR ^c veya TDF/FTC + DOR ^c	TDF/FTC/DOR 300/200/100 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet + DOR 100 mg Günde 1 tablet	18 yaşından büyüklerde kullanılır, CYP3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlara dikkat	Yok
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + RAL	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet veya RAL 600 mg Günde bir defa 2 tablet	» Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	Yok

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

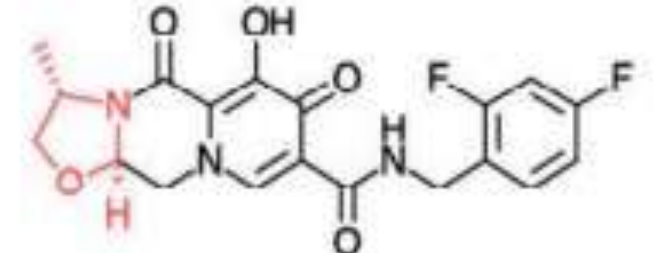
FDA Onayı Olan Antiretroviral İlaçlar

Revers Transkriptaz İnhibitörleri NRTI	Revers Transkriptaz İnhibitörleri NNRTI	İntegraz İnhibitörleri	Proteaz İnhibitörleri	Giriş İnhibitörleri
1987 Zidovudin 1991 Didanozin 1992 Zalsitabin 1994 Stavudin	1996 Nevirapin 1997 Delavirdin 1998 Efavirenz 2008 Etravirin 2011 Rilpivirin 2018 Doravirin	2008 Raltegravir 2011 Elvitegravir/Kobi 2013 Dolutegravir 2018 Biktegravir 2021 Kabotegravir	1995 Sakinavir 1996 Ritonavir (RTV) 1996 İndinavir 1999 Amprenavir 2000 Lopinavir/RTV	Füzyon inhibitörü 2003 Enfuvirtid Koreseptör antagonisti 2007 Maravirok
1995 Lamivudin 1998 Abakavir 2001 Tenofovir DF 2003 Emtrisitabin 2016 TAF/FTC	Uzun etkili İM		2003 Atazanavir/RTV 2003 Fosamprenavir 2005 Tipranavir 2006 Darunavir + RTV 2015 ATV/Cobi 2015 DRV/Cobi	Bağlanma sonrası inhibitörü 2018 İbalizumab İlk uzun etkili İlk İV
				Bağlanma inhibitörü 2020 Fostemsavir

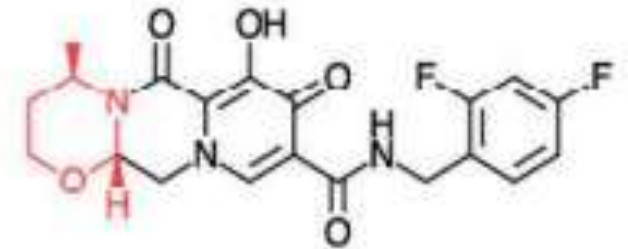
Kabotegravir

- Güçlü integras inhibitörü
- DTG ile yapısal benzerlik
- Yüksek direnç bariyeri
- Güçlü antiviral aktivite
- 30 mg oral CAB, vadi düzeyi (C_{min}) PAIC₉₀'e* göre 25 kat yüksek (166 ng/mL)
- $t_{1/2}$ uzun
 - Oral 41 saat
 - İM injeksiyon 5.6 - 11.5 hafta

Cabotegravir



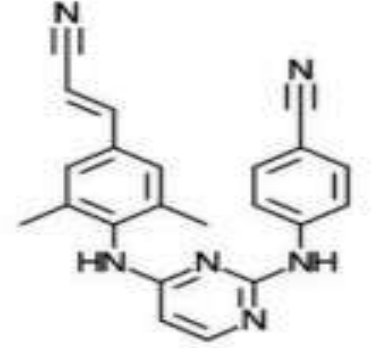
Dolutegravir



Rilpivirin

- Güçlü NNRTI, dirençli bazı suşlara karşı etkili
- 25 mg oral RPV
 - PBMC: EC₅₀ 0.095 ng/mL = PAIC₉₀ 12 ng/mL
 - In-vivo: tedavi yanıtı için sürdürülmesi gereken minimum plazma konsantrasyonu 50 ng/mL
- t_{1/2} uzun
 - Oral 45 - 50 saat
 - İM injeksiyon 13 - 28 hafta

Rilpivirine



Oral ve İM Kabetogravir ve Rilpivirin FK Parametreler

CAB	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}	AUC_T ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$	V (L)	Substrate
Oral CAB 30 mg q24h	8.1 (7.9-8.2) ^a	3 h ^a	146 (143-149) ^a	4.7 (4.6-4.8) ^a	41 h ^a	17 ^{a,b,c}	UGT1A1 (UGT1A9) ^{b,e}
LA CAB 400 mg q4w	4.2 (4.1-4.3) ^a	7 d ^a	2461 (2413-2510) ^a	2.9 (2.9-3.0) ^a	5.6-11.5 w ^a		
LA CAB 600 mg q8w	4.0 ^b	7 d ^a	3764 ^b	1.6 ^b	5.6-11.5 w ^a		
RPV	C_{max} (ng/mL)	T_{max}	AUC_T (ng-h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$t_{1/2}$	V (L)	Substrate
Oral RPV 25 mg q24h	204 ± 76 ^{b,d}	4-5 h ²⁸	2589 ± 869 ^{b,d}	67 ± 30 ^{b,d}	45-50 h ^b	15 ^b	CYP3A (CYP2C19) ^{b,e}
LA RPV 600 mg q4w	116 (113-119) ^a	3-4 d ^a	65 603 (63 756-67 503) ^a	82.2 (79.9-84.6) ^a	13-28 w ^a	132 ^b	
LA RPV 900 mg q8w	133 ^b	3-4 d ^a	127 031 ^b	65.6 ^b	13-28 w ^a		

UE Kabetogravir/Rilpivirin Tedavi ve PrEP Çalışmaları

Trial	Phase	n	Arms	Results
Treatment				
LATTE-2	I Ib	286	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w LAI CAB (600 mg) + LAI RPV (900 mg) q8w CAB (30 mg) + ABC/3TC (600/300 mg) q24h	At Week 96, viral suppression: q4w: 87% (100 of 115 patients) q8w: 94% (108 of 115 patients) oral: 84% (47 of 56 patients)
FLAIR	III	566	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w DTG/ABC/3TC (50/600/300 mg) q24h	At Week 48, viral suppression: LAI: 93.6% (265 of 283 patients) oral: 93.3% (264 of 283 patients)
ATLAS	III	616	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w 2 NRTIs + 1 INSTI, NNRTI or boosted PI or unboosted ATV	At Week 48, viral suppression: LAI: 92.5% (285 of 308 patients) oral: 95.5% (294 of 308 patients)
ATLAS-2M	IIIb	1045	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w LAI CAB (600 mg) + LAI RPV (900 mg) q8w	At Week 48, viral suppression: q4w: 93% (489 of 523 patients) q8w: 94% (492 of 522 patients)
PrEP				
HPTN083 ^a	I Ib/III	4566	LAI CAB (600 mg) q8w TDF/FTC (300/200 mg) q24h	LAI CAB: Incidence rate 0.41% (13 HIV infections) TDF/FTC: Incidence rate 1.22% (39 HIV infections)
HPTN084 ^a	III	3224	LAI CAB (600 mg) q8w TDF/FTC (300/200 mg) q24h	LAI CAB: Incidence rate 0.21% (4 HIV infections) TDF/FTC: Incidence rate 1.79% (34 HIV infections)

UZUN ETKİLİ TEDAVİLER ETKİLİ Mİ?

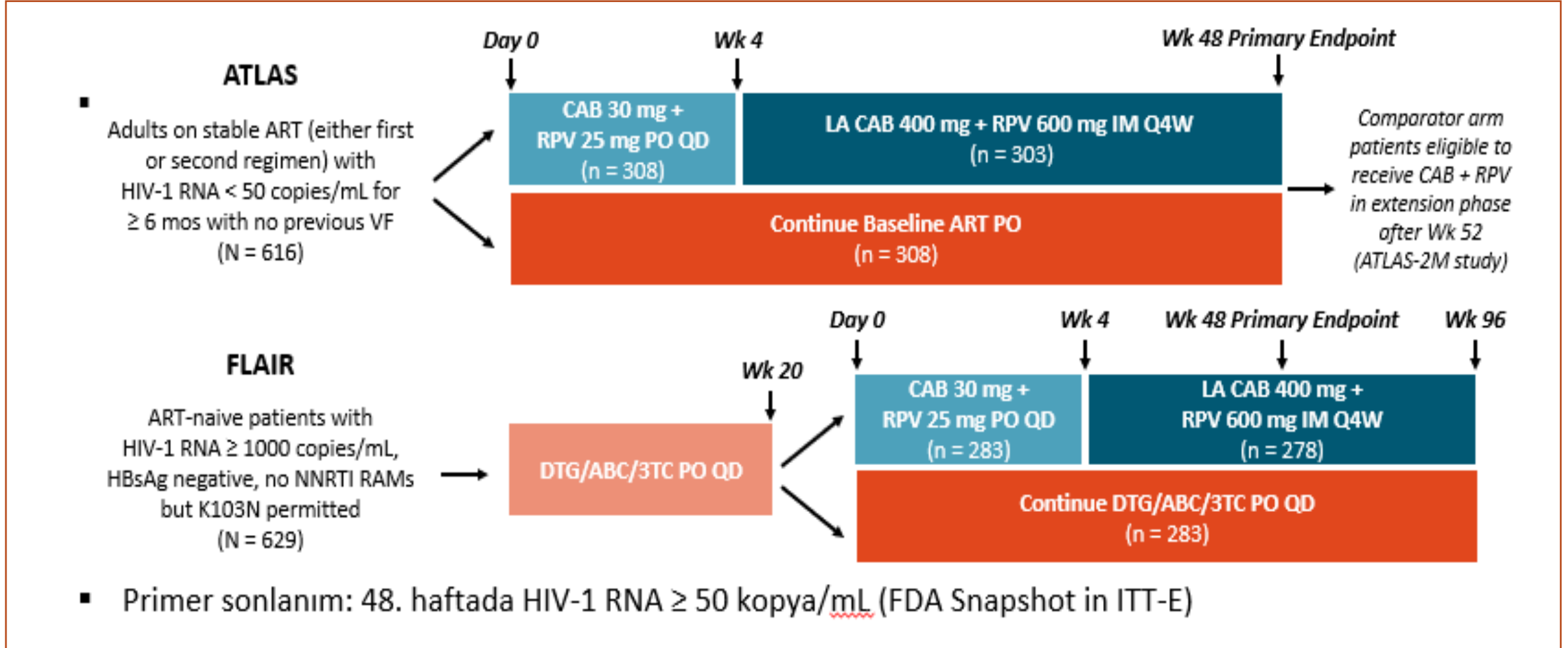
HASTALAR TERCİH EDER Mİ?

YAN ETKİLER?

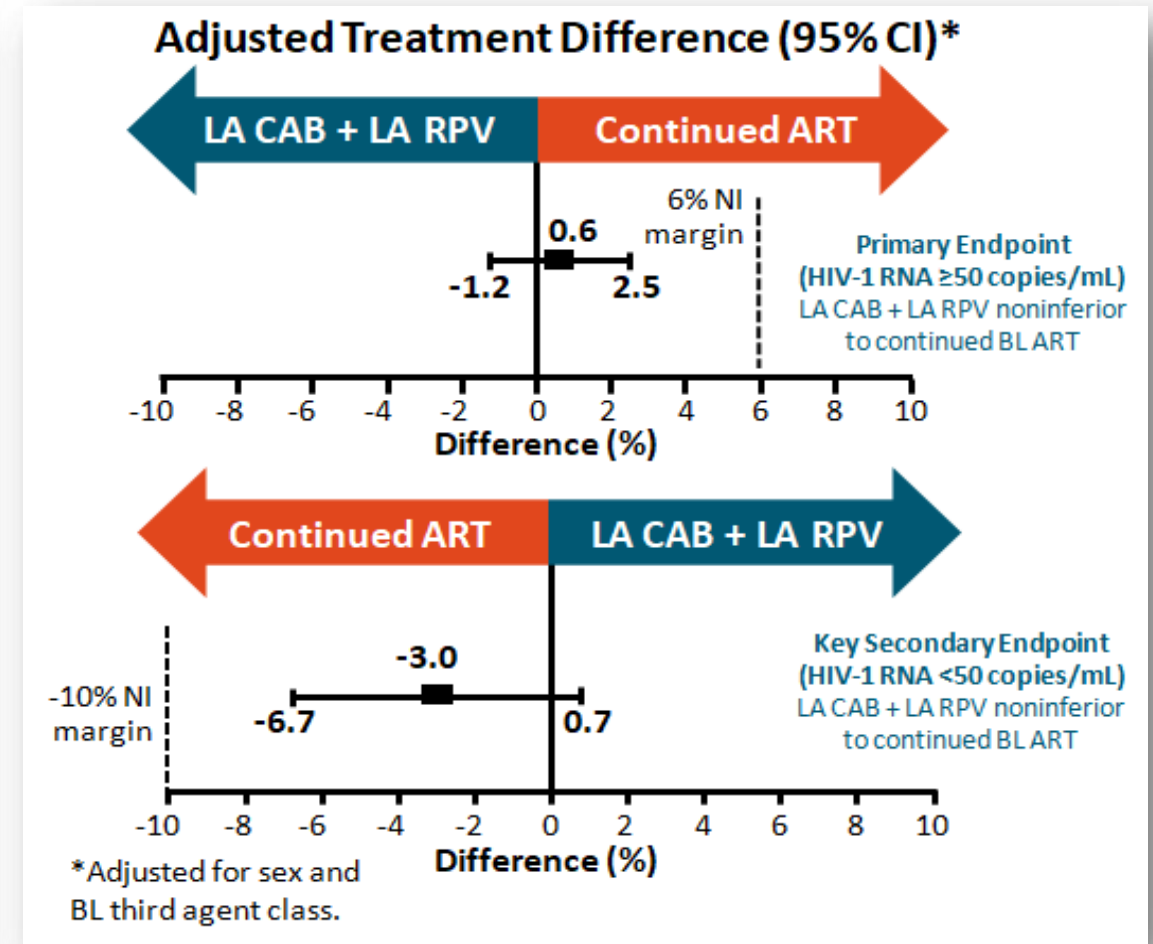
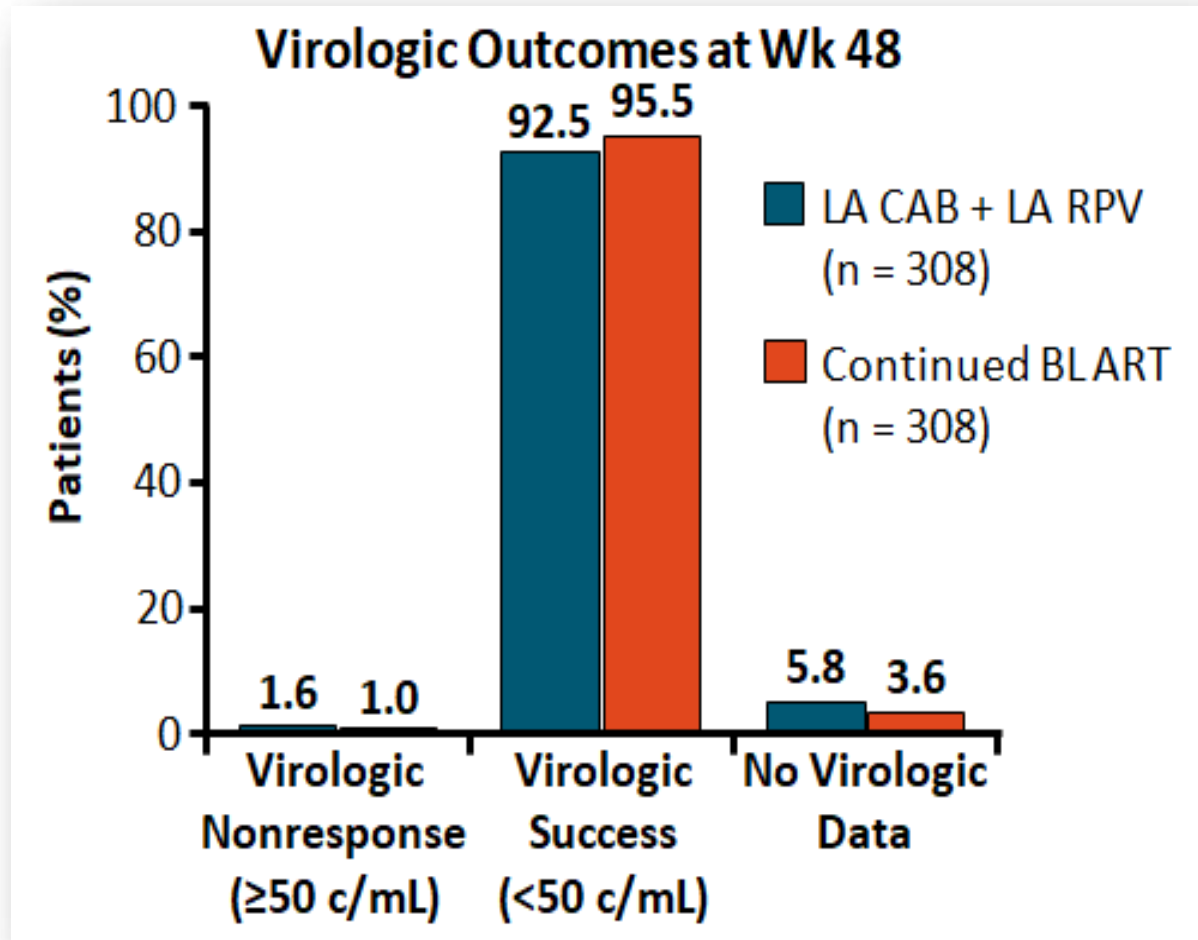
DİRENÇ?

ATLAS ve FLAIR: Uzun Etkili Kabetogravir + Rilpivirin

- Çok merkezli, randomize , açık etiketli, faz III, noninferiyorite çalışmaları



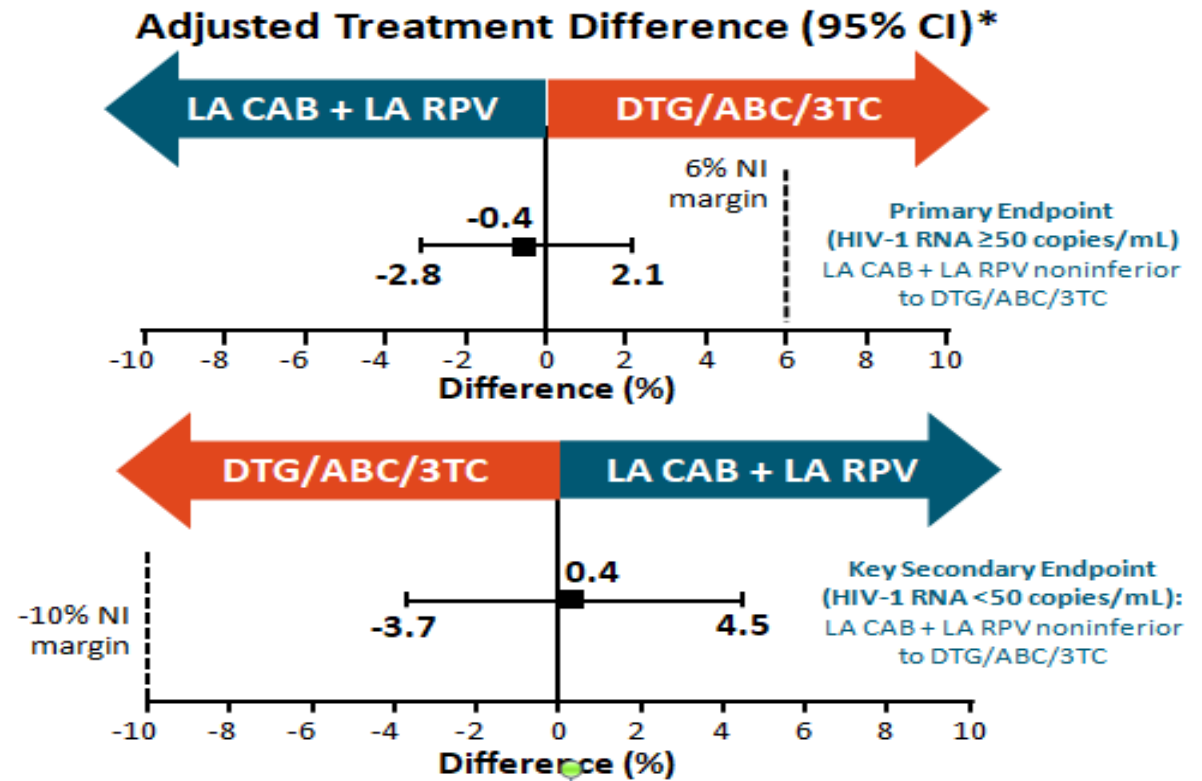
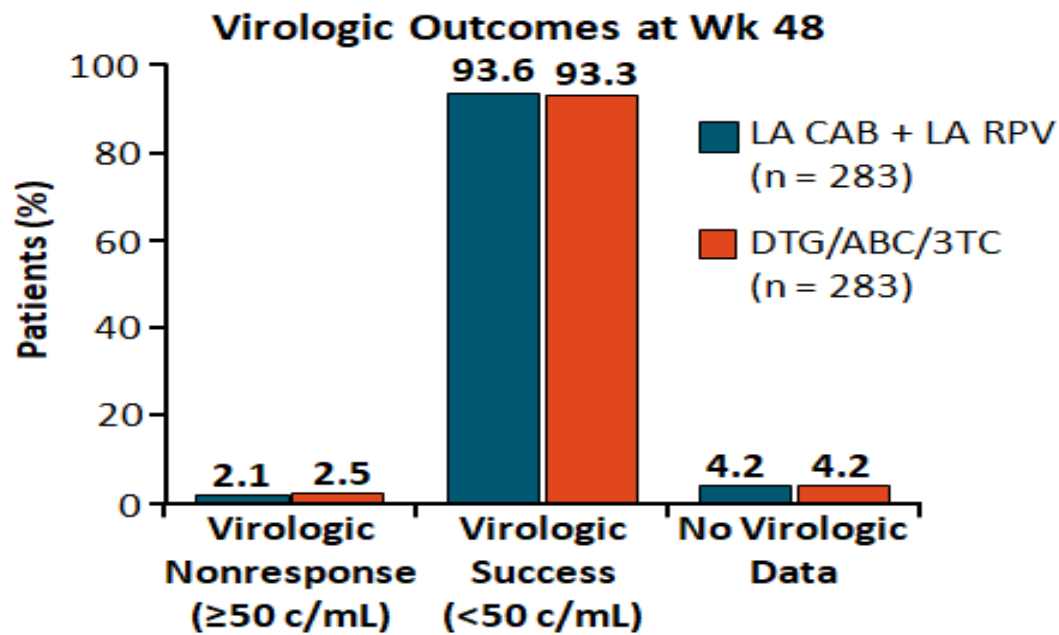
ATLAS: Virolojik Olarak Baskılanmış Erişkinlerde Rutin ART Devam x Uzun Etkili CAB+RPV'e Geçiş



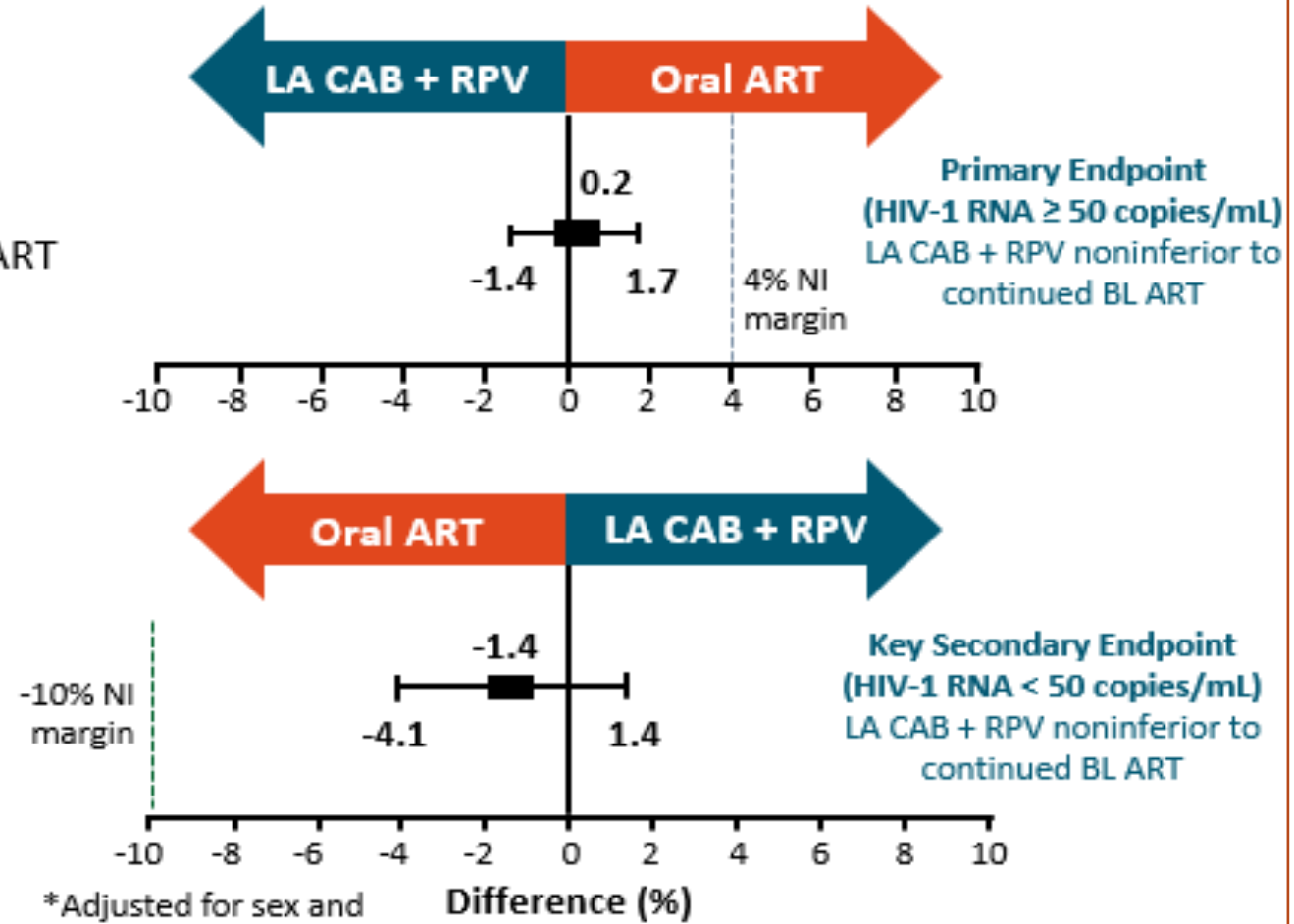
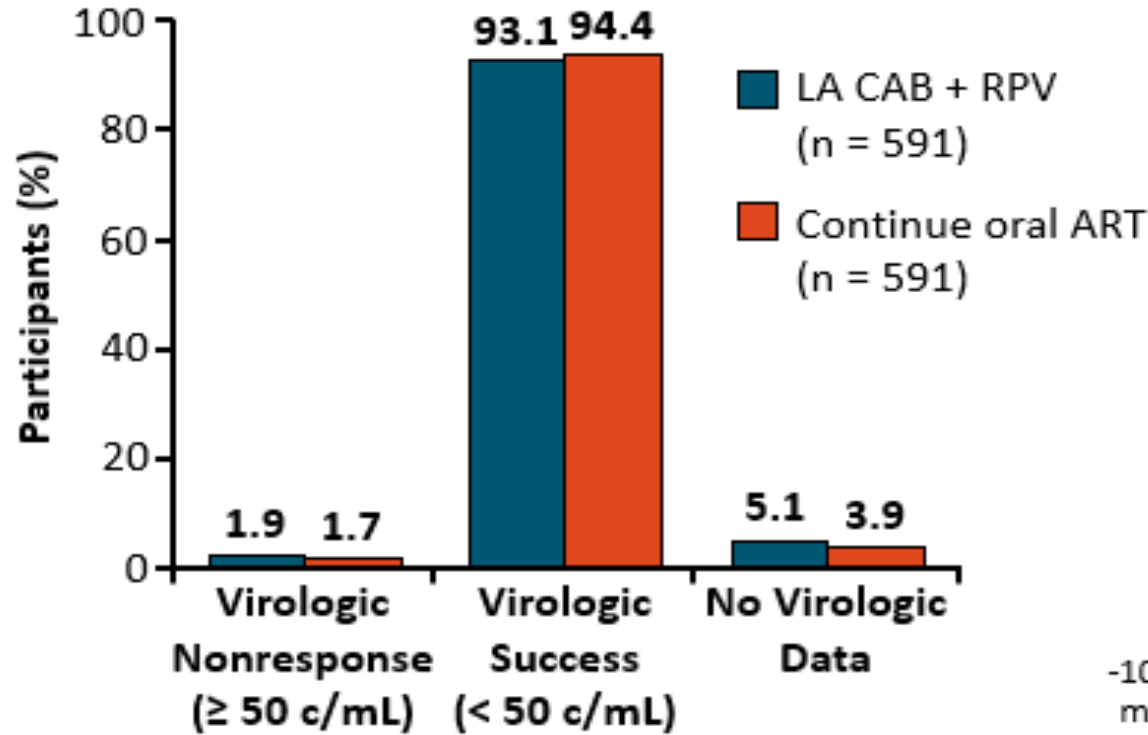
Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection

C. Orkin, K. Arasteh, M. Górgolas Hernández-Mora, V. Pokrovsky, E.T. Overton,

FLAIR: Oral DTG/ABC/3TC'den Sonra Uzun Etkili KAB+RPV



ATLAS ve FLAIR Havuz Analiz : 48. Hafta Etkinlik



ATLAS ve FLAIR: Uzun Etkili CAB+RPV ile Direnç

Study	Sex	Country	HIV-1 Subtype	Wk of Failure	NNRTI RAMs		INSTI RAMs*	
					Baseline	Failure	Baseline	Failure
ATLAS ¹	F	Russia	A/A1	8	E138E/A	E138A	L74I	L74I
	F	France	AG	12	V108V/I, E138K	V108I, E138K	None	None
	M	Russia	A/A1	20	None	E138E/K	L74I	L74I, N155H
FLAIR ²	F	Russia	A1	20	None	E138E/A/K/T	L74I	L74I, Q148R
	M	Russia	A1	28	None	K101E	L74I	L74I, G140R
	F	Russia	A1	48	None	E138K	L74I	L74I, Q148R

*L74I not considered an INSTI RAM by IAS-USA guidance; not expected to affect CAB sensitivity.

- Flair'de 483 hastanın 101'inde başlangıçta L74I vardı, n = 64'ü Rusya'dan, n = 60 HIV subtipA
 - Bu polimorfizmin varlığı 48. haftada HIV-1 RNA <50 k/ml olmasını engellemedi
- Atlas, Flair, Atlas 2M, doğrulanmış virolojik başarısızlık %1

ATLAS and FLAIR: Hasta Tercihi

Study	Population	Preferred Regimen,* % (n/N)	
		Long-Acting IM	Daily PO
ATLAS ^{1,2}	▪ ITT-E	86 (266/308)	2 (7/308)
	▪ Responding participants	97 (266/273)	--
FLAIR ^{3,4}	▪ ITT-E	91 (257/283)	1 (2/283)
	▪ Responding participants	99 (257/259)	--

1. Swindells. CROI 2019. Abstr 139. 2. Swindells. NEJM. 2020;382:1112. 3. Orkin. CROI 2019. Abstr 140LB. 4. Orkin. NEJM. 2020;382:1124.

Uzun Etkili Kabetogravir + Rilpivirin : Yan Etkiler

- İnjesiyon bölgesinde ağrı, nodül
 - Ortalama 3 gün
 - Bu nedenle tedaviyi bırakma %2-3
- Nazofarenjit, ÜSYE, baş ağrısı, sırt ağrısı, artralji, ishal, pireksi ($\geq\%10$)
- Yorgunluk ($\geq\%3$)
- Kas iskelet ağrısı, bulantı, uyku bozukluğu, depresyon, döküntü
- Evre 3 AO: %12-13; ilaç ilişkili %2
- Tedaviyi bırakma: %3-4, ilaç ilişkili %1-2
- Akut pankreatit, CK artışı, sellülit, hepatotoksisite, kilo artışı



21 Ocak 2021'de, Uzun Etkili KAB+ RPV, FDA Tarafından Onaylandı

- FDA endikasyonu :
 - Stabil bir ART rejimi ile virolojik olarak baskılanan yetişkinlerde tam bir rejim olarak
 - KAB ve RPV'e bilinen ya da şüphe edilen direnç veya tedavi başarısızlığı öyküsü olmayan hastalarda
- Tolerabiliteyi sağlamak için başlangıçta yaklaşık 1 ay oral rejim
- Başlangıç oral tedavinin son gününde
 - KAB 600 mg + RPV 900 mg gluteal enjektabl başlanır ve ayda 1 enjeksiyonlar ile devam edilir

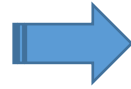
DHHS Açıklaması: Uzun Etkili CAB +RPV

- Oral ART ile en az 3 aydır viral baskılanmanın dökümanente edildiği hastalarda KAB ve RPV İM enjeksiyonlar optimizasyon stratejisi olarak kullanılabilir) **(A1)**,
 - Herhangi bir ilaca direnç olmamalıdır
 - Daha önce virolojik başarısızlık olmamalıdır
 - Aktif HBV enfeksiyonu olmamalıdır (oral HBV tedavisi alanlar dışında)
 - Gebelik ve gebelik planı olmamalıdır
 - Oral ya da İM KAB veya RPV ile belirgin ilaç ilaç etkileşimi olan tedavi alanlar kullanmalıdır

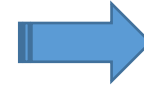
Kabotegravir + Rilpivirin

FDA onayı alan ilk uzun etkili ART rejimi

ART ile 3-6 ay
virolojik baskılanma
sağlandıktan sonra



Oral CAB 30 mg/g
Oral RPV 25 mg/g
1 ay giriş tedavisi



UE kabotegravir 400 mg/a
UE rilpivirin 600 mg/a
İM



4 HAFTADA 1 YERİNE 8 HAFTADA 1 OLSA?



Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study

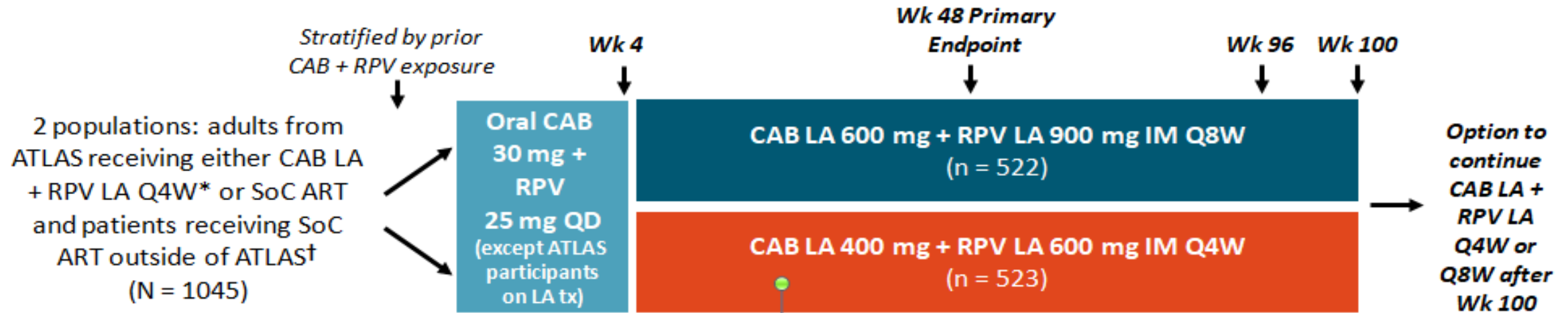
Edgar T Overton, Gary Richmond, Giuliano Rizzardini, Hans Jaeger, Catherine Orrell, Firaya Naqimova, Fritz Bredeek, Miquel Garcia Del Toro,

THE LANCET



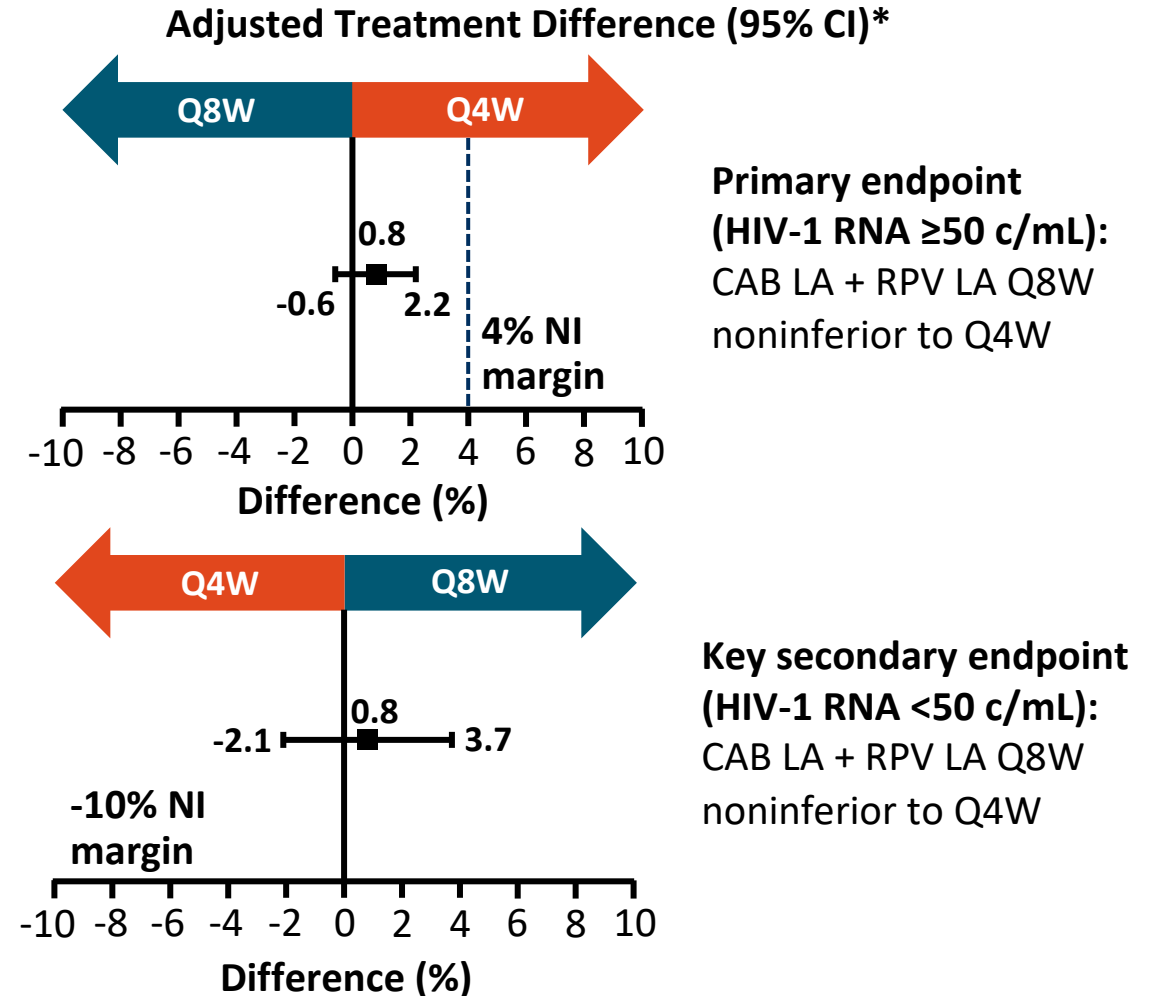
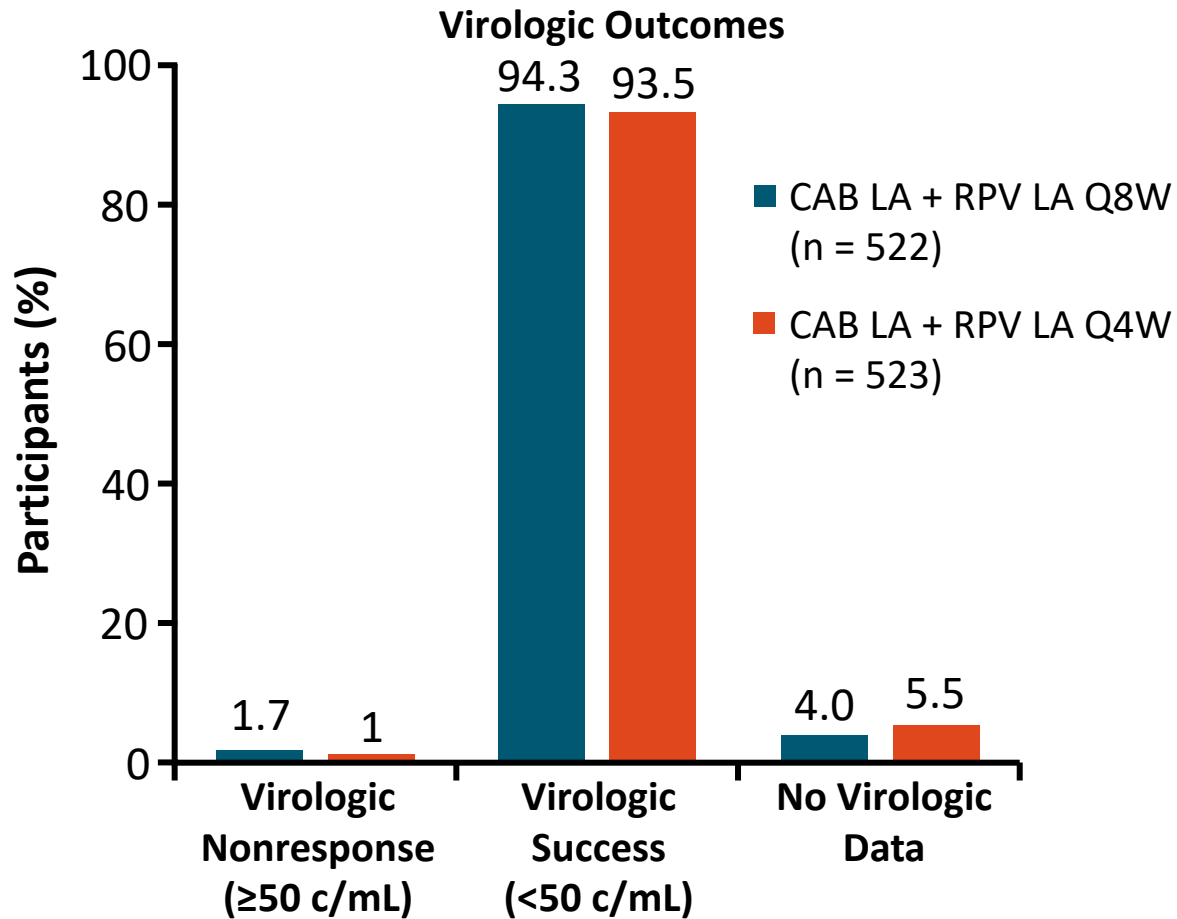
ATLAS-2M: Kabotegravir + Rilpivirine IM 8 Hafta vs 4 Hafta

- Çok merkezli, randomize, açık etiketli, faz III, noninferiorite çalışması



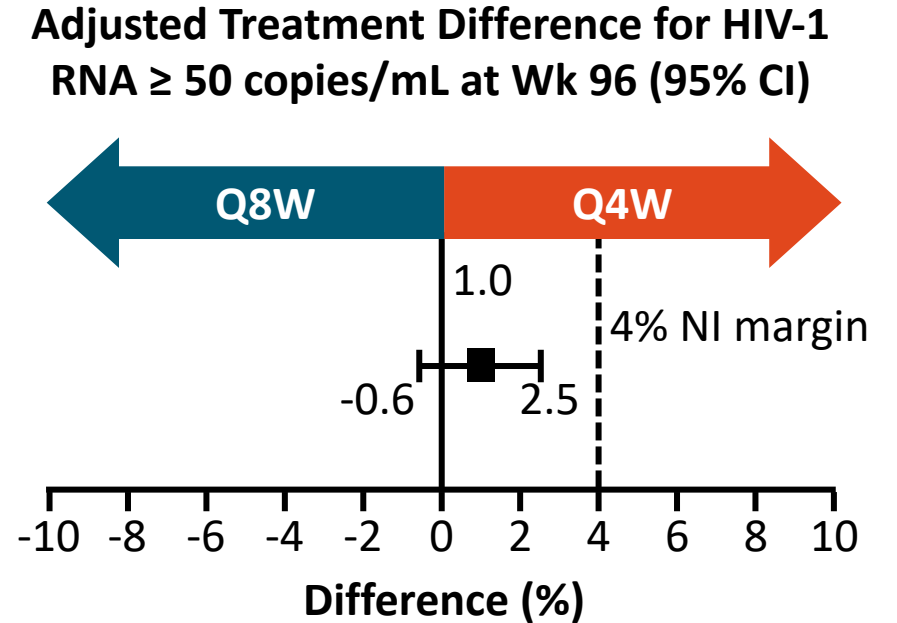
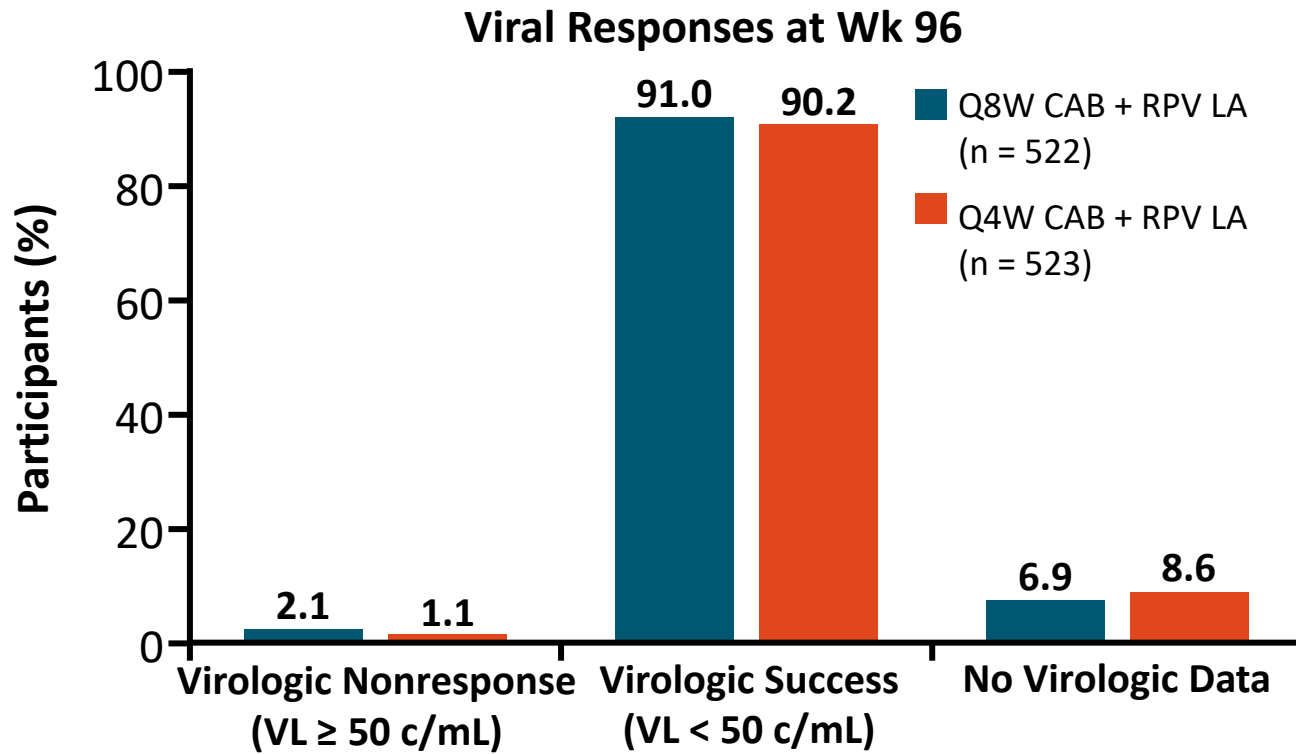
- Birincil sonlanım : 48. haftada HIV-1 RNA ≥ 50 k/mL (FDA snapshot in ITT-E)
- İkincil sonlanım: 48. haftada HIV-1 RNA < 50 k/mL (FDA snapshot in ITT-E), güvenlik, tolerabilite, direnç, tedavi tercihi

ATLAS-2M: 48. Haftada Virolojik Sonuçlar



*Based on Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for prior CAB + RPV exposure.

ATLAS-2M: 96. Hafta Viral Baskılanma ve Direnç Sonuçları



ATLAS-2M: 96. Hafta Güvenlik ve Tolerabilite

- 48 ve 96. haftalarda , 4 ve 8 Hafta'da 1 tedavi YE profilleri benzer

AE, n (%)	Q8W (n = 522)	Δ from Wk 48	Q4W (n = 523)	Δ from Wk 48
Any AE	488 (93)	+15	499 (95)	+17
Drug-related AE	415 (80)	+15	413 (79)	+14
▪ Excluding ISRs	122 (23)	+13	146 (28)	+21
Any grade ≥ 3	57 (11)	+4	65 (12)	+16
▪ Drug-related (not ISRs)	8 (2)	+6	10 (2)	+5
AE leading to withdrawal	18 (3)	+6	19 (4)	+6
▪ Drug-related (not ISRs)	8 (2)	+3	12 (2)	+4
Any serious AE	33 (6)	+6	28 (5)	+9
▪ Drug-related (not ISRs)	3 (< 1)	+1	3 (< 1)	+2

ISRs	Q8W (n = 522)	Q4W (n = 523)
Number of injections, n	12,832	23,855
▪ ISR events, n	3400	4157
▪ Injection site pain, n (%)	2662 (21)	3295 (14)
▪ Injection site nodule, n (%)	188 (1)	297 (1)
▪ Injection site discomfort, n (%)	134 (1)	148 (<1)
Grade 3 ISRs, n	54	50
Median duration, days (IQR)	3 (2-5)	3 (2-5)
Withdrawals related to injections, n (%)	7 (1)	11 (2)
Participants with ISR at each visit, n (%)		
▪ Wk 48	115/493 (23)	100/488 (20)
▪ Wk 96	74/473 (16)	54/468 (12)

ATLAS-2M: Virolojik başarısızlık , YE, Hasta Tercihleri

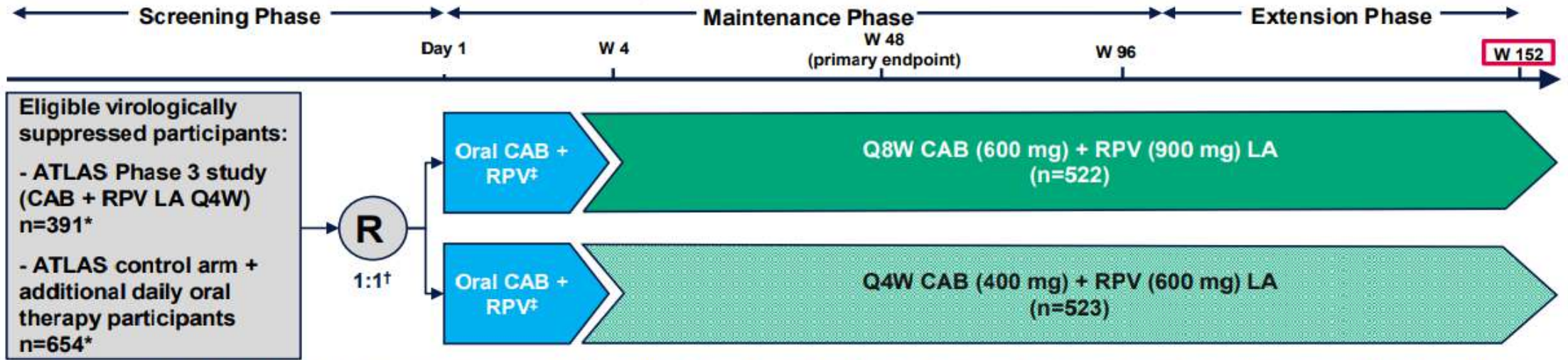
Outcome	CAB LA + RPV LA Q8W (n = 522)	CAB LA + RPV LA Q4W (n = 523)
CVF, n (%)	8 (1.5)	2 (0.4)
CVF with RPV RAMs,* n/N	6/8	1/2
Treatment- emergent RPV RAMs	K101E, E138E/K, E138A, Y188L	K101E, M230L
CVF with INSTI RAMs,* n/N	5/8	2/2
Treatment- emergent INSTI RAMs	Q148R, N155H [†]	E138E/K, Q148R, N155N/H

*Post hoc BL PBMC HIV-1 DNA testing. [†]Or a mixture.

- İyi tolere edildi
 - İnjektion bölgesi YE'lerinin % 98'i grade 1/2; ortalama süre 3 gün idi
- Hastalar KAB + RPV UE'yi oral tedaviye tercih ettiler
- Önceden KAB+ RPV alan hastalar 8 haftada 1 tedaviyi tercih etti

ATLAS-2M 152. Hafta Viral Baskılanma Sonuçları

- Çok merkezli, randomize , açık etiketli, faz IIIb, paralel grup, noninferiyorite çalışması



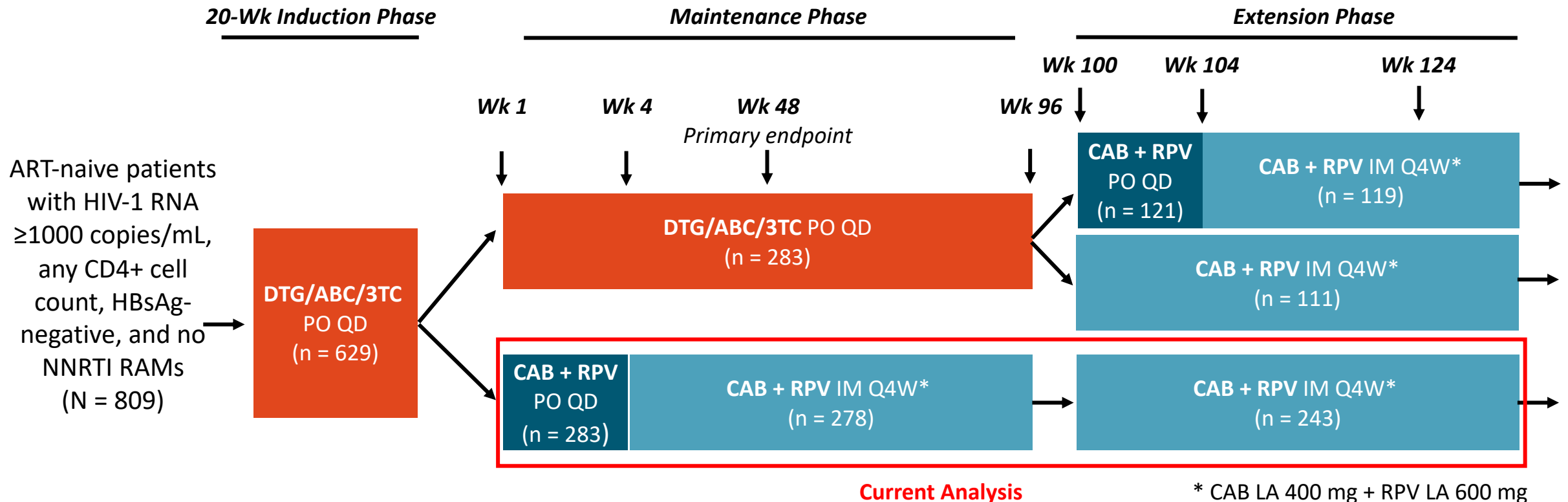
*ITT-E population. †Randomization was stratified by prior exposure to CAB + RPV (0 weeks, 1–24 weeks, >24 weeks). ‡Excluding participants with prior CAB + RPV exposure in ATLAS (n=391). For further study design details, please see Overton ET, et al. *Lancet*. 2020;396(10267):1994–2005. CAB, cabotegravir; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; R, randomized; RPV, rilpivirine; W, week.

- 152. hf. <50 k/ml (ITT), viral baskılanma oranları:
 - 8 haftada bir tedavi alanlarda : **%87**
 - 4 haftada bir tedavi alanlarda : **%86**

ORAL GİRİŞ TEDAVİSİ YAPMASAK?

FLAIR: 124. Hafta (Oral Giriş Tedavisi - Doğrudan İnjektion)

- Çok merkezli randomize, açık etiketli faz III, noninferiyorite çalışması



FLAIR, Açık Etiketli Faz, 124. Hafta Sonuçları

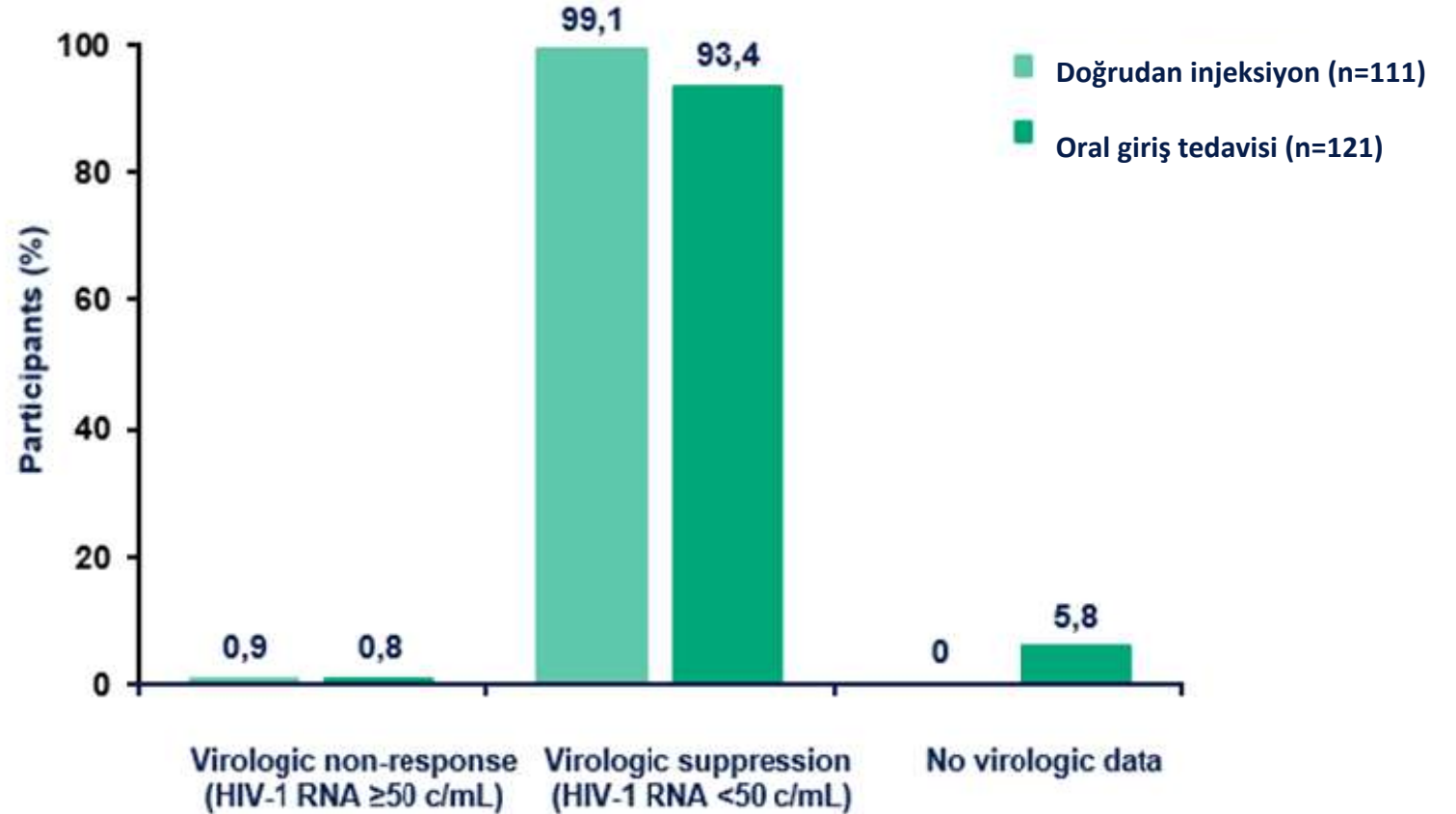
100. Haftada DTG/ABC/3TC kolu → LA CAB+RPV 'e değiştirilir iken «Oral giriş tedavisi» veya «doğrudan injeksiyon» ile devam ediliyor

FK olarak oral "giriş tedavisi" yapılan ve yapılmayanlar arasında anlamlı bir fark yok

Etkinlik her iki kolda yüksek

Doğrudan injeksiyon: 1 olguda doğrulanmış VB (%0.4)

124. hafta virolojik yanıt (snapshot)



Kabotegravir + Rilpivirin

FDA onayı alan ilk uzun etkili ART rejimi

FDA

Ocak 2021

- Ayda bir injeksiyon

Şubat 2022

- 2-ayda bir injeksiyon

Mart 2022 güncelleme

- Oral "giriş tedavisi" isteğe bağlı



Uzun Etkili Kabotegravir + Rilpivirin

Virolojik baskılanma sağlanmış olan bireylerde

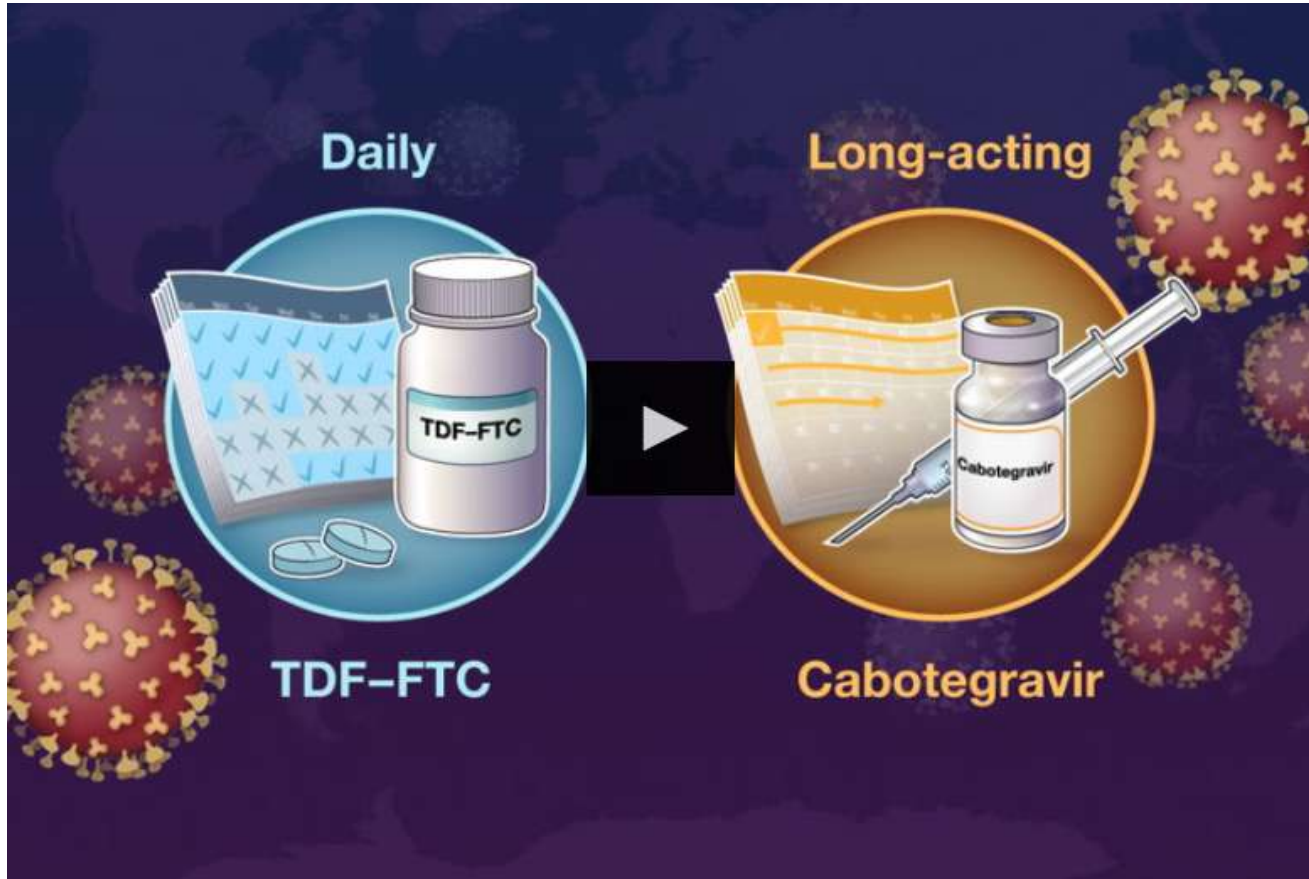
EACS Ekim 2022	DHHS Şubat 2022
LA CAB + RPV	LA CAB + RPV
2 ayda bir	Ayda bir 2 ayda bir

4 haftada 1: 400 mg CAB + 600 mg RPV
8 haftada 1: 600 mg CAB + 900 mg RPV

±7 gün
Pencere dönemi



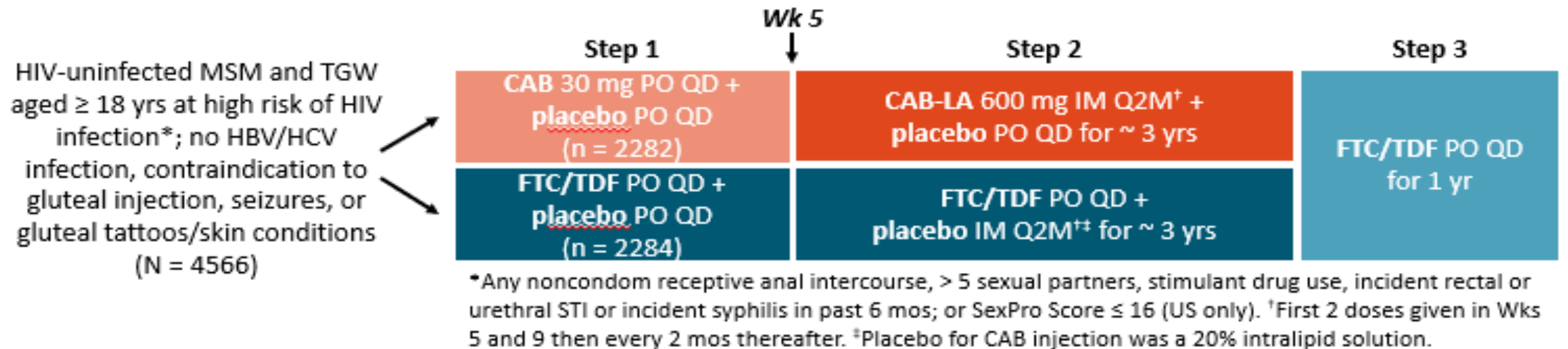
UE CAB: Vocabria
UE RPV: Rekombys



HPTN 083: PrEP için Enjektabl Kabotegravir



- Uluslararası, randomize, çift kör, faz IIb/III çalışma
 - HIV infeksiyonlarının önlenmesinde, uzun etkili kabotegravir ile PrEP, günlük oral FTC/TDF'den belirgin olarak üstün [1]

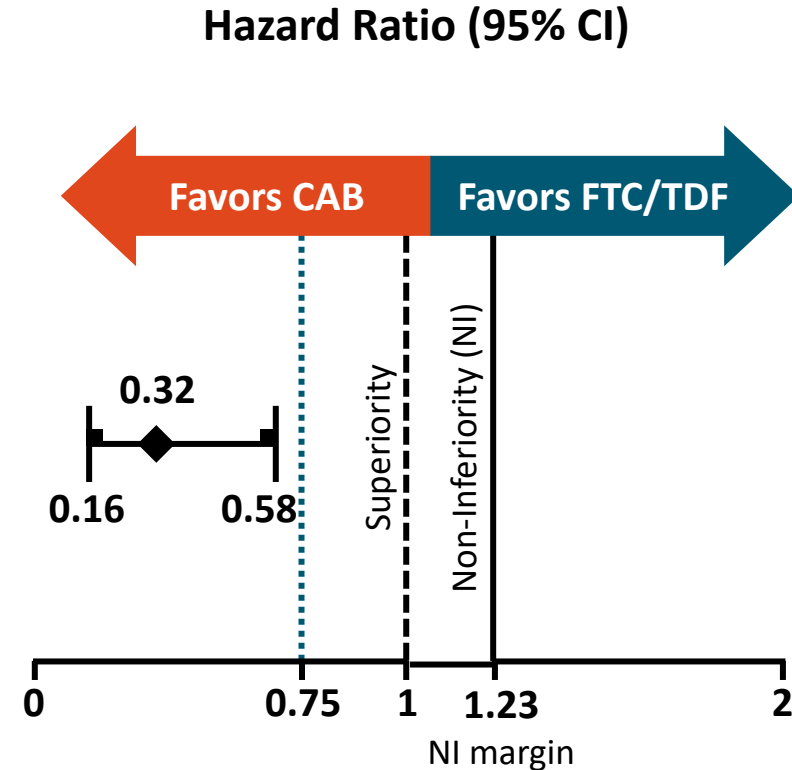
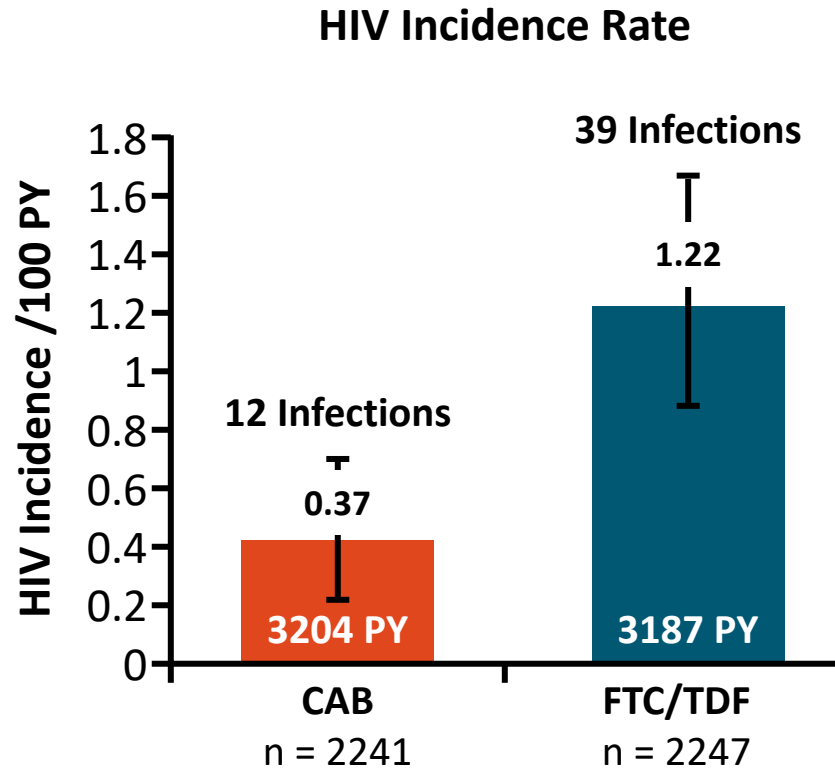


- Yeni HIV infeksiyonlarının birincil sonlanım analizi: **58 başlangıç ve yeni infeksiyon (16'sı KAB-UE kolunda, 12'si yeni; 42'si FTC/TDF kolunda, 39 yeni)**

- Uyum ve direnci değerlendirmek için ,HIV testleri, genotipleme, farmakolojik değerlendirmeler yapıldı^[2]

1. Landovitz. AIDS 2020. Abstr OAXLB0101. 2. Landovitz. AIDS 2020. Abstr OAXLB0101. 3. Marzinke. CROI 2021. Abstr 153. 4. NCT02720094.

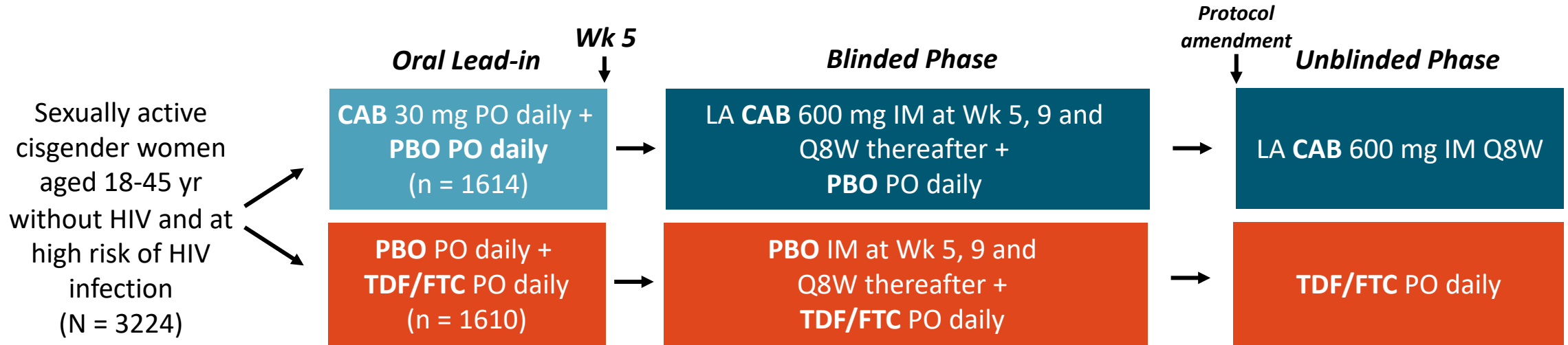
HPTN 083: Yeni HIV İnfeksiyonları, KAB-UE vs FTC/TDF



HPTN 084 Güncelleme



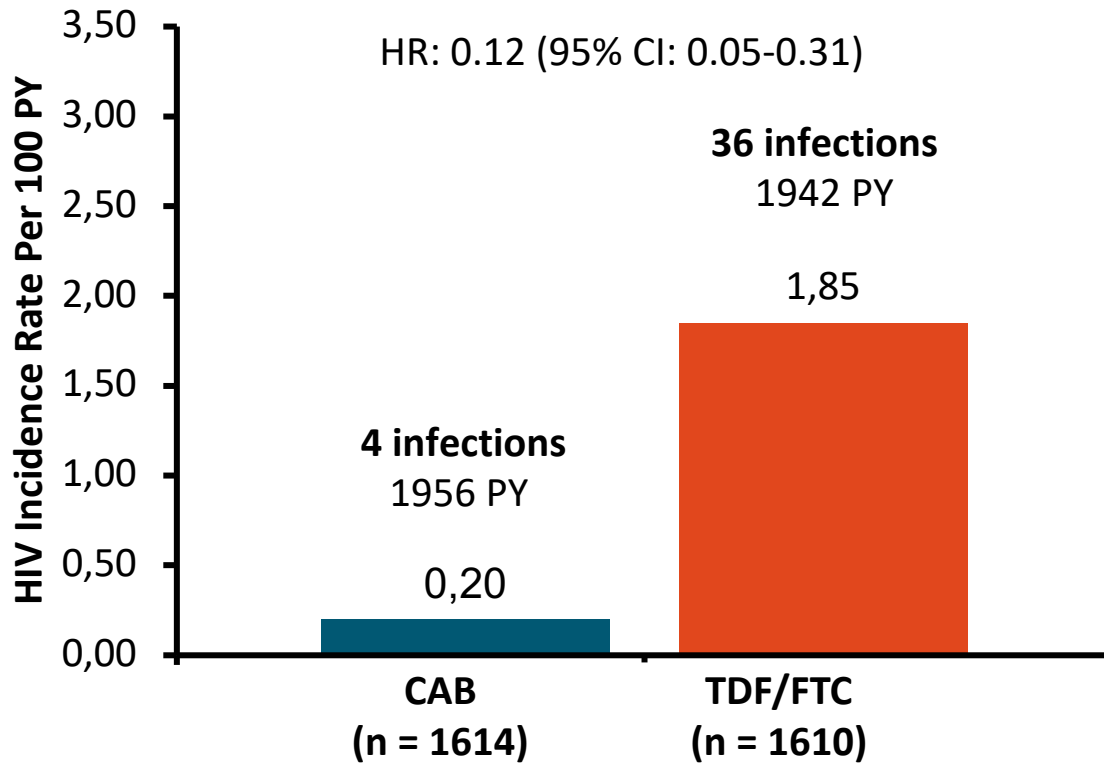
- Uluslararası, randomize, çift-kör, faz III çalışma I^{1,2}



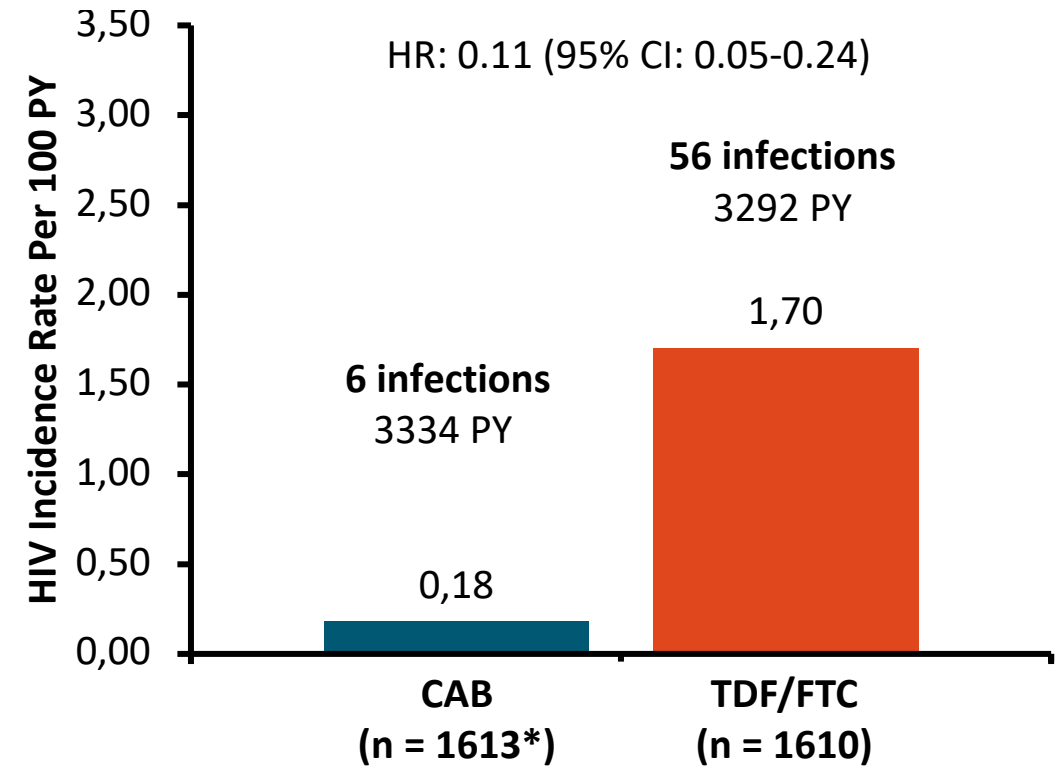
- Primer sonlanım (kör faz): HIV enfeksiyonu (ITT), grade ≥ 2 AO¹
- Güncel analiz: 12 aylık açık etiketli (unblinding) fazı izleyen HIV enfeksiyonları (5/11/2020 - /5/11/2021, 31/12/2021'e kadar); grade ≥ 2 AO, 12 aylık açık fazda, IBR, gebelik insidansı/sonuçları; kör-açık faz toplam HIV insidansı²

HPTN 084 Güncelleme: HIV insidansı

**Primary Blinded Period
Through Nov 2020¹**



**Combined Blinded and Unblinded Period
Through Dec 2021²**



*Excludes 1 baseline infection from the blinded period.

1. Delany-Moretlwe. Lancet. 2022;399:1779.

2. 2. Delany-Moretlwe. AIDS 2022. Abstr OALBX0107..

HPTN 084 Güncelleme: Güvenlik verileri

- Grade ≥ 2 AO'ların %80'i ilaçla ilişkili değil

Grade ≥ 2 AE Reported in $\geq 5\%$ of Patients, n (%)	Total (n = 2865)	CAB (n = 1440)	TDF/FTC (n = 1425)
Any	2391 (83)	1194 (83)	1197 (84)
CrCl decreased	1146 (40)	562 (39)	584 (41)
Chlamydia infection	453 (16)	225 (16)	228 (16)
GI disorders	385 (13)	211 (15)	174 (12)
Creatinine increased	338 (12)	168 (12)	170 (12)
Urinary tract infection	258 (9)	140 (10)	118 (8)
Gonorrhoea	213 (7)	115 (8)	98 (7)
URTI	184 (6)	89 (6)	95 (7)
Trichomoniasis	165 (6)	94 (7)	71 (5)
Headache	164 (6)	91 (6)	73 (5)
Vulvovaginal candidiasis	157 (5)	78 (5)	79 (6)
Back pain	154 (5)	75 (5)	79 (6)
Blood glucose decreased	140 (5)	71 (5)	69 (5)
Abnormal uterine bleeding	123 (4)	59 (4)	64 (4)

- Kadınlarda UE CAB, TDF/FTC'den üstün**

- UE IM CAB ile İBR oranı düşük

Total (n = 2865)	CAB (n = 1440)	TDF/FTC (n = 1425)
48 (2)	26 (2)	22 (2)
2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0)
--	32 (2)	--

- Konjenital anomali saptanmadı

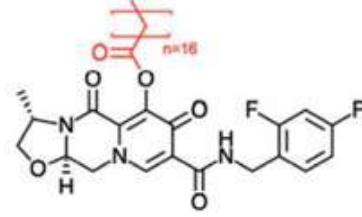
Cumulative Pregnancy Outcomes, n	Total (n = 132)	CAB (n = 63)	TDF/FTC (n = 69)
Ongoing	57	23	34
Known pregnancy outcomes*			
▪ Live births	61	31	30
▪ Pregnancy loss			
— ≥ 37 wk	0	0	0
— 20-36 wk	3	1	2
— < 20 wk [†]	13	9	4
Congenital anomalies	0	0	0

Kabotegravir ve Rilpivirin: Geliştirilmekte olan ön-ilaç formları

Kabotegravir :ön-ilaçlar

Stearik asid ile esterifikasyon

Uzun etki-yavaş salınım (LASER)



Poloksamer nanoformulasyon ile kaplama

- Lipofilik, hidrofobik özellik
- Hücreye giriş ve kalma ↑
- İnjesiyon ilişkili reaksiyon ↓

FK profili: 1-yıl → "kimyasal aşı"

Rilpivirin : ön-ilaçlar

N-açiloksialkil

Yavaş salınım, uzun $t_{1/2}$

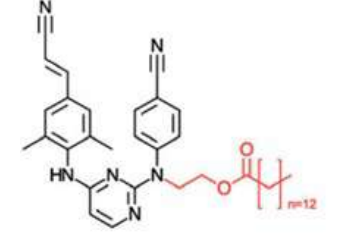
25 hf süreyle plazma düzeyi >PAIC90

Sekonder olarak dokuda depolanma

NCT05112939

Rilpivirine, **SC**, uzun salınımlı

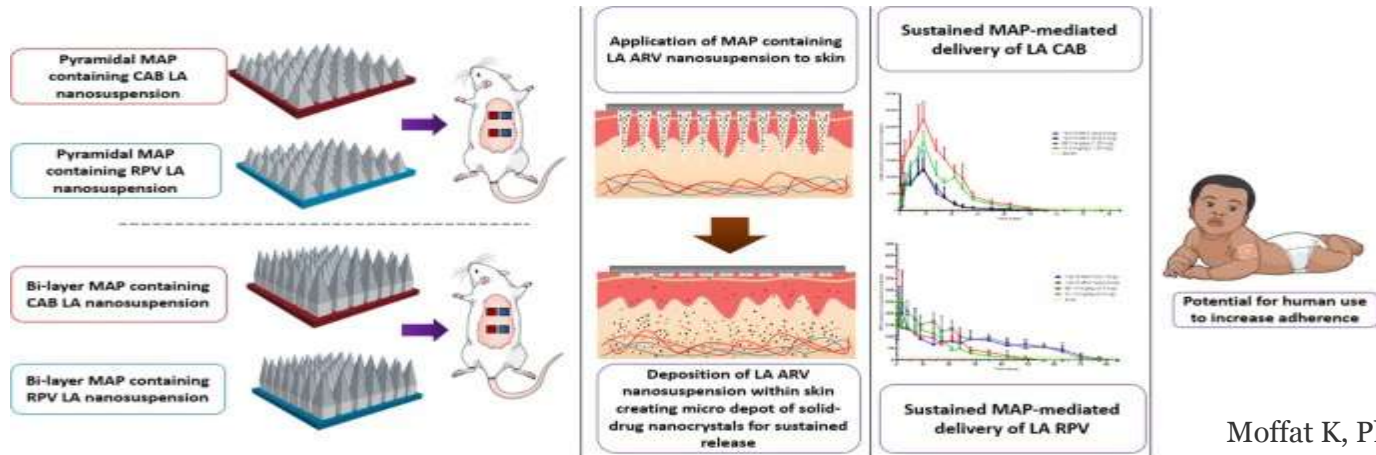
Sağlıklı bireylerde
FK çalışma



PAIC90:
protein-adjusted
90% inhibitory concentration

Kabetogravir + Rilpivirin: Diğer çalışmalar

- İnfüzyon merkezleri (ABD, Sponsor desteği ile)
- ACTG: LATITUDE çalışması, oral ART'ye uyum problemi olan bireyler
- İnjektion yeri: vastus lateralis, FK çalışması (CAB/RPV)
- UE CAB: Abdominal SC-injektion
- UE CAB + VRC07-523LS (gNAk): Faz II
 - Standart ART kesilerek araştırma rejimi ile intermittan tedavi (46 hf)
- CAB + RPV Mikro dizi yama (MAP)...



Uzun Etkili Zorluklar

Tedavi

- İnjektasyon: Deneyimli personel
- $t_{1/2}$: Bireyler arası farklar, TDM
- Gebelik
- Uyum
- Maliyet
- HBV koinfeksiyonu, Tüberküloz
- NNRTI içeren ART rejimi, virolojik başarısızlık öyküsü

Temas öncesi profilaksi

- Bireyler arasında düzey farklılıkları
- Vücut kompartmanları arasında düzey farkı
- "Breakthrough" infeksiyon
- Viral yükü hızlı baskılandığından HIV infeksiyonu tanısında gecikme
- Direnç (başlangıçta HIV+)
- LEVİ sendromu

FK kuyruk (tail)

Uzun Etkili Tedaviyi Desteklemek

- Uzun etkili tedaviyi isteyen hastalar iki grup

Uyumlu

Uyumsuz

LATITUDE (ACTG A5359)¹

Uzun Etkili ART Önündeki Engelleri İzleme ve Aşma Stratejileri

- İnjektion Klinikleri
- Eczanelerde injektion
- Köprü tedaviler «bridges» için evde sürekli oral CAB/RPV tedariki

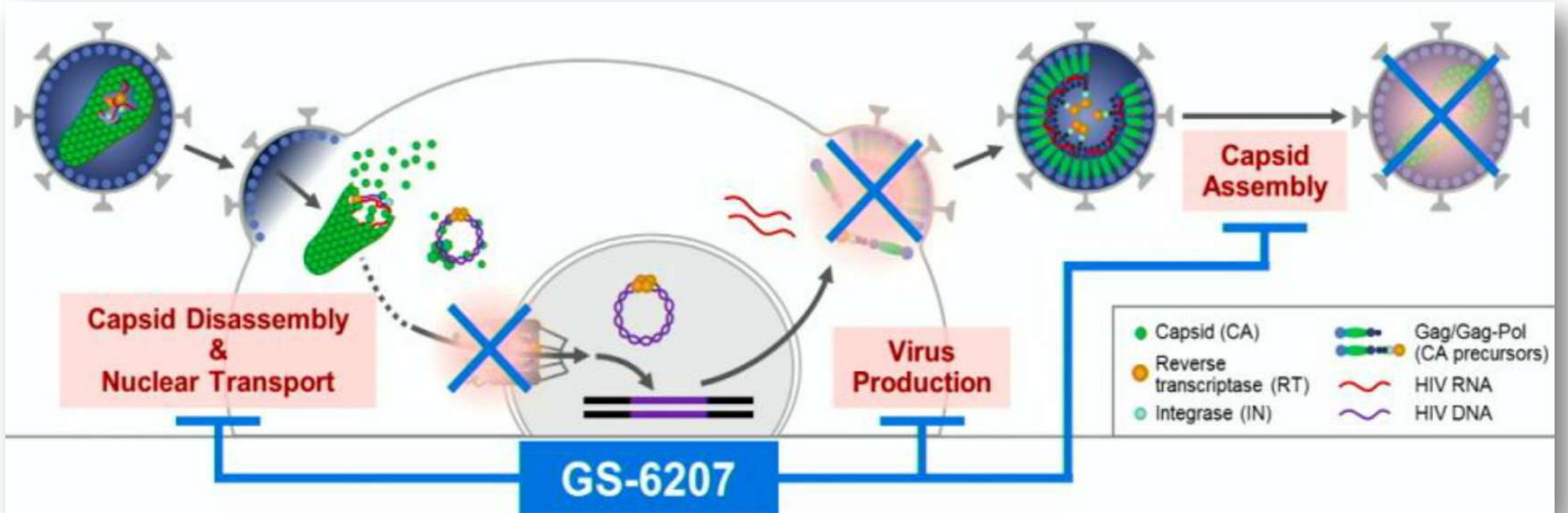
- Özendirme, uyarma
- Mobil kamyonetler

Uzun Etkili Diğer ARV İlaçlar

Kapsid inhibitörü	NRTTI Nükleozid RT Translokasyon İnhibitörü	gNA Geniş nötralizan antikolarlar
Lenakapavir	İslatravir	İbalizumab
Oral, SC	Oral, İM, implant	İV

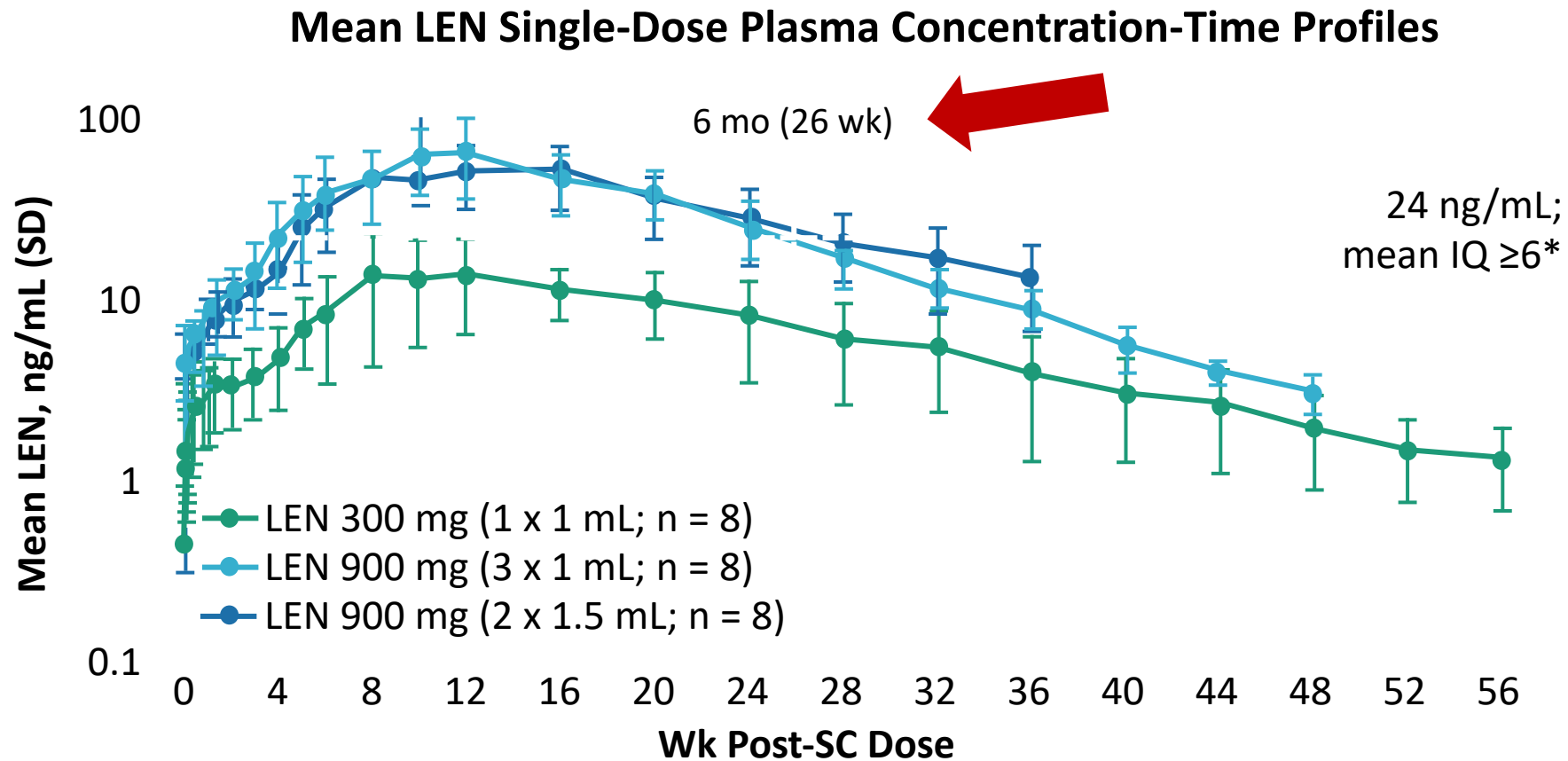
Lenakapavir (GS-6207): Sınıfında İlk, Yeni Kapsid İnhibitörü

- Güncel NRTI, NNRTI, PI VE INSTI'lerine dirençli olanlar da dahil , HIV-1 ve HIV-2 izolatlarına etkili
 - Kapsid komplekslerinin stabilitesini ve/veya taşınmasını modüle eder
 - Viral replikasyon için gerekli bir çok süreci inhibe eder
 - Kullanımda olan antiretrovirallerden daha potent



Lenacapavir Farmakokinetik

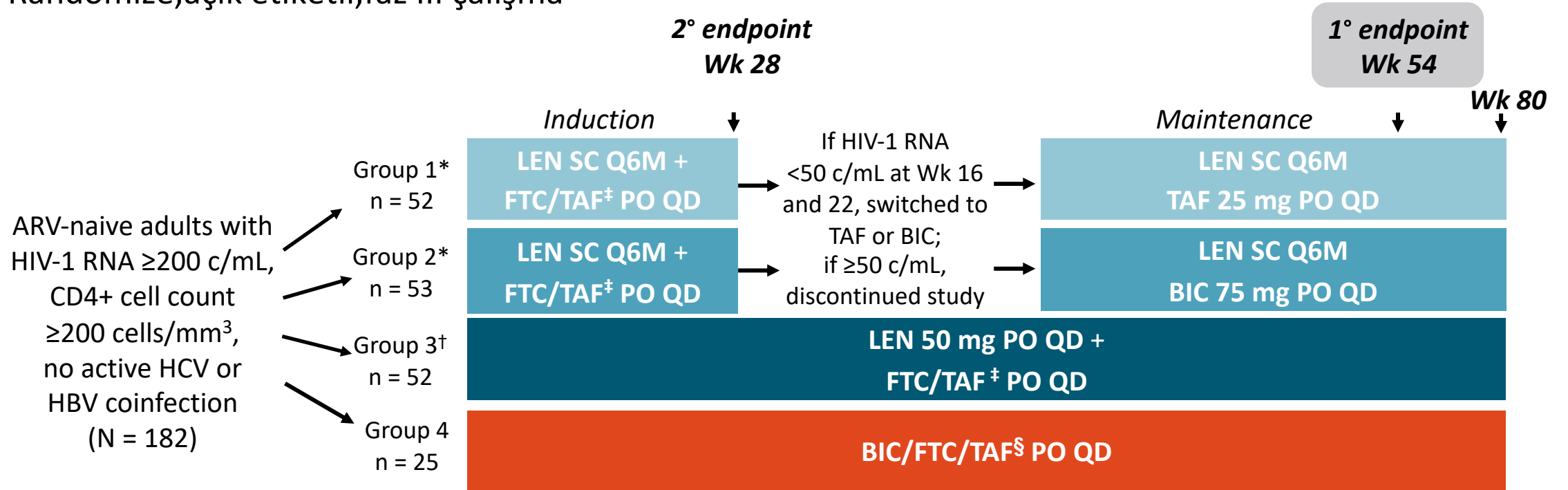
- HIV negatif bireylerde (N = 30), randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tek SC doz, faz 1



*Protein-adjusted EC_{95} :
macrophages, 1.16 ng/mL;
CD4+ cells, 2.32 ng/mL,
MT-4 cells, 3.87 ng/mL.

CALIBRATE: Lenacapavir, Tedavi Deneyimsiz Erişkinler

- Randomize, açık etiketli, faz III çalışma



*LEN oral lead-in 600 mg Days 1 and 2, 300 mg Day 8; LEN 927 mg SC Day 15 and then Q6M.

[†]LEN 600 mg Days 1 and 2, then 50 mg from Day 3. [‡]FTC/TAF 200/25 mg. [§]BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

- Birincil sonlanım: 54. haftada HIV-1 RNA <50 k/mL
- İkincil sonlanım : 28, 38 ve 80. haftalarda HIV-1 RNA <50 k/mL; 28, 38, 54 ve 80.haftalarda CD+ hücre sayısı

CALIBRATE : 54. Hafta Virolojik Sonuçlar

Virologic Outcome, %	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 snapshot analysis (ITT)				
▪ HIV-1 RNA <50 c/mL	90	85	85	92
▪ HIV-1 RNA ≥50 c/mL	4*	4* [†]	6 [‡]	0
▪ No data	6	11	10	8
FDA snapshot analysis among patients virologically suppressed at Wk 28				
▪ HIV-1 RNA <50 c/mL	94	92	90	92
▪ HIV-1 RNA ≥50 c/mL	4	0	6	0
▪ No data	2	8	4	8

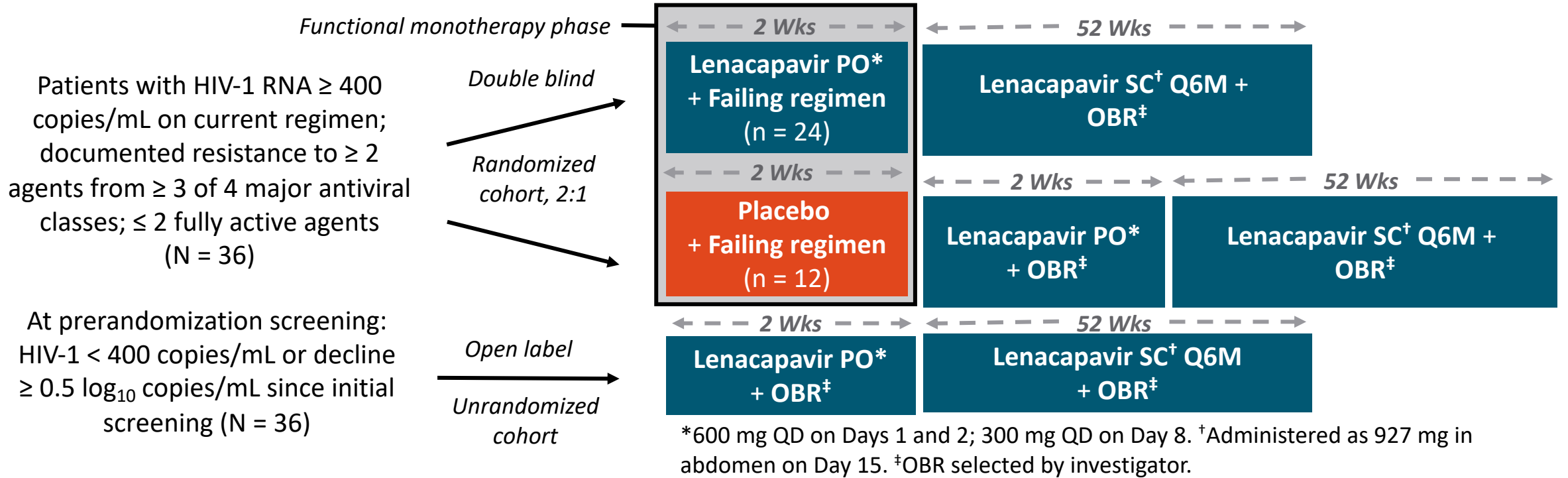
*3 participants (2 in Group 1 and 1 in Group 2) discontinued due to not having HIV-1 RNA <50 c/mL prior to Wk 28. [†]1 participant discontinued on Day 2.

[‡]2 of 3 participants with HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Wk 54 were suppressed at a subsequent visit.

- LEN SC kohort (Grup 1 ve 2)
 - 54. hafta virolojik baskılanma **%88**

CAPELLA Faz II/III: Ağır ART Deneyimli Olgularda Lenakapavir

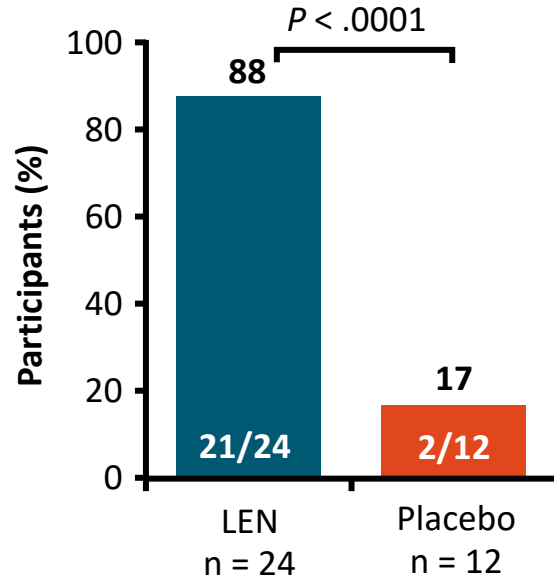
- Lenakapavir: potent, uzun etkili, sınıfında ilk HIV kapsid inhibitorü ($EC_{50} = 50 \text{ pM}$), NRTI, NNRTI, INSTI veya PI'lara dirençli suşlara in-vitro aktif



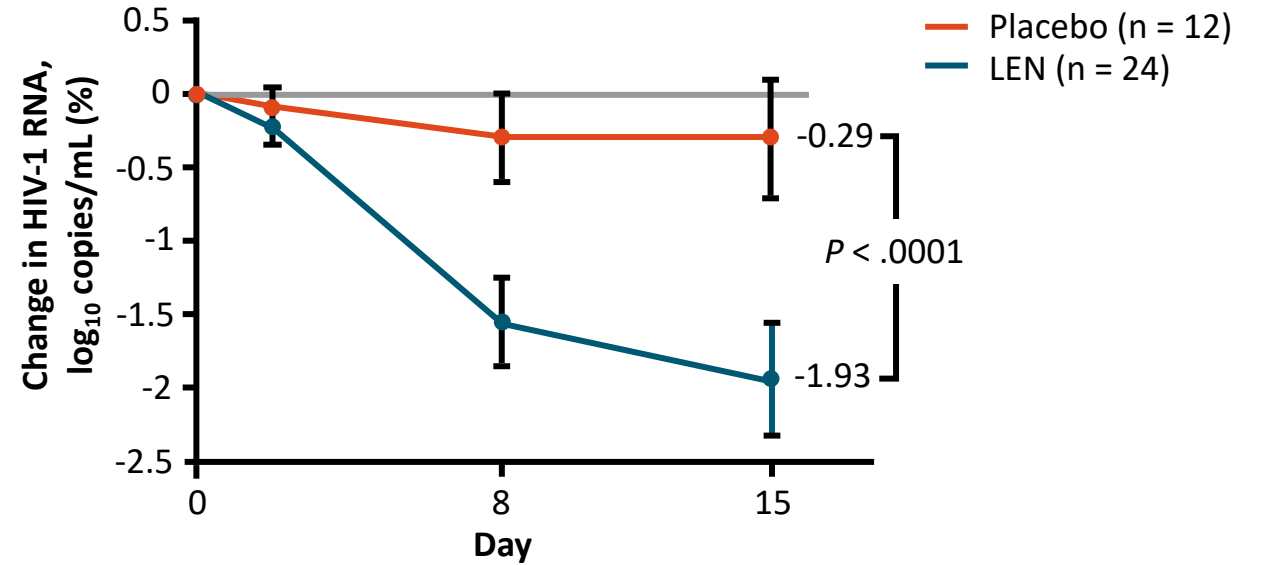
- Birincil amaç: Randomize kohortta 15. günde (fonksiyonel monoterapi fazının sonu) HIV-RNA düzeyinde $\geq 0.5 \log_{10}$ k/mL azalma; ikincil amaç: her iki kohortta 16. haftada etkinlik ve güvenlik

Ağır ART Deneyimli Olgularda Lenakapavir : Etkinlik ve Tedavi ile Ortaya Çıkan Direnç

Proportion of Participants on Functional Monotherapy
With Decline in HIV-1 RNA $\geq 0.5 \log_{10}$ copies/mL at Day 15

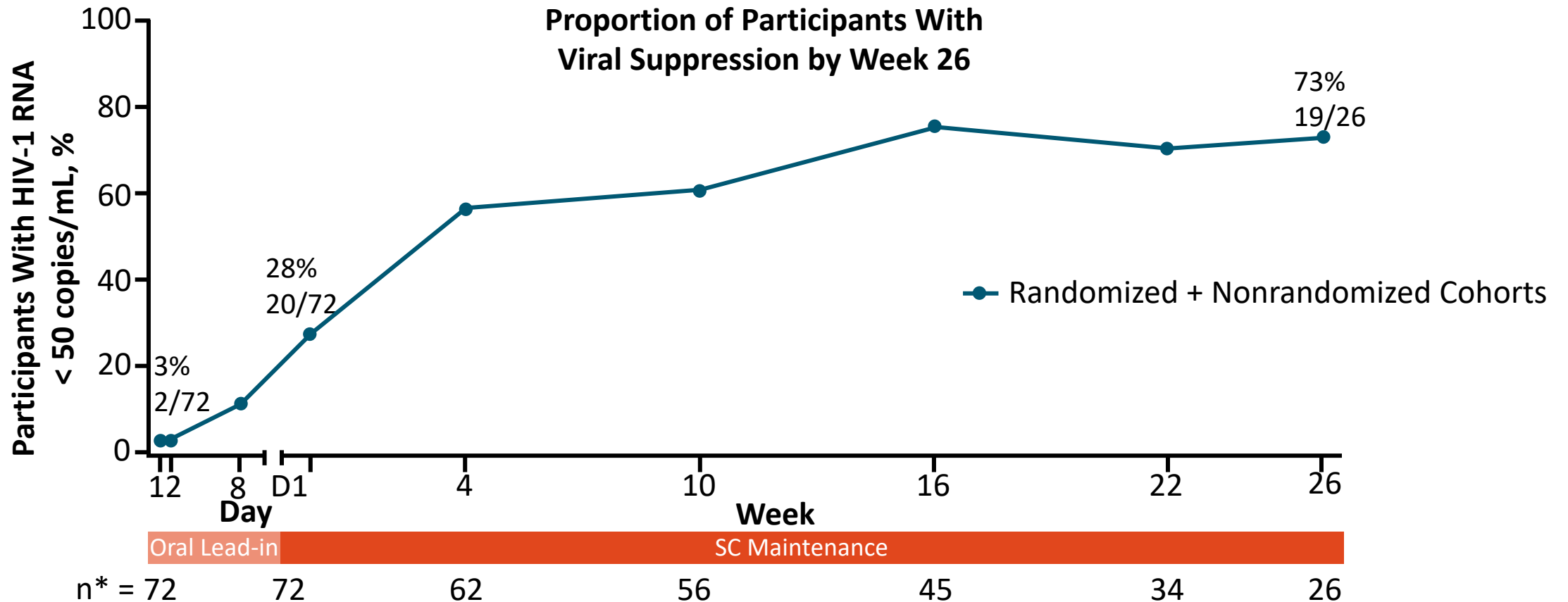


Mean Change in HIV-1 RNA by Visit



- **72 hastanın 2'sinde** yüksek düzey LEN direncini gösteren kapsid mutasyonları ortaya çıktı: 10. haftada M66I ve N74D;26. haftada M66I
- Her ikisi de yeniden baskılandı (1'inde optimize edilmiş eski rejim değiştirildi)

Ağır Art Deneyimli Olgularda Lenakapavir SC Sürdürme Fazı Ara Sonuçları



*Patient denominators are participants at each time period who received ≥ 1 dose of LEN SC and had an HIV-1 RNA result at time of data cut in Feb 2021 (study ongoing). †2 patients in open-label cohort had HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Day 2 of oral lead-in phase, presumed to be due to improved adherence.

Ağır Art Deneyimli Olgularda Lenakapavir: Güvenlik

- Tedavi ile ilişkili ciddi YE veya ilaç kesilmesi yok

Adverse Event, n (%)	Randomized (n = 36)	Nonrandomized (n = 36)	Total (N = 72)
AE frequency \geq 5%, any grade			
▪ Headache	8	8	8
▪ Nausea	14	3	8
▪ Cough	11	3	7
▪ Diarrhea	11	3	7
▪ Back pain	3	8	6
▪ Pyrexia	6	6	6
▪ Rash	8	3	6
▪ Urinary tract infection	6	6	6
Grade 3/4 lab abnormality	31	11	21
▪ Low creatinine clearance	11	3	7
▪ Nonfasting hyperglycemia	12	0	7
▪ High creatinine	8	3	6
▪ Glycosuria	8	3	6
▪ Fasting hyperglycemia	11	0	6

- %46 (33/72)'sında, \geq 1 injeksiyon bölgesinde reaksiyon : %82'si grade 1
- İBR nedeni ile ilaç kesilmesi yok

ISR to SC LEN	Cumulative Incidence (%)	Median Duration (d)
Swelling	22	11
Erythema	18	6
Nodule	18	116
Pain	14	4

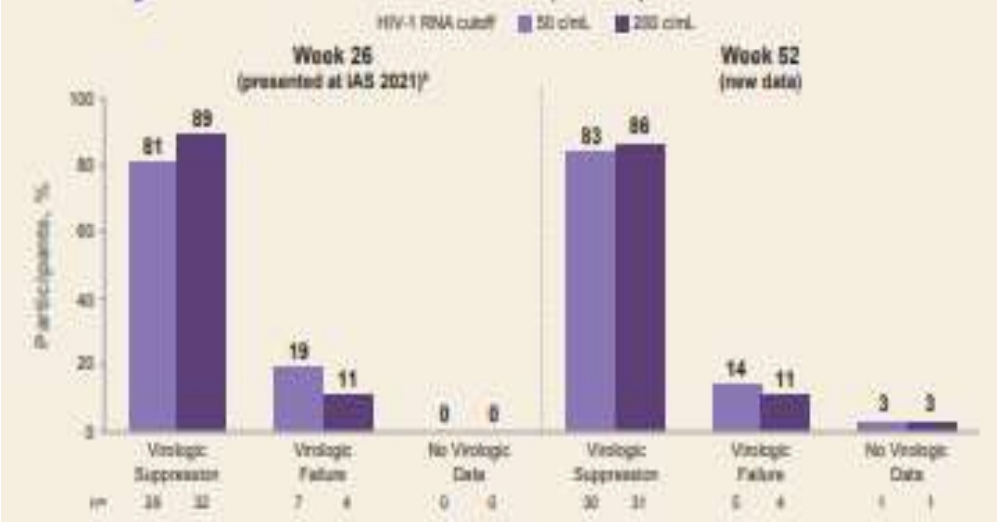
Long-Acting Lenacapavir in People With Multidrug-Resistant HIV-1: Week 52 Results

Onyema Ogbuagu,¹ Sorana Segal-Maurer,² Cynthia Brinson,³ Ploenchan Chetchotisakd,⁴ Kenneth Lichtenstein,⁵ Joseph McGowan,⁶ Andrew A. Wiznia,⁷ Kimberly Workowski,⁸ Hui Wang,⁹ Nicolas Margot,³ Hadas Dvory-Sobol,³ Martin S. Rhee,³ Jared M. Baeten,³ Jean-Michel Molina¹⁰

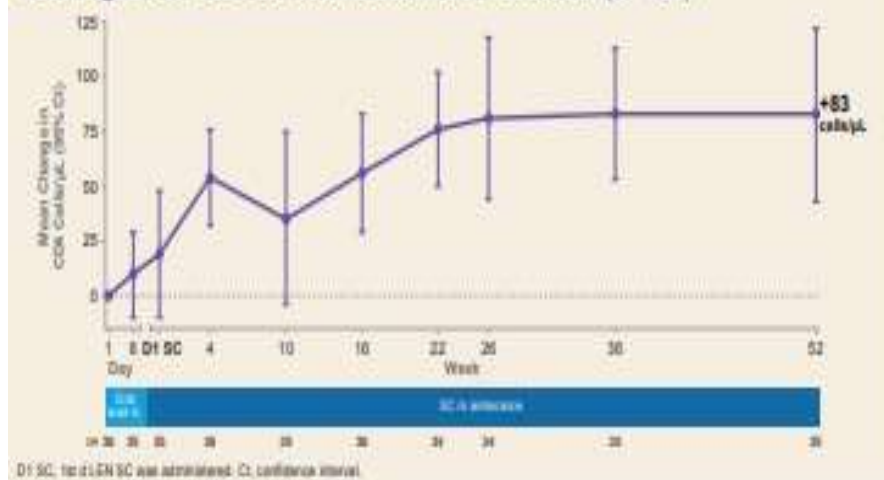
¹Yale University, New Haven, CT; ²New York Presbyterian-Queens, NY; ³Central Texas Clinical Research, Austin, TX; ⁴Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand; ⁵Eisenhower Health Center, Palm Springs, CA; ⁶Northwell Health, Manhasset, NY; ⁷Jacobi Medical Center, Bronx, NY; ⁸Emory University, Atlanta, GA; ⁹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA; ¹⁰Hôpital Saint Louis, Paris, France

Poster-H03

Efficacy in Randomized Cohort (n=36)



Changes in CD4 in Randomized Cohort (n=36)



Lenacapavir + optimize edilmiş arka plan rejimi **52. hafta**
Virolojik baskılanma **%83** (<50 k/mL)
CD4 sayısı ortalama **83** hücre/μL artmış



February 12-16, 2022

Lenacapavir

Press Releases

December 22, 2022

Sunlenca® (lenacapavir) Receives FDA Approval as a First-in-Class, Twice-Yearly Treatment Option for People Living With Multi-Drug Resistant HIV

– Sunlenca is the First and Only Approved Capsid Inhibitor-Based HIV Treatment Option –

– New Drug Application Approval Based on High Rates of Sustained Virologic Suppression in the CAPELLA Trial –

FOSTER CITY, Calif.–(BUSINESS WIRE)– Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) today announced that Sunlenca® (lenacapavir), in combination with other antiretroviral(s) (ARV), has been granted approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HIV-1 infection in heavily treatment-experienced (HTE) adults with multi-drug resistant

Aralık 2022 Lenacapavir FDA onayı aldı

**Sunlenca® 6 Ayda 1
SC uygulanan ilk ARV tedavi**

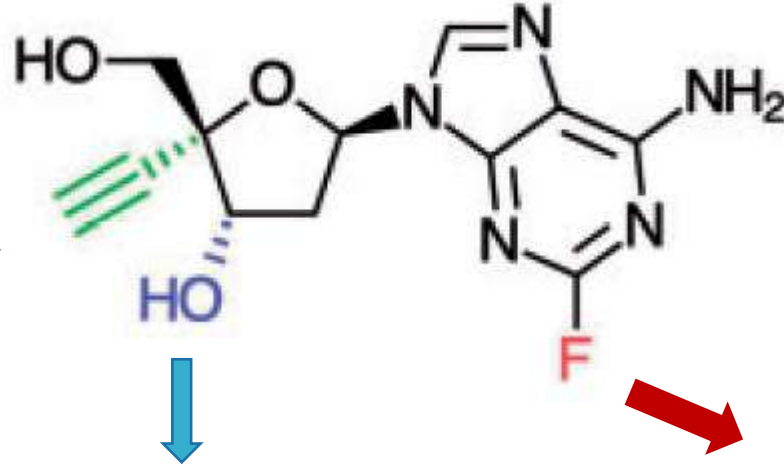
Lenakapavir

Oral Başlangıç Tedavisi			SC İnjeksiyon	
1. gn	2. gn	8. gn	15. gn	6 ayda bir
600 mg	600 mg	300 mg	927 mg	927 mg

Islatravir, MK-8591

- Sınıfında ilk: İlk nükleozid revers transkriptaz translokasyon inhibitörü (NRTTI)

Çoklu etki mekanizması



4'-etinil grubu:
Primer translokasyonu bloke eder
Viral RNA transkripsiyonu sırasında
zincirin sonlanmasına yol açar

3'-hidroksi grubu :
Revers transkriptaza
bağlanma afinitesini arttırır

2-fluoro grubu:
Islatravir'in adenozin deaminaz
tarafından metabolize edilmesine
engel olur
Uzun $t_{1/2}$

Islatravir: NRTTI

Çok düşük dozlarda bile güçlü antiviral aktivite

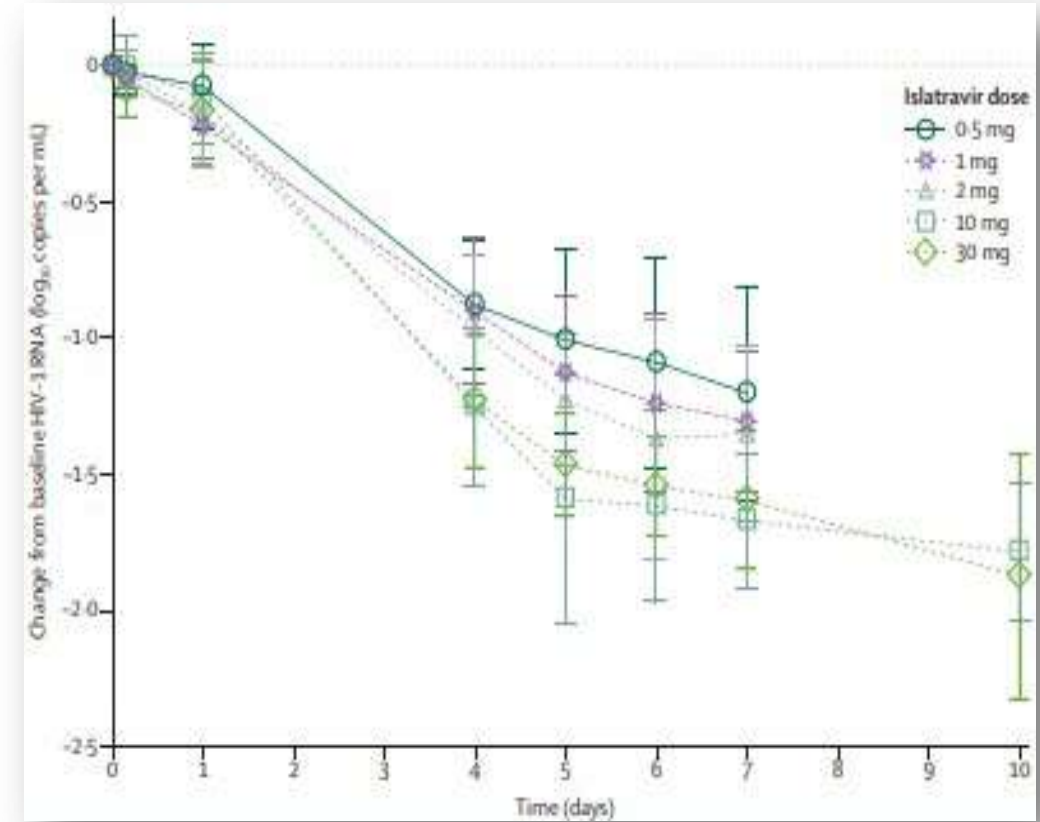
Açık etiketli, Faz 1b: n=30, ART deneyimsiz bireyler, monoterapi , 0.5 mg tek doz ile

- HIV-RNA düzeyinde, en az 7 gün süren, belirgin baskılanma
- İyi tolere edilir (baş ağrısı, ishal)

Yarı ömrü uzun: Oral yolla, plazma: 50-60 saat, hücre içi: 130-210 saat
PBMC düzeyi, plazma düzeyine göre 1000 kat yüksek

Genetik bariyeri yüksek

HIV-1,HIV-2, dirençli suşlara etkili



Study 008: HIV Negatif Bireylerde İslatravir İmplant: FK

Faz 1, çift kör, plasebo kontrollü çalışma

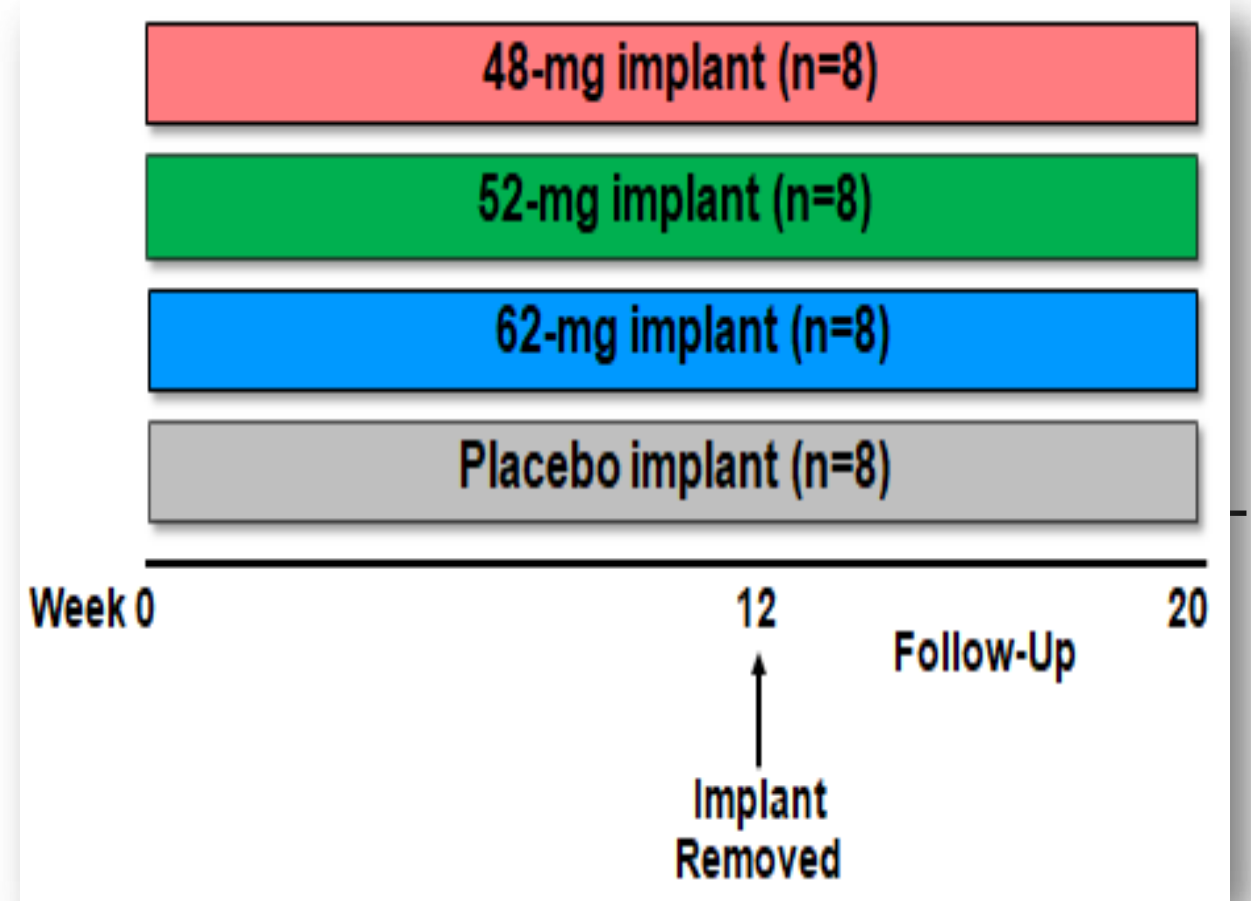
HIV için düşük riskli bireyler

İmplant boyutu: 4cm-2 mm

Üst kol cilaltına yerleştiriliyor

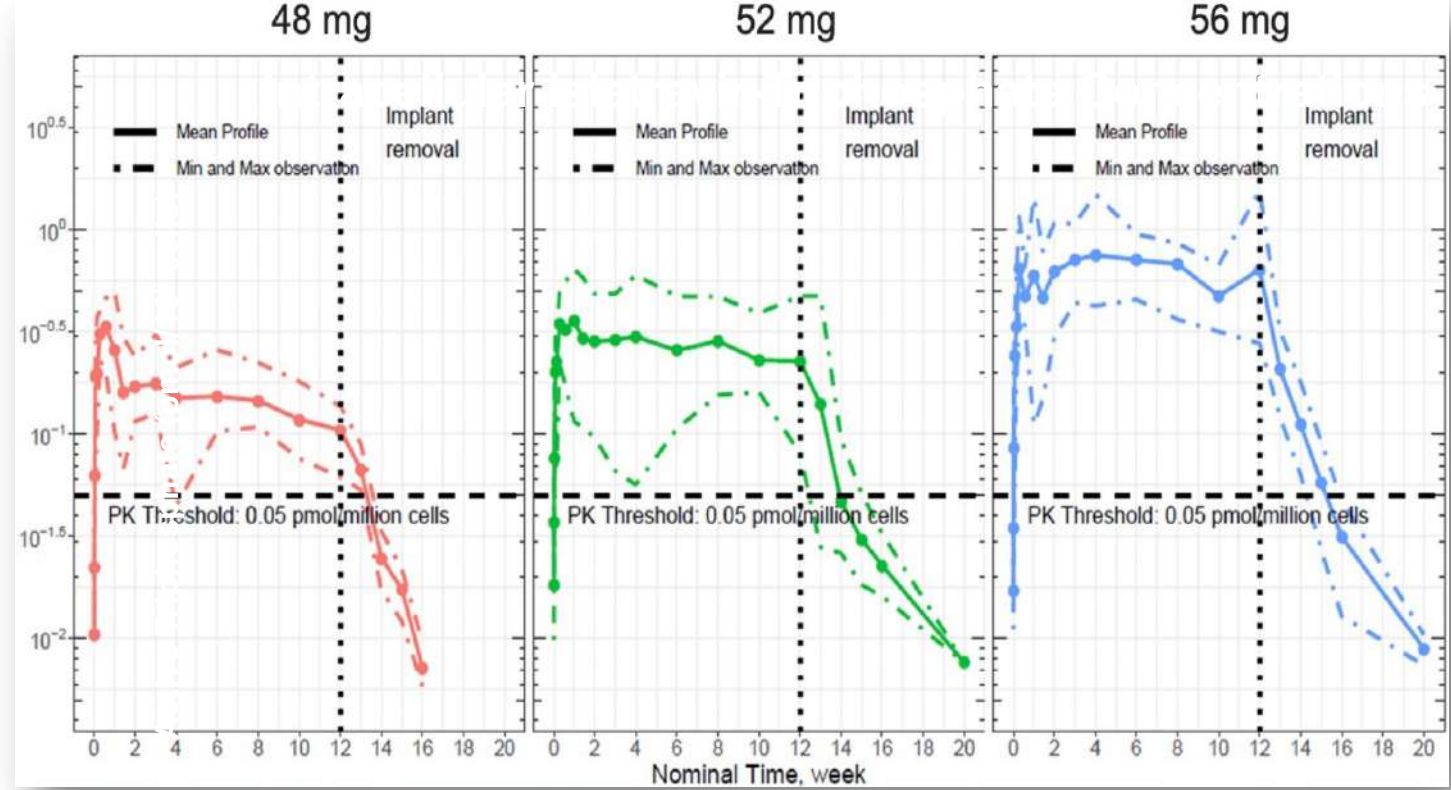
İmplant 12 hafta sonra çıkarılıyor

Bireyler 8 hafta daha izleniyor



Study 008: HIV Negatif Bireylerde İslatravir İmplant: FK

- Her 3 dozda implant ile, **12 hafta FK eşiğın üzerinde kalındı**
 - **56-mg implant ile 12ay** farmakokinetik eşiğın üzerinde kalınabileceği projekte edildi
- İslatravir implantlar iyi tolere edildi
 - İlaç kesilme yok
 - İmplant ilişkili ciddi YE yok
 - Doza bağlı sistemik YE yok
 - Lokal YE'ler (%61) : genellikle hafif ve dozla ilişkili değil

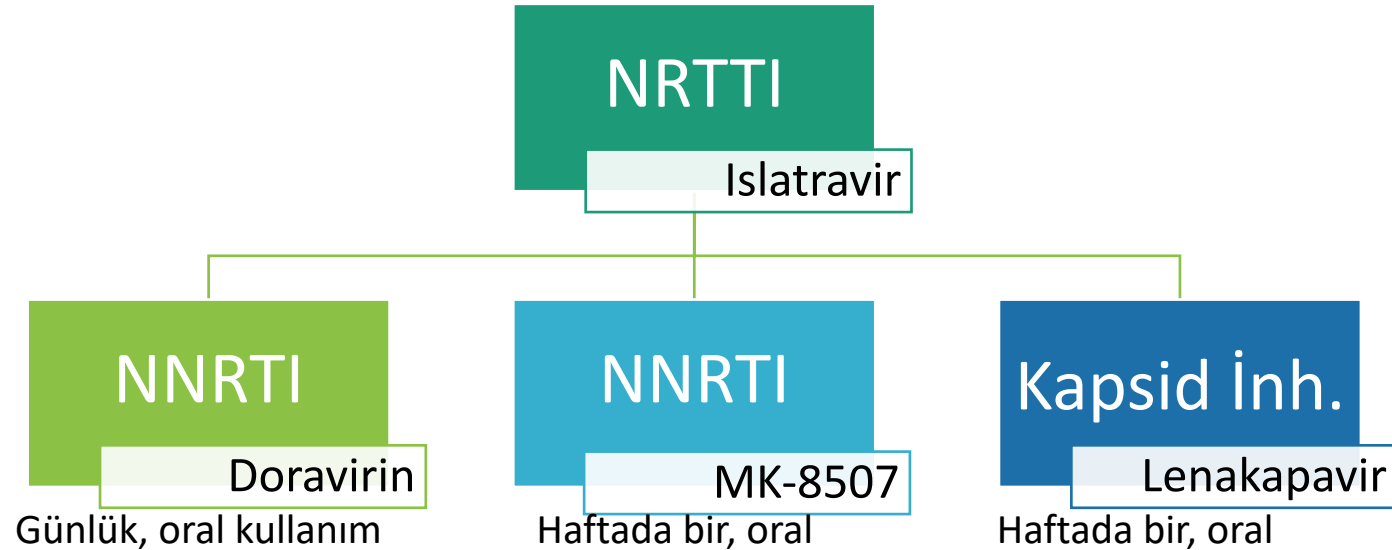


Sonuçlar İslatravir impantlarının PrEP için kullanılma çalışmalarına devam edilmesini destekledi

Islatravir alıřmalar

ART

Temas ncesi Profilaksi



Ayda bir, oral

İnjesiyon

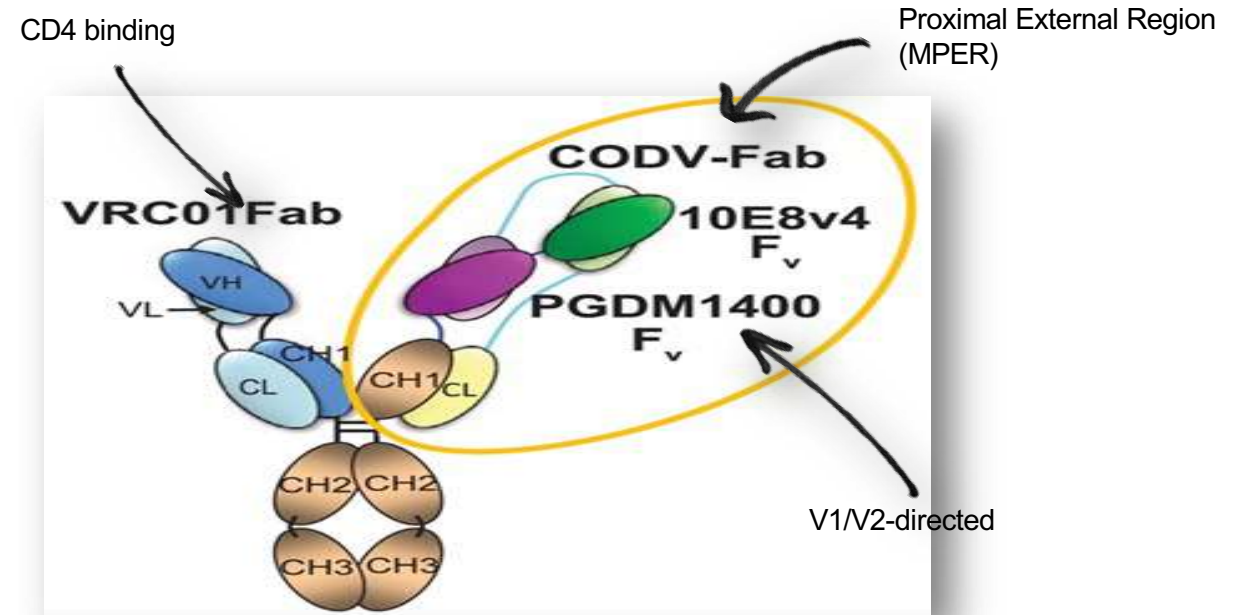
Yıllık implant

Lenfopeni??

HIV Tedavisinde Geniş Nötralizan Antikorlar (GNA)

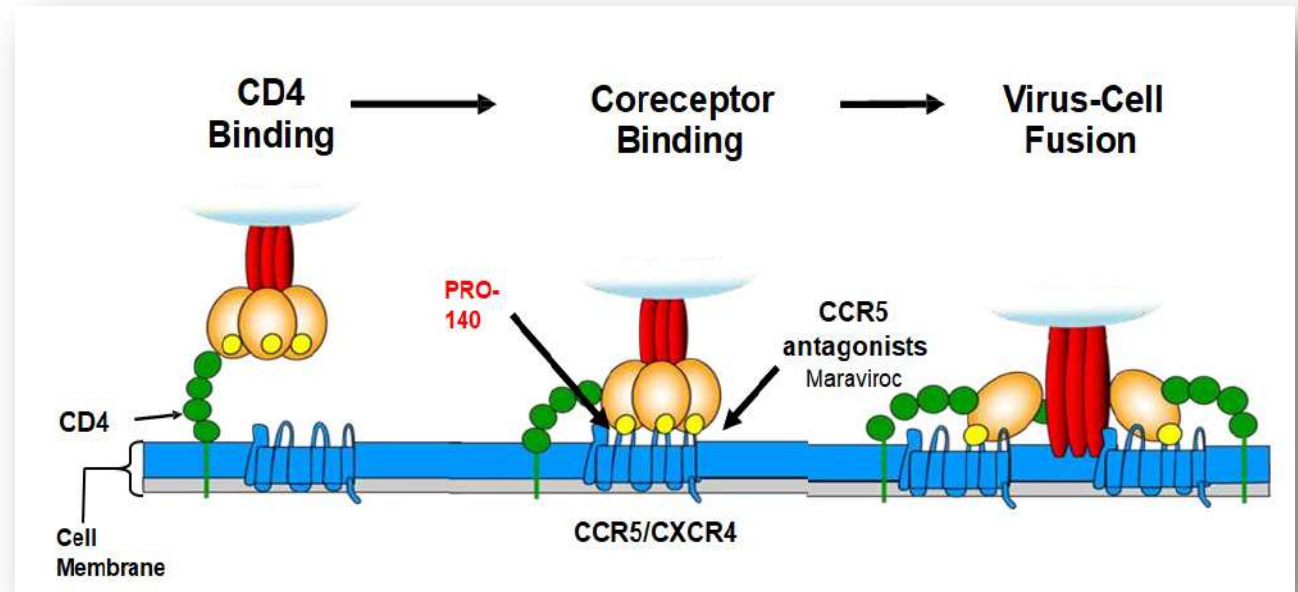
- Doğal olarak oluşan GNA'ların yarılanma ömrü 2-3 haftadır ve tek başına viral yükü 1,5 log azaltabilir.
- Kombinasyon tedavi ile, GNA'lar viral baskılanmayı sürdürürler
- Latent enfekte hücreleri temizlemek için bağışıklık fonksiyonunu tetikleyebilir
- Multispesifik GNA kombinasyonları umut verici yeni bir ART yaklaşımı olabilir

- Virolojik geri tepme



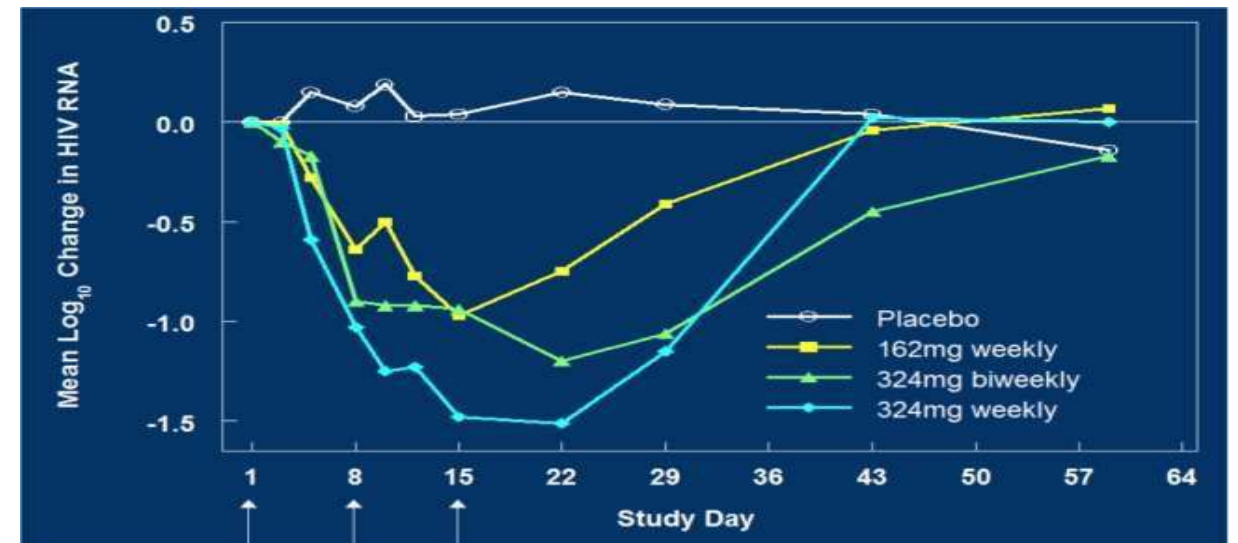
Leronlimab (PRO-140)

- Humanize IgG4 CCR5 monoklonal antikor.
- Maravirok'a dirençli suşlara da etkili
- IV veya SC; 7 ya da 14 günde 1



Pro-140 antiviral aktivite

Dhody K CROI 2019



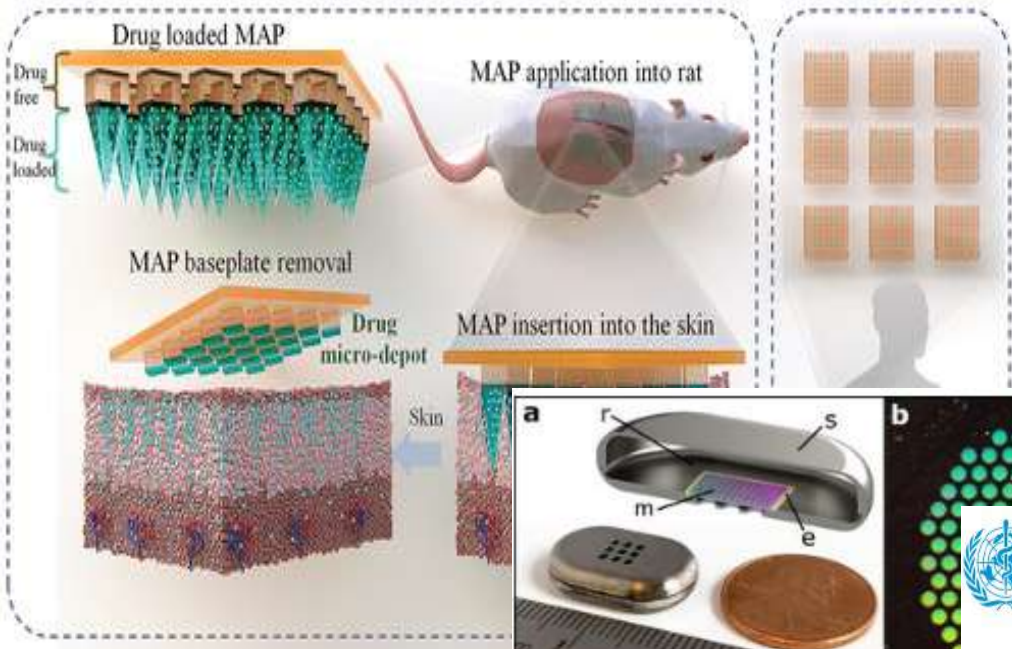
İbalizumab

- Bağlanma sonrası inhibitörü,
- mAk, IgG4
- gp120 ile CD4 (D1) bağlandıktan sonra **CD4 D2 bölgesine** bağlanır, gp120'nin biçimsel değişikliği gerçekleşemez.



TROGARZO İV infüzyon
2000 mg yükleme → 800 mg 2haftada 1 IV

- Başarısız rejime monoterapi olarak eklenmesi: **viral yükte anlamlı azalma**
- Optimize edilmiş bir rejim ile birlikte kullanıldığında: 24. haftada virolojik baskılanma oranı : **%43**



The nanofluidic implant for subcutan

World Health Organization

Home Health Topics Countries Newsroom Emergencies Data About WHO

Home / News / WHO recommends the dapivirine vaginal ring as a new choice for HIV prevention for women at substantial risk of HIV infection





PRIORITIES FOR ANTIRETROVIRAL DRUG OPTIMIZATION IN



World Health
Organization

Priority list

**Long-acting
CAB**
(PrEP)

LEN
(treatment and
prevention)

Watch list

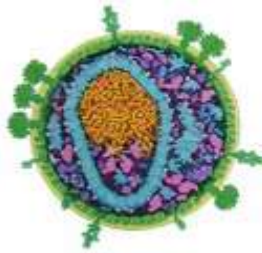
**Six-monthly
subcutaneous injectable
two-drug regimen**

Comprising two of the following:
CAB, LEN, ISL*,
broadly neutralizing antibodies

**One- to two-year
acting implantable
two-drug regimen**

Comprising a combination of long-acting ARV
drugs and/or broadly neutralizing antibodies

*The role of ISL is uncertain because of a significant decrease in total lymphocyte and CD4+ T-cell counts observed across several trials that are investigating the efficacy and safety of this drug for HIV treatment and prevention. In December 2021, the studies were put on hold until more information on causality becomes available. (10).



CROI

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

February 19-22, 2023 | Seattle, Washington

ULTRA-LONG-ACTING BICTEGRAVIR PRODRUG NANOFORMULATIONS

Mohammad Ullah Nayan¹, Srijaanee Das², Brady Sillman¹, Brandon Hanson¹, Siddappa N. Byrareddy¹, Howard E. Gendelman¹, and Benson Edagwa¹

¹Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, 68198, USA

²Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, 68198, USA

RT) suppresses HIV-1 replication
isease mortality
ission from in
ever, therapeutic
herence, adherence
istance. Tr
ig-acting (UL)
with improv

Conversion of BIC into Ultra-Long -Acting



Vaginal PrEP Efficacy of Biodegradable Islatravir Implants in Macaques

989

Michele B. Daly¹, Daniel Kim¹, Linying Li², Archana Krovi², Chasity Norton², Catalina Forero¹, Marie Brake¹, James Mitchell¹, Chuong Ding¹, Tiancheng E. Edwards¹, Mackenzie L. Cottrell³, Walid Heneine¹, Gerardo Garcia-Lerma¹, Charles W. Dobard¹, Leah M. Johnson²

¹ Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States, ²RTI International, Research Triangle Park, United States, ³UNC Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, United States

BACKGROUND

Long-acting pre-exposure prophylaxis (PrEP) with sustained delivery improves adherence and increases nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) levels. LEN has high potency and is an attractive candidate for long-acting PrEP. We evaluated the safety and vaginal efficacy of biodegradable islatravir implants in macaques.

METHODS

Figure 1. Study Design

A) Two implants (n=4)



LENACAPAVIR WITH bNABs GS-5423 AND GS-2872 DOSED EVERY 6 MONTHS IN PEOPLE WITH HIV

CONCLUSIONS

CONFERENCE DATES AND LOCATION

February 19-22, 2023 | Seattle, Washington

ABSTRACT NUMBER

193

Abstract Body

Background:

Lenacapavir (LEN) is a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor in development for long-acting HIV treatment and prevention. GS-5423 and GS-2872 are broadly neutralizing antibodies (bNABs). GS-5423 is derived from 3BNC117 and targets the CD4 binding site of HIV-1 glycoprotein (gp) 120; GS-2872 is derived from 10-1074 and binds to the V3 loop of gp120.

Research Pipeline



Past



Present



Future





Teşekkür ederim