

KLİMİK Derneđi HIVÇG İzmir Bölge Toplantısı

HIV İNFEKSİYONUNDA ANTİRETROVİRAL DİRENÇ

13 Haziran 2025



HIVÇG

KLİMİK DERNEĞİ
HIV/AIDS ÇALIŞMA GRUBU

DİRENÇLİ OLGULARDA YENİ REJİMLER

Dr. Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mevcut ARV Sınıfları ve İlaçlar

2019'dan sonra eklenen ajanlar **mavi ile** gösterilmiştir

NRTI

Abacavir (ABC)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Tenofovir DF (TDF)
Tenofovir alafenamide (TAF)
Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

Doravirine (DOR)
Efavirenz (EFV)
Etravirine (ETR)
Nevirapine (NVP)
Rilpivirine (RPV)

Integrase Inhibitor (INSTI)

Bictegravir (BIC)
Cabotegravir (CAB)
Dolutegravir (DTG)
Elvitegravir (EVG)
Raltegravir (RAL)

PI

Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)
Lopinavir (LPV)
Nelfinavir (NFV)
Tipranavir (TPV)

Pharmacokinetic (PK) Booster

Ritonavir (RTV, /r)
Cobicistat (COBI, /c)

Fusion Inhibitor

~~Enfuvirtide (ENF, T-20)~~

CCR5 Antagonist

Maraviroc (MVC)

Entry Inhibitor

Fostemsavir (FOS)
Ibalizumab (IBA)

Capsid inhibitor

Lenacapavir (LEN)

Kılavuzlara Göre Tedavi Deneyimli HİYB Tanımı ve Yönetimi

EACS¹



2-3 ilaçlı aktif bir rejim oluşturulamadığında, böyle bir rejim elde etmek için LEN, FTR veya IBA gibi yeni etki mekanizmasına sahip bir ilaç eklenebilir

IAS-USA²



Çoklu sınıfa direnci olanlarda (3 sınıfa direnç) bir sonraki rejim, eğer mevcutsa yeni ilaç sınıflarından ajanlar kullanılarak oluşturulmalıdır, örn, optimize edilmiş bir ART rejimine FTR veya IBA ile en az bir ek aktif ilaç

Kılavuzlara Göre Tedavi Deneyimli HİYB Tanımı ve Yönetimi



DHHS

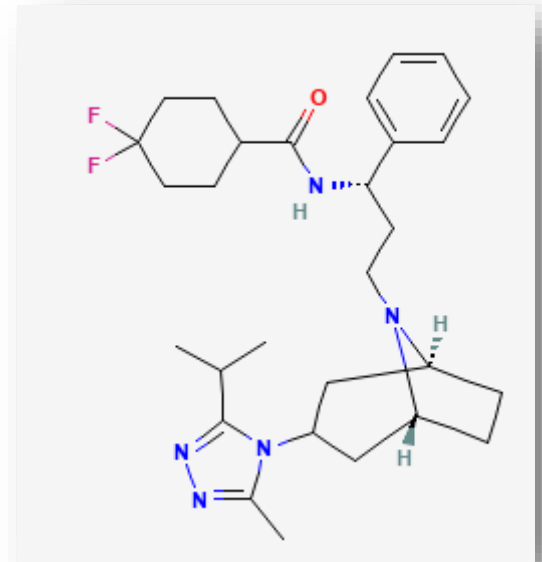
Başarısız rejim	Direnç hususları	Yeni rejim seçenekleri	Hedef
Tam aktif tedavi seçenekleri bulunan ilaç direnci	Yeni rejimi tasarlarken geçmiş ve güncel genotipik ve/veya fenotipik direnç testlerini ve ART öyküsünü dikkate alın	- En az biri dirence karşı yüksek bariyere sahip iki tam aktif ajan; aksi takdirde üç tam aktif ajan tercih edilir - Başka seçenek olmadığında kısmen aktif ilaçlar kullanılabilir - Farklı etki mekanizmasına sahip bir ARV ilaç kullanmayı değerlendirin	Yeniden baskılama
Az sayıda tedavi seçeneği kalmış olan, çoklu veya yaygın ilaç dirençli	- ART seçerken geçmiş ve güncel genotipik ve fenotipik direnç testlerini dikkate alın - MVC kullanılacaksa viral tropizm testi ile doğrulama yapın - Gerekirse ilaç direnci konusunda bir uzmana danışın	- Direnç testi sonuçlarına göre mümkün olduğunca çok sayıda aktif veya kısmen aktif ilaç belirleyin - Farklı etki mekanizmasına sahip bir ARV ilaç kullanmayı değerlendirin (yani LEN, IBA, FTR) - Klinik çalışmalar veya araştırma aşamasındaki ajanlara erişim programları mevcut olabilir - ARV ilaçların kesilmesi önerilmez	- Yeniden baskılama, (mümkünse) - Aksi takdirde viral yükü olabildiğince düşük, CD4 sayısını ise olabildiğince yüksek tutmak

Enfuvirtide (T-20)

- Füzyon inhibitörü
- Tedavi başarısızlığı yaşanan, MDR HIV'i olan HİYK'in tedavisinde OBR'e eklendiğinde sonuçlar oldukça başarılı (TORO-1 ve TORO-2)
- 2x 90 mg/gün SC uygulanıyor
- Hızla direnç gelişimi; tek bir mutasyon yüksek düzey dirence yol açabiliyor

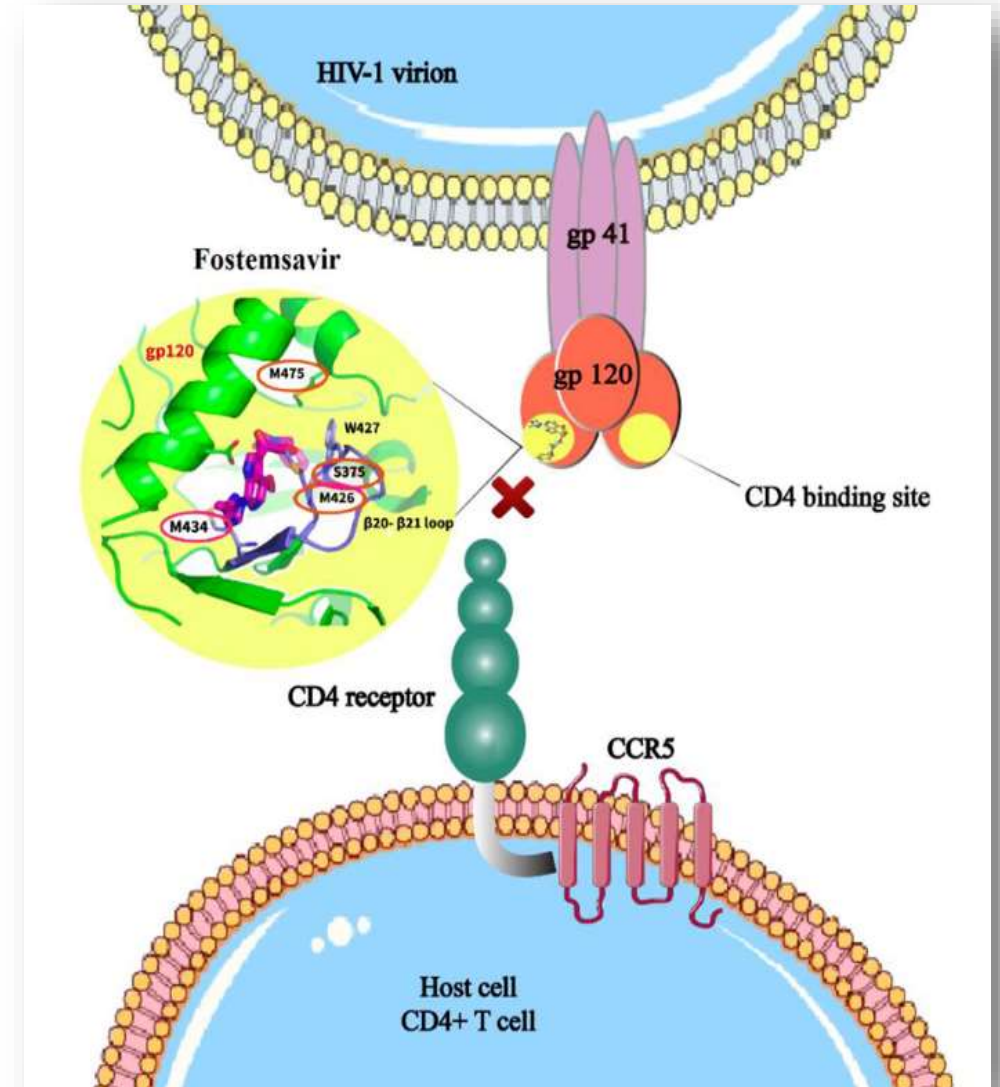
Maraviroc

- CCR5 koreseptör antagonisti
- Giriş için CXCR4'ü kullanmadığı saptanan virus ile enfekte HİVK'de kullanılır, tedavi öncesi tropizm testi
- CXCR4'e bağlanan virus, tedavi deneyimli ve CD4'ü düşük kişilerde daha sık
- CXCR4'ü kullanmadığı saptanan virus ile enfekte, 3 majör sınıftan en az birine, HİVK'de, diğer sınıflardan tam aktif iki ilaç ile birlikte kullanıldığında etkin (< 50 k/ml, %45) (MOTIVATE1 ve 2)
- OBR + 150 mg ,300 mg oral
- YE: Anemi, iştahsızlık, uyku bozukluğu, bulantı, hipersensitivite, akut hepatit ...

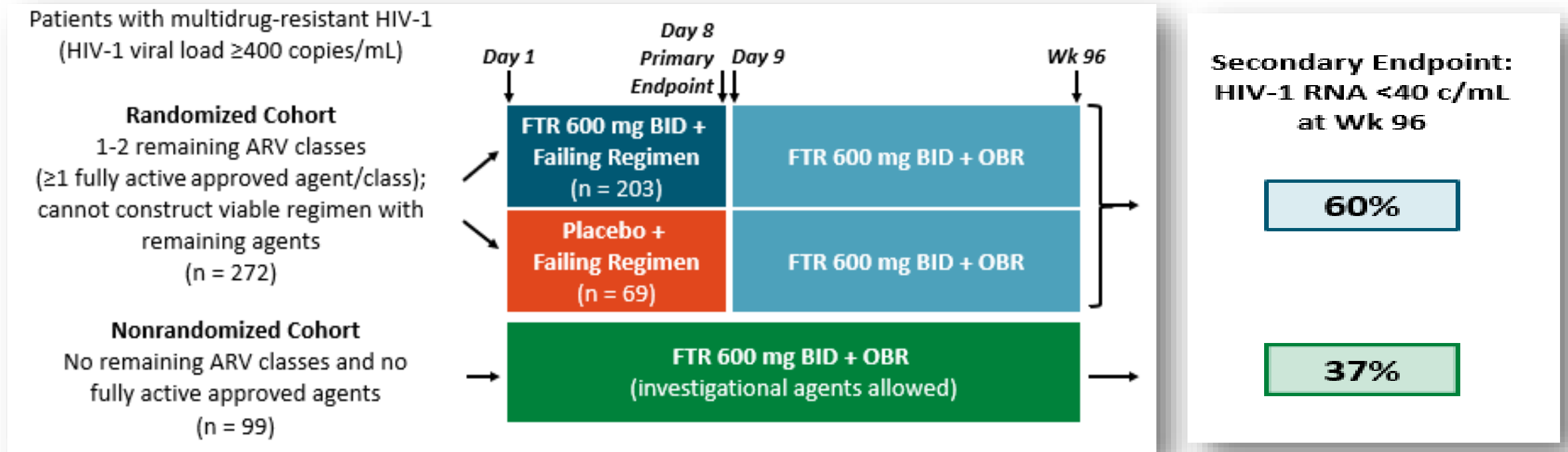


Fostemsavir

- Ön ilaç fostemsavir, aktif formu olan **temsavire** dönüşür.
- **Gp120'ye bağlanarak**, HIV'in CD4 reseptörüne tutunmasını engeller, virüsün konak hücreye girişini bloke eder.
- Günde iki kez, 600 mg PO, diğer aktif ART ile
- En yaygın AE (insidans $\geq$ %5): mide bulantısı
- Temmuz 2020'de, **tedavi başarısızlığı** yaşayan, **sınırlı tedavi seçeneği olan**, HiYK'de kullanım onayı



BRIGHTE: Çok İlaça Dirençli Yoğun Tedavi Deneyimli Kişilerde Fostemsavir



- Birincil sonlanım: randomize kohortta 1.günden 8.güne HIV-1 RNA'da
- İkincil sonlanım: 96. haftada HIV-1 RNA <40 k/mL olan kişilerin yüzdesi

İbalizumab

- Bağlanma sonrası inhibitörü,
- Monoklonal Ak, IgG4
- Gp120 ile CD4 (D1) bağlandıktan sonra **CD4 D2 bölgesine** bağlanır, gp120'nin biçimsel değişikliği gerçekleşemez.

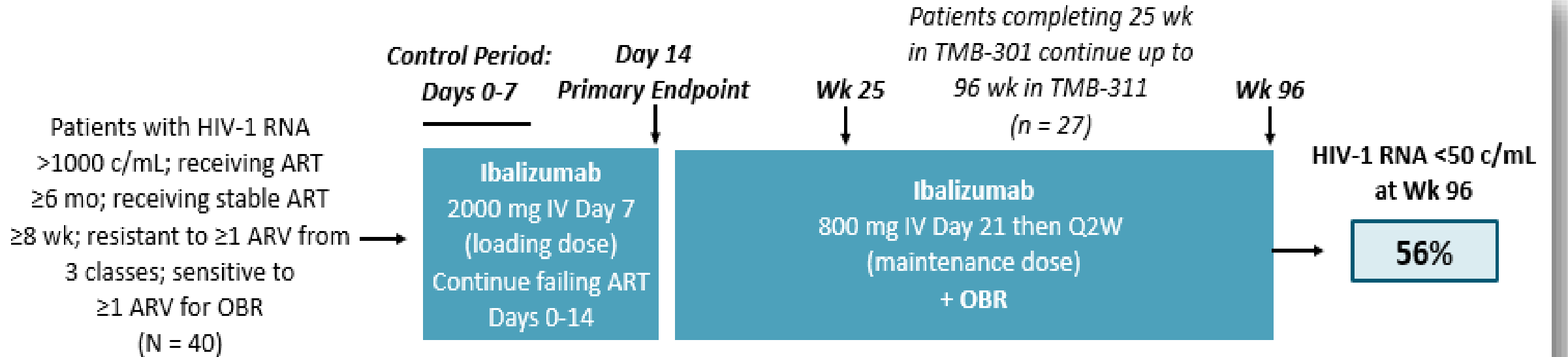


TROGARZO İV infüzyon
2000 mg yükleme → 800 mg 2haftada 1 IV
En yaygın YE'ler (insidans $\geq$ 5%): ishal, baş dönmesi, mide bulantısı ve döküntü

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

TMB-301/-311: Çok İlaça Dirençli, Yoğun Tedavi Deneyimli Kişilerde İbalizumab

- Virolojik başarısızlığı olan hastalarda tek kollu, açık etiketli faz III çalışma



- Birincil sonlanım: 7. günden 14. güne kadar HIV RNA'da en az 0,5 log₁₀ k/mL'lik azalma
- Ana ikincil son nokta: 96. haftada HIV-1 RNA <50 k/mL olan hastaların yüzdesi

> J Acquir Immune Defic Syndr. 2024 Sep 9. doi: 10.1097/QAI.0000000000003524.
Online ahead of print.

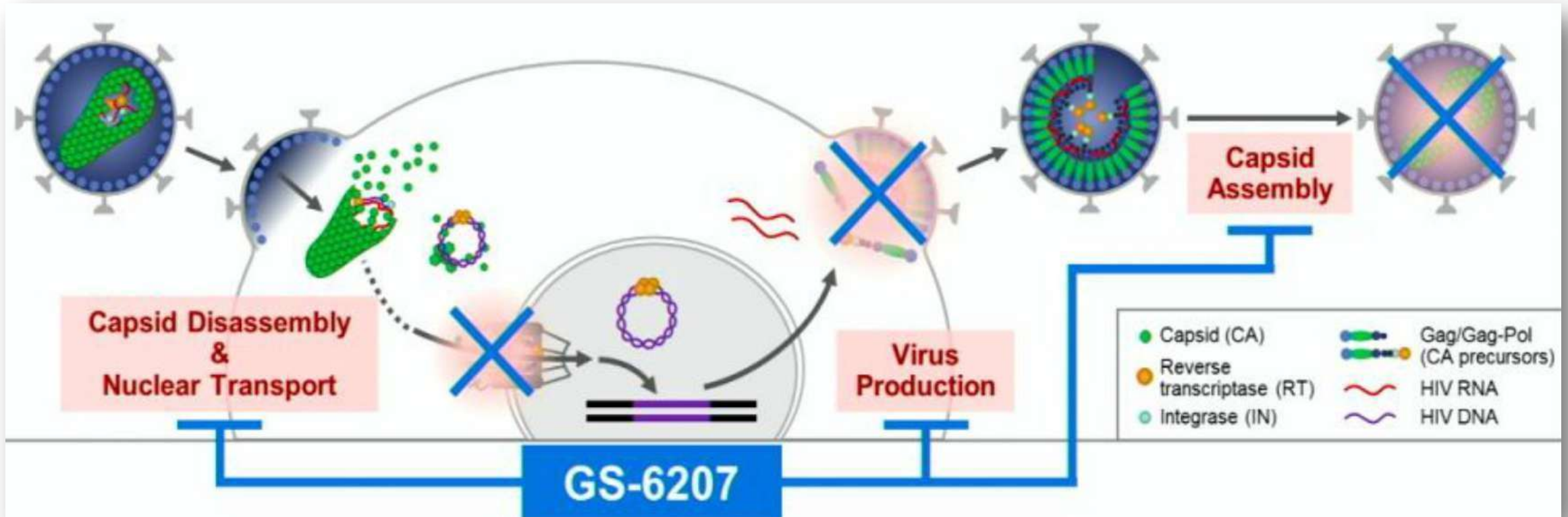
Efficacy and safety of two fixed doses of ibalizumab plus optimized background regimen in treatment-experienced HIV-positive individuals

Edwin DeJesus ¹, William J Towner Jr ², Joseph C Gathe ³, R Brandon Cash ⁴, Kaitlin Anstett ⁴

- OBR rejim ile birlikte 24. haftada viral yükte anlamlı olarak azalma ve CD4 hücre sayısında artış
- Ciddi advers etki yok

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



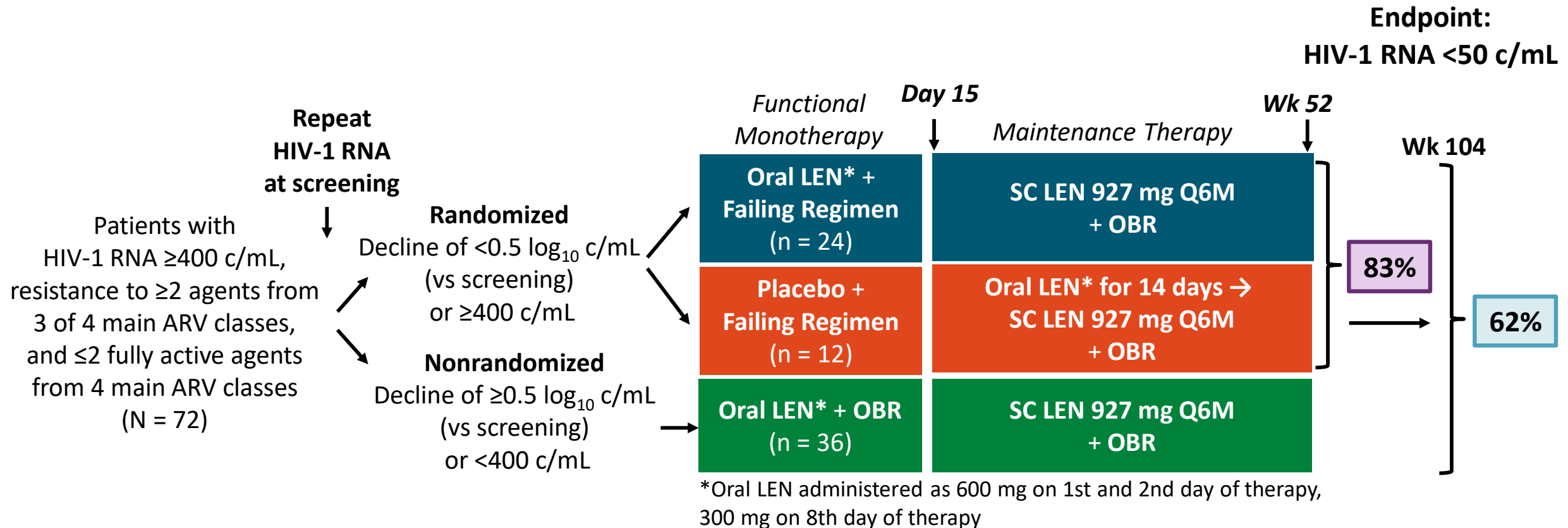
Lenakapavir

- Başlangıç dozundan sonra **her 26 haftada 1 (± 2 hf)**
 - Başlangıç dozu 1. seçenek
 - **1.gün 927 mg SC + 600 mg PO , 2.gün 600 mg PO**
 - Başlangıç dozu 2.seçenek
 - **1.ve 2. gün 600 mg PO, 8.gün 300 mg PO, 15.gün 927 mg SC**
- Her doz bir sağlık profesyoneli tarafından karın bölgesine 2 enjeksiyon olarak (her biri 463.5 mg/1.5 mL)
- En sık YE (insidans $\geq 3\%$): bulantı ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (nodül dahil)



Karın bölgesinde, göbek deliğinden en az 5 cm uzakta bir enjeksiyon bölgesi seçin^a

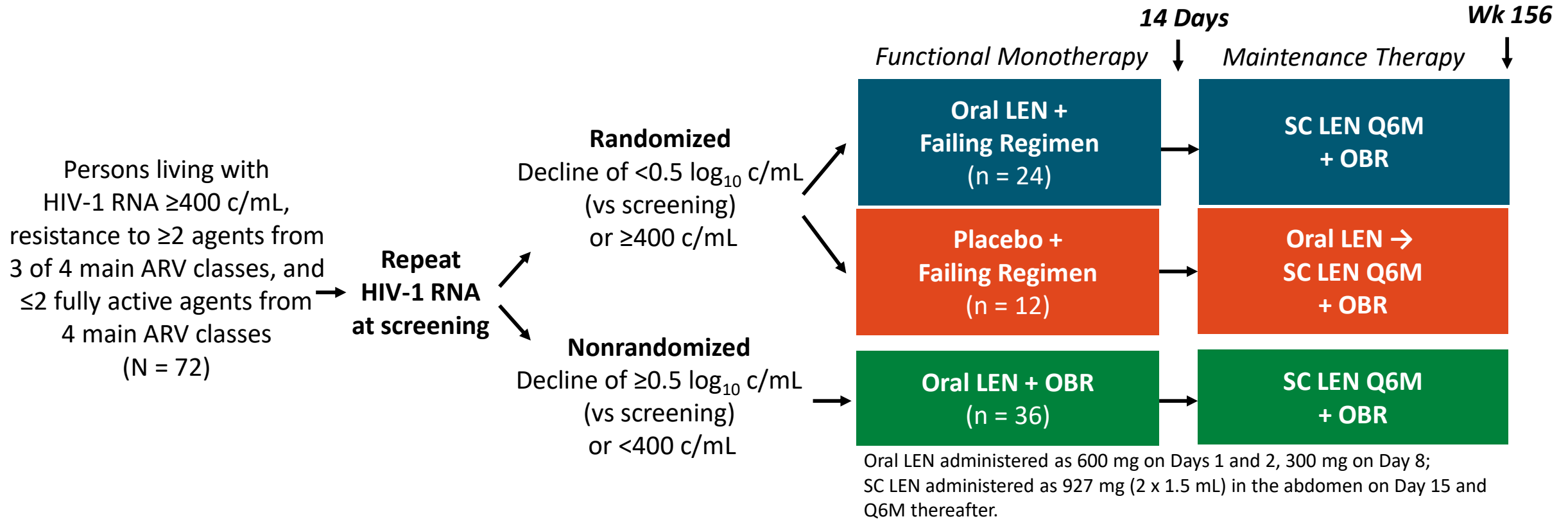
CAPELLA: Yoğun ART Deneyimli HİYK'de Lenacapavir



- **Etkinlik: FDA anlık değerlendirimi ile HIV-1 RNA <50 k/mL**

CAPELLA: Çok İlaça Dirençli HIV ile Yaşayan Kişilerde UE SC Lenacapavir

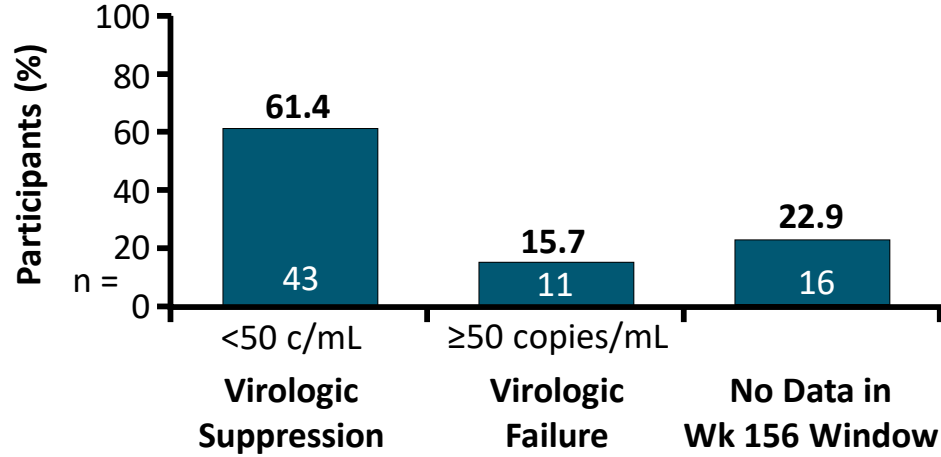
- 2-kohort, Faz II/III



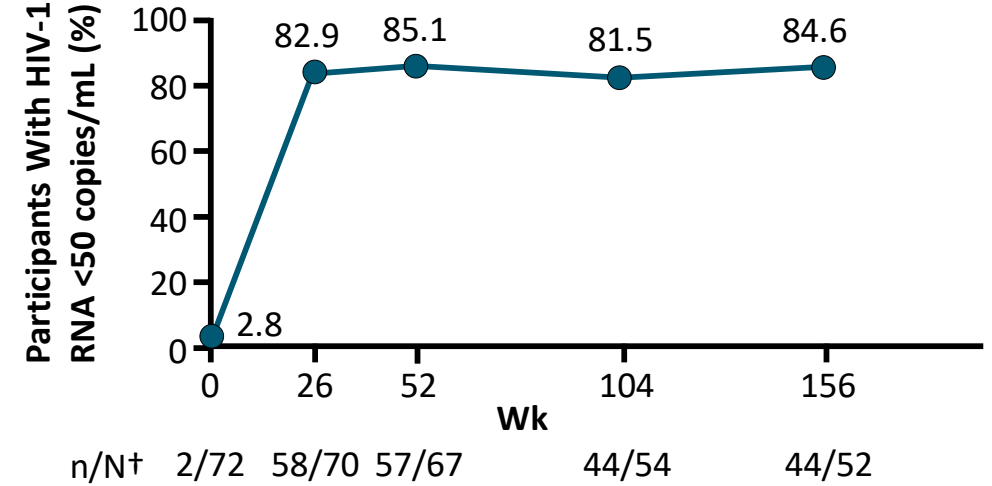
- Sonlanım:** Etkinlik : FDA anlık değerlendirimi ile 156. haftada direnç ve güvenlik verileri

CAPELLA: 156. Hafta Etkinlik ve Güvenlik

FDA Snapshot at Wk 156 (n = 70*)



Viral Suppression by Missing = Excluded Analysis



*2 participants excluded (missing HIV-1 RNA at Wk 156 but completed study before reaching upper limit of analysis window).

†Denominator for percentages is number of persons with non-missing HIV-1 RNA values at each time point.

- Katılımcıların %72'si tedaviye devam etti ve LEN enjeksiyonlarının %98'i $\pm$ 14 günlük program ile uygulandı
 - Tedaviyi bırakma nedenleri: izlemiden çıkma (n = 8), onamın geri alınması (n = 5), araştırmacının takdiri (n = 2), AE (n = 2, 1. derece enjeksiyon yerinde nodül), ölüm (n = 3)

CAPELLA: 156. Haftada LEN Direnç Gelişimi

- N = 72 CAPELLA katılımcısı ,
n = 14 : LEN direnci ortaya çıktı
 - n = 9 : 52.haftada
 - n = 5: 52 – 104. haftalar arasında
 - n = 0: 104 -156. haftalar arasında
- Direnç gelişen tüm katılımcılarda **önceki tedavide hiç tam aktif ajan yoktu** veya **uyumsuz hastalardı**
- Mutasyonlar: M66I; Q67H/K/N; K70H/N/R/S; N74D/H/K; A105S/T; T107A/C/N/S
- LEN'e devam edilen 5 kişide yeniden baskılanma sağlandı

Characteristic, n	Total Population (N = 72)
OBR	
■ No fully active agents in OBR	4
■ Inadequate adherence to OBR	10
Resuppressed while continuing LEN	5
■ With OBR change	2
■ Without OBR change	3
Not resuppressed	9
■ Continued LEN	6
■ Discontinued LEN for reasons unrelated to efficacy (death, nonadherence, lost to follow-up)	3

OBR: optimized background regimen

Uyum Sorunu ve INSTI/NNRTI Direnci Olan HIV ile Yaşayan Kişilerde UE CAB + RPV + LEN

- ABD Misisippi Üniversitesi Erişkin Bakım Kliniği'nden vakalar

People with HIV and recurrent viremia; historical or current CAB or RPV RAMs; partially or fully active CAB according to mutation scores (N = 9)



LA CAB 600 mg + RPV 900 mg IM Q2M
(after Q1M initiation x 2 doses)
+
LEN 927 mg SC Q6M
(with oral lead-in x 2 days)



*Follow-up at
24-36 wk*

- Katılımcılar multidisipliner bir panel tarafından seçildi
- Sonlanımlar: HIV-1 RNA <200 k/mL, tedavi ile ortaya çıkan direnç, CD4+ hücre sayısında değişim yüzdesi

LA CAB + RPV + LEN: 24-36. Hafta Sonuçları

Baseline Characteristics	All Patients (N = 9)
Female, n	6
Black, n	9
Baseline CD4+ count, cells/mL (range)	420 (23-1199)
Baseline HIV-1 RNA, copies/mL (range)	36,251 (36-251,000)

- Başlangıçta n = 1 hastada CAB RAM ve n = 9 hastada RPV RAM vardı
 - 1 hastada CAB'e düşük düzey direnç düşündüren N155H, T977A CAB RAM'leri vardı
- **24-36. haftada, tüm katılımcılarda HIV-1 RNA <200 k/mL idi; tedavi ile ortaya çıkan direnç gözlenmedi**
- **Başlangıç CD4+ sayısı <200 h/mL olan hastalarda, %208 artış gözlendi**

Dirençli HIV Enfeksiyonlarında Yeni ART'ler

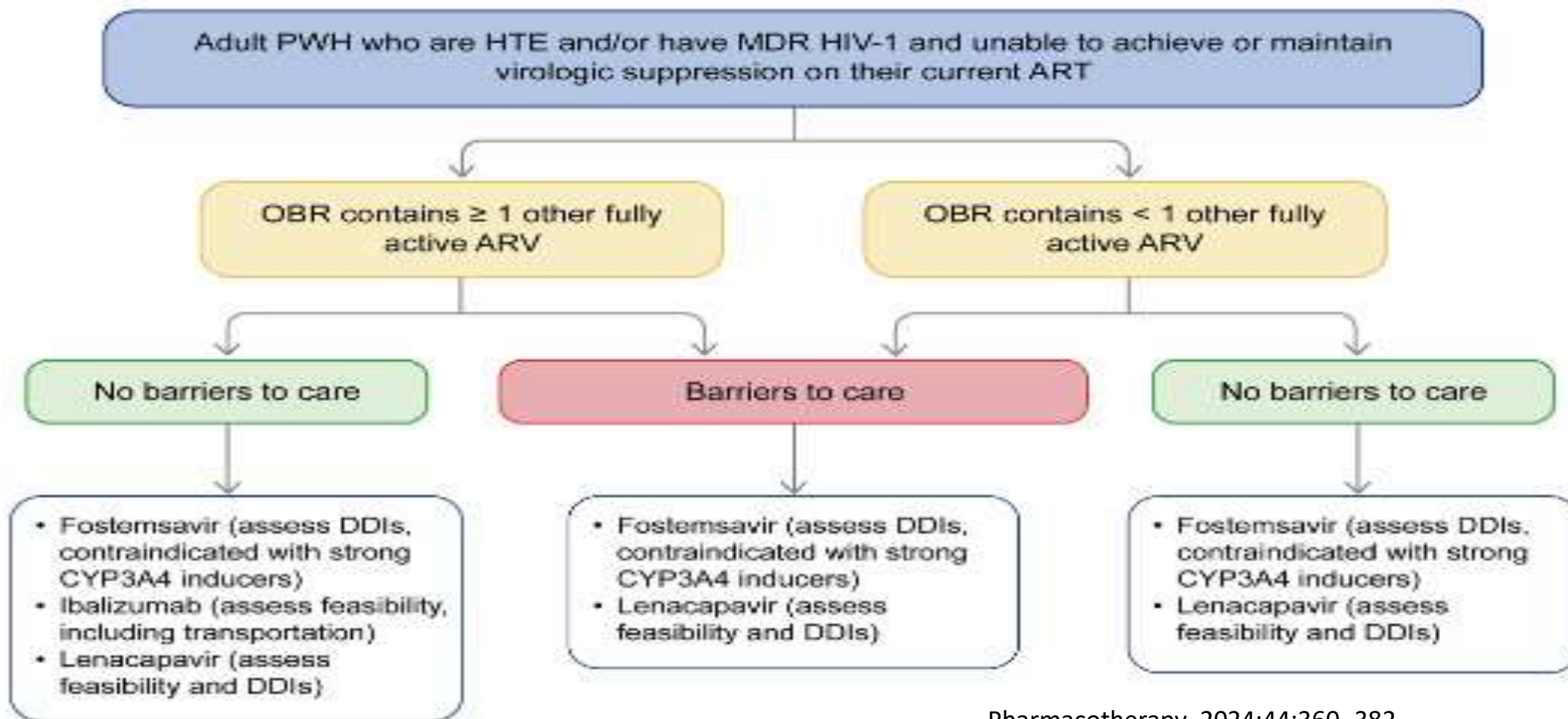
Özellik / İlaç	Fostemsavir	Ibalizumab	Lenacapavir
Sınıf	gp120 bağlanma inhibitörü	CD4 post-bağlanma inhibitörü	HIV-1 kapsid inhibitörü
Etki Mekanizması	gp120'ye bağlanarak CD4 ile etkileşimi engeller	CD4'e bağlandıktan sonra giriş basamağını engeller	Kapsidi inhibe ederek replikasyonu durdurur
Klinik Etkinlik	BRIGHTE: %60 (96. hafta)	TMB-301: %56 (96. hafta)	CAPELLA: %84,6 (156. hafta)
Endikasyon	Çoklu ilaç direnci olan erişkinler	Çoklu ilaç direnci olan erişkinler	Çoklu dirençli HIV veya uzun etkili araştırmalar
Uygulama Şekli	Oral, 600 mg günde 2 kez	IV, 2 g yükleme + 800 mg 2 haftada bir	Oral yükleme + 76 günde bir SC 927 mg
Yan Etkiler	Bulantı, baş ağrısı, döküntü	İnfüzyon reaksiyonları, ishal	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, yorgunluk

Dirençli HIV Enfeksiyonlarında Yeni ART'ler

Özellik / İlaç	Fostemsavir	Ibalizumab	Lenacapavir
FDA Onayı	2020	2018	2022
Kombinasyon Gerekliliği	En az bir aktif ajanla	Aktif ajanlarla birlikte	Kombine veya STR araştırmalarıyla
Avantajlar	Oral, farklı mekanizma, iyi tolerans	Yeni mekanizma, ileri dirençte etkili	Uzun etkili, kapsid hedefli
Dezavantajlar	CYP3A4 etkilenimi, 2x doz	Yüksek maliyet, IV gereksinimi	Sınırlı erişim, direnç verileri izleniyor

Consensus recommendations for the use of novel antiretrovirals in persons with HIV who are heavily treatment-experienced and/or have multidrug-resistant HIV-1: Endorsed by the American Academy of HIV Medicine, American College of Clinical Pharmacy

David B. Cluck¹ | Daniel B. Chastain² | Milena Murray^{3,4} | Spencer H. Durham⁵ |



Optimize Arkaplan Rejimler (OBT)

- Fenotipik ve genotipik direnç testleri hala **kritik**.
- **Yeni ajanlar ile aktif standart ilaçların** kombinasyonu
 - **Darunavir/Cobicistat** (PI-duyarlı suşlarda)
 - **Dolutegravir** (parsiyel integras direnci olup, Q148- olmayan suşlarda)

Deneyisel Tedaviler ve Gelecek (Pipeline)Ajanlar

- **Yeni integras inhibitörleri : GS-1720**
- **Maturation inhibitörleri:** (e.g., GSK3532795)
- **Geniş nötralizan antikorlar:** VRC01, 3BNC117, 10-1074

Pipeline: Yeni Moleküller

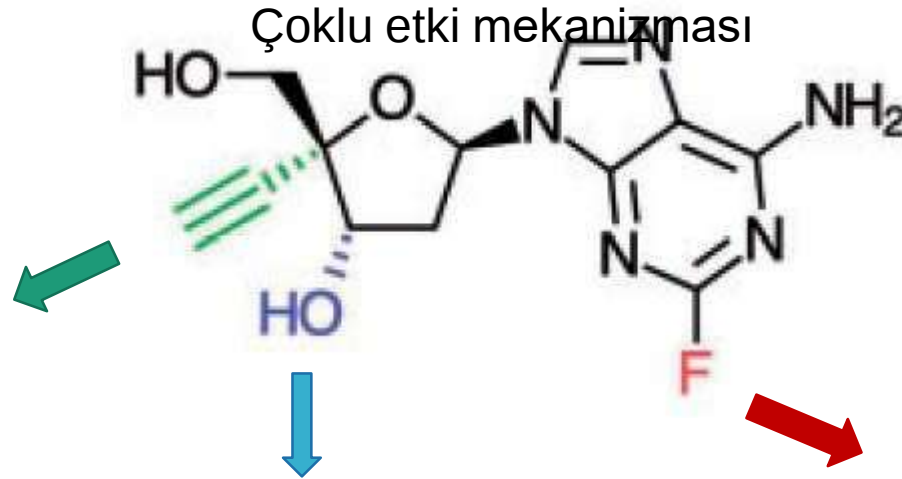
İlaç / Kod	Firma	Etki Mekanizması	Aşama	Notlar
GSK3640254	GSK	Matürasyon inhibitörü	Faz 2	PI/NNRTI dirençli suşlarda potansiyel.
Lenacapavir	Gilead	Kapsid inhibitörü	Faz 3 / Onaylı	6 ayda bir SC form; HTE hastalarda kullanımda.
Islatravir	Merck	Uzun etkili NRTTI	Faz 2/3	HTE hastalarda deneniıyor.
MK-8527	Merck	NNRTI (uzun etkili)	Faz 1	Uzun etkili form, dirençli olgular için potansiyel.
GS-1720	Gilead	Uzun etkili RT inhibitörü	Preklinik	Yeni nesil NRTI; hedef HTE hasta grubu.
Obefazimod	Abivax	Tat inhibitörü	Faz 2b	Replikasyon azaltır, immunomodülatör etki.

Pipeline: Geniş Nötralizan Antikorlar (bNAbs)

Antikor	Kombinasyon	Klinik Aşama	Kullanım Bağlamı
3BNC117 + 10-1074	bNAb kombinasyonu	Faz 2b	HTE hastalarda viremi kontrolü ve rezervuar baskısı
PGT121	Tekli veya kombine	Faz 1/2	Geniş nötralizasyon yeteneği
GS-5423 + GS-2872 Gilead		Faz 1/2	Lenacapavir ile kombinasyon; uzun etkili bNAb

Islatravir, MK-8591

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



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

3'-hidroksi grubu :
Revers transkriptaza bağlanma afinitesini artırır

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

Islatravir: NRTTI

Çok düşük dozlarda bile güçlü antiviral aktivite

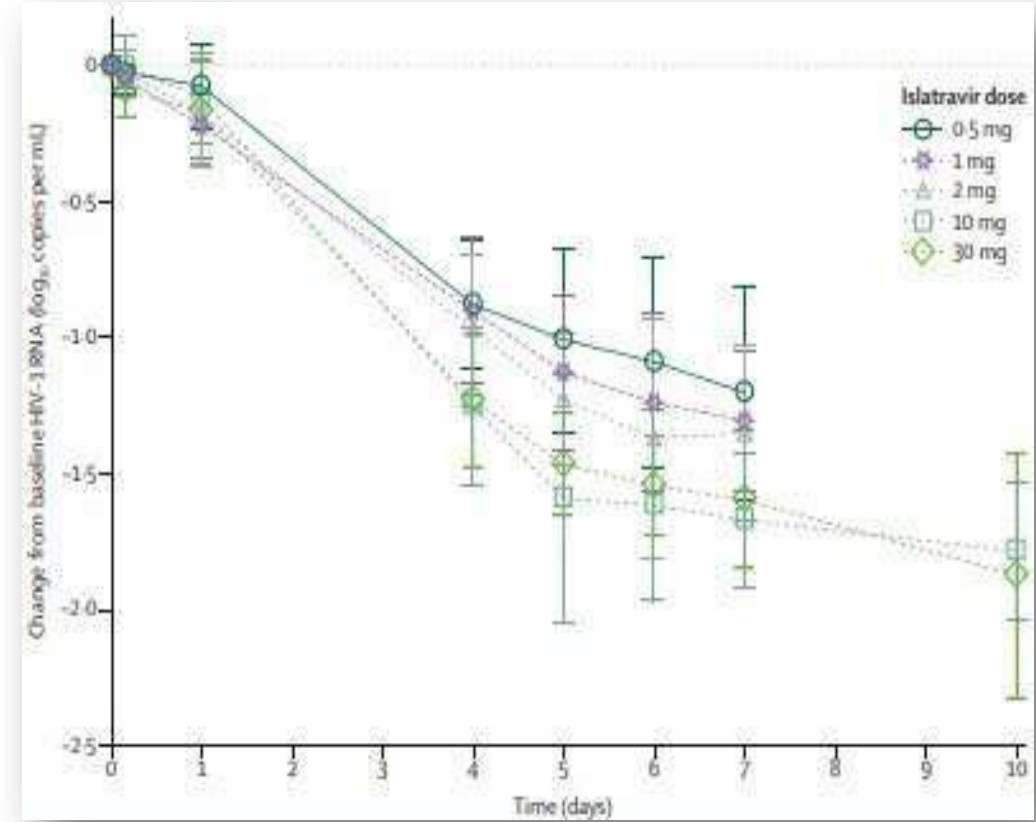
Açık etiketli, Faz 1b: n=30, ART deneyimsiz bireyler, monoterapi, 0.5 mg tek doz ile

- 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

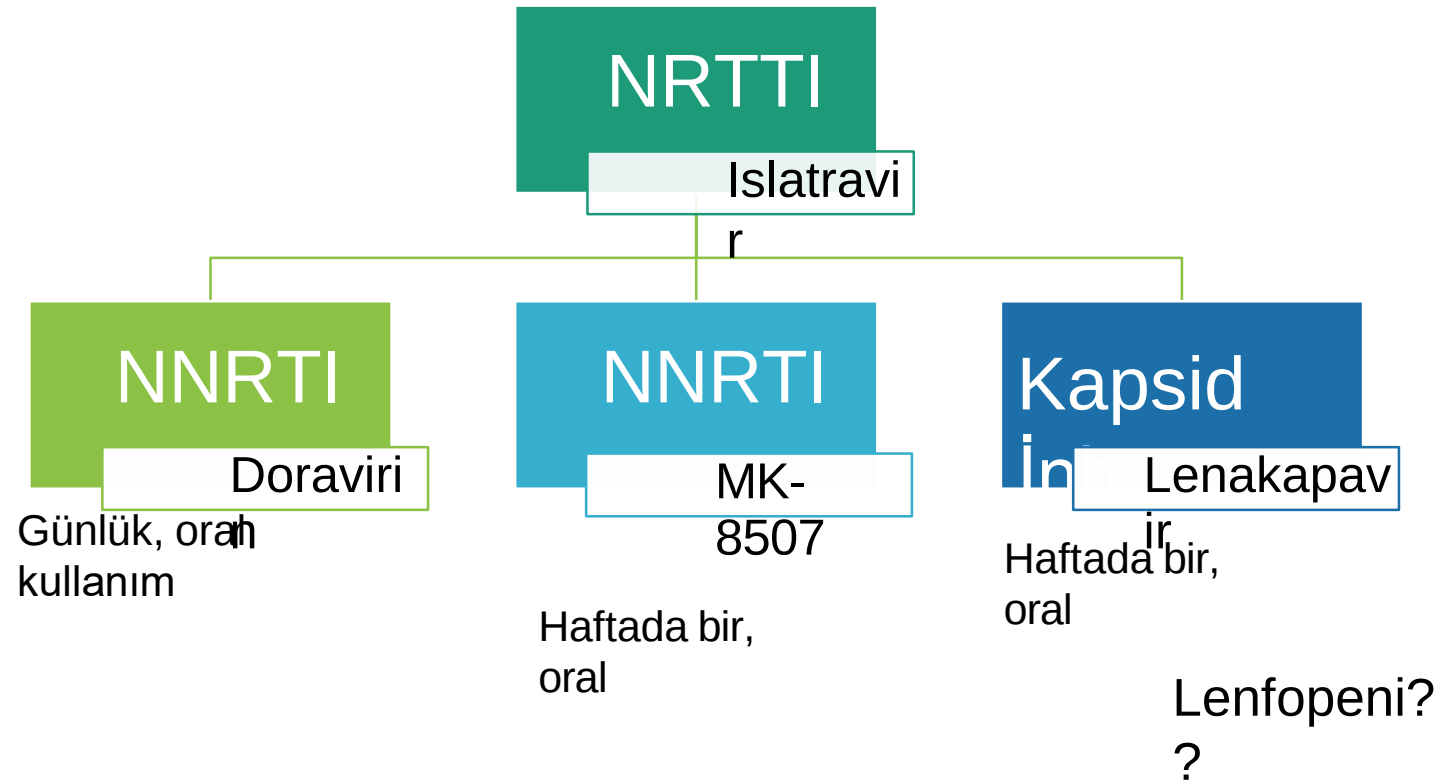
HIV-1, HIV-2, dirençli suşlara etkili



Islatravir Çalışmalar

ART

Temas Öncesi
Profilaksi



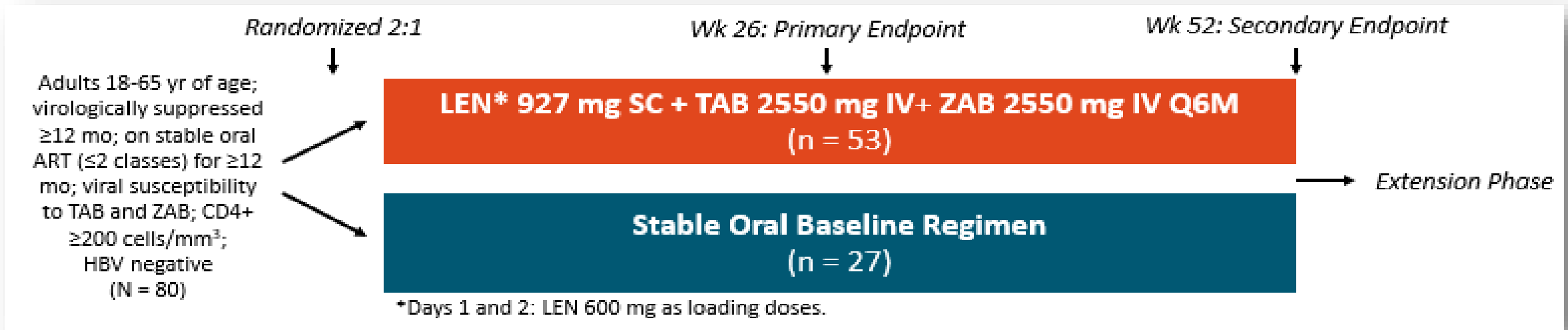
Ayda bir,
oral

İnjesiyo
n

Yıllık
implant

Lenacapavir, Teropavimab ve Zinlirvimab: Çalışma Planı

- Çok merkezli, randomize, faz II çalışma
- HIV RNA <50 k/mL >12 ay, her iki GNAK'a duyarlı olan, HIYK'ler, LEN+TAB+ZAB 6 ayda 1 ve günlük ART koluna, 2:1 randomize edilmiş



- Birincil sonlanım: 26.haftada FDA anlık değerlendirimi ile HIV-1 RNA ≥ 50 k/mL
- İkincil sonlanım : Güvenlik; CD4+ hücre sayısı değişiklikleri; LEN, TAB ve ZAB farmakokinetik; 26. haftada anti-ilâç antikorlar

Lenacapavir, Teropavimab ve Zinlirvimab: 26. hafta sonuçları (FDA Anlık Değerlendirmesi)

Efficacy Parameter at Wk 26, n (%)	LEN + TAB + ZAB (n = 53)	Stable Oral Baseline Regimen (n = 27)
HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL	1 (1.9)	0
HIV-1 RNA < 50 c/mL	51 (96.2)	26 (96.3)
No virologic data	1 (1.9)*	1 (3.7) [†]

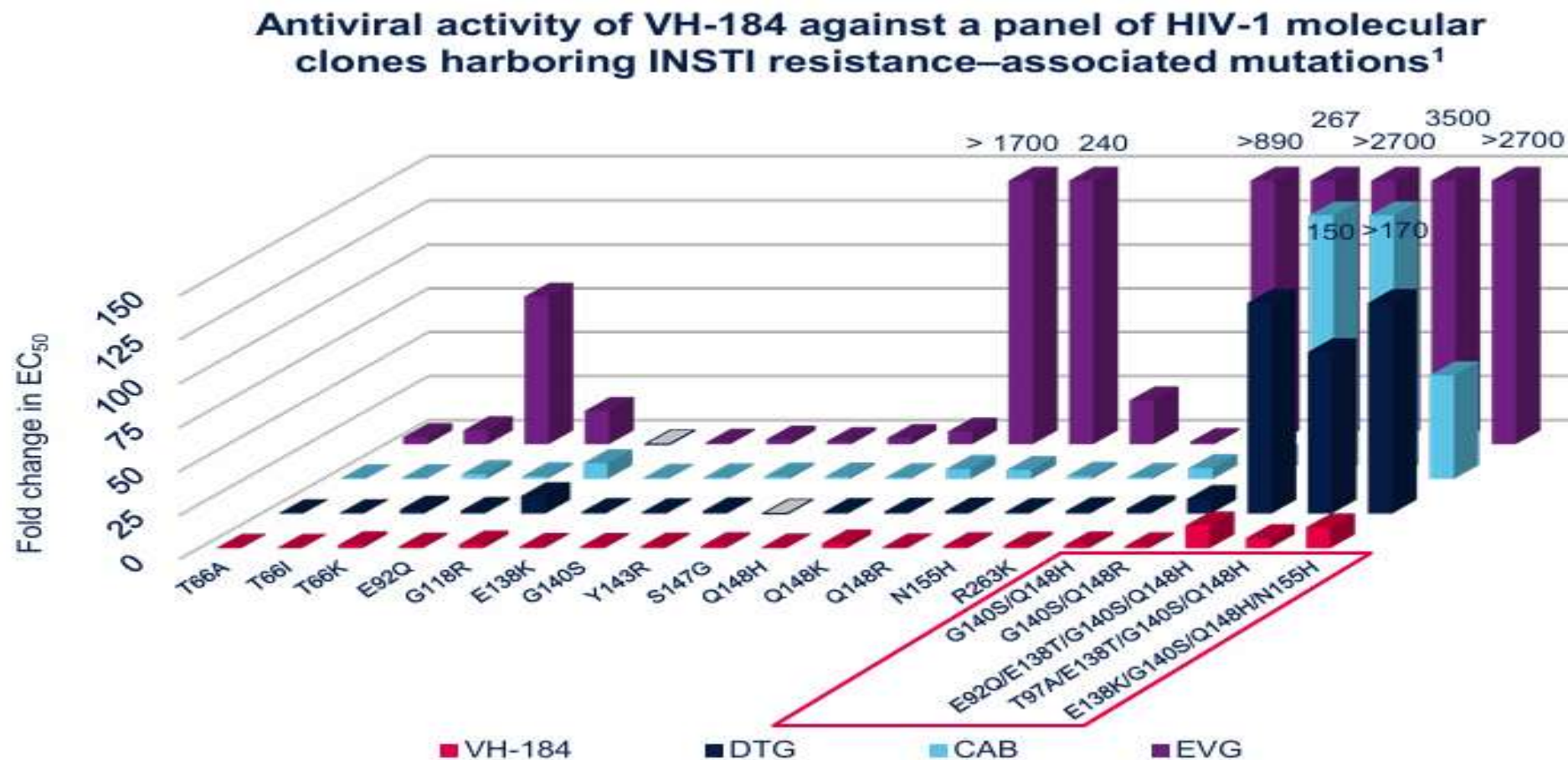
*Discontinued study drug at investigators decision (relocation).

[†]Discontinued stable baseline regimen owing to adverse event (metastatic pancreatic carcinoma).

- **6 ayda 1 uygulanan LEN+2 gNAk ile katılımcıların %96'sında virolojik baskılanma** sürdürüldü

- LEN+TAB+ZAB kolundaki 1 hastada virolojik başarısızlık vardı
- Hafif LEN enjeksiyon yeri reaksiyonları yaygındı, İYR nedeni ile tedaviyi bırakan katılımcı yok
- Her iki kolda, anlamlı fark olmaksızın CD4+ hücre sayıları arttı ($P = .2$)

VH-184: 3. Kuşak INSTI



Brief Communication | Published: 03 January 2025

Sustained virologic suppression of multidrug-resistant HIV in an individual treated with anti-CD4 domain 1 antibody and lenacapavir

- MDR HIV ve Kaposi sarkomu olan 58 yaşında bir erkek
 - Anti-CD4 D1 antikoru **UB-421** + kapsid inhibitörü **lenacapavir**
 - Plazma viremisinde gecikmeli ancak sürekli baskılanma ve CD4+ T hücre sayısında önemli bir artış
-
- UB-421 veya lenacapavir direnci gelişmemiş
 - 3 siklus lipozomal doksorubisin ve 5 doz 1 (PD-1) monoklonal antikor pembrolizumab: KS'de iyileşme
 - Sonuç: UB-421 ile LEN kombinasyon tedavisinin, sınırlı tedavi alternatifleri olan MDR HIV'li kişilerde kalıcı virolojik baskılama sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç

- HIV tedavisinde yeni bir çağ başlıyor
- Sınırlı seçeneklere sahip hastalar için durum artık umutsuz değil
- **Lenacapavir, fostemsavir, ibalizumab** gibi ajanlar son derece dirençli suşlarda bile virolojik baskılanma sağlıyor
- Yakın klinik takip, erişim eşitliğinin sağlanması ve direnç testlerinin stratejik kullanımı bu yenilikleri kalıcı sonuçlara dönüştürmek için şart

