



KLİMİK ANADOLU HIV SİMPOZYUMU

26-28 EYLÜL 2025

Çukurova Üniversitesi,
İ. Akif Kansu Toplantı Salonu, Adana



HIVÇG KLİMİK DERNEĞİ
HIV/AIDS ÇALIŞMA GRUBU



09.00-10.00 **OTURUM 3**

Tedavi Deneyimli Hastaların Yönetimi: Seçenekler Kısıtlı mı?

Oturum Başkanları: **Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU**, **Ferit KUŞÇU**

Yeni Moleküller (Lenacapavir, Fostemsavir, Ibalizumab), **Orçun BARKAY**

Olgularla Tedavi Deneyimli Hastaya Yaklaşım, **Ayşe Özlem METE**

Dr. Orçun BARKAY
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Sunum Planı

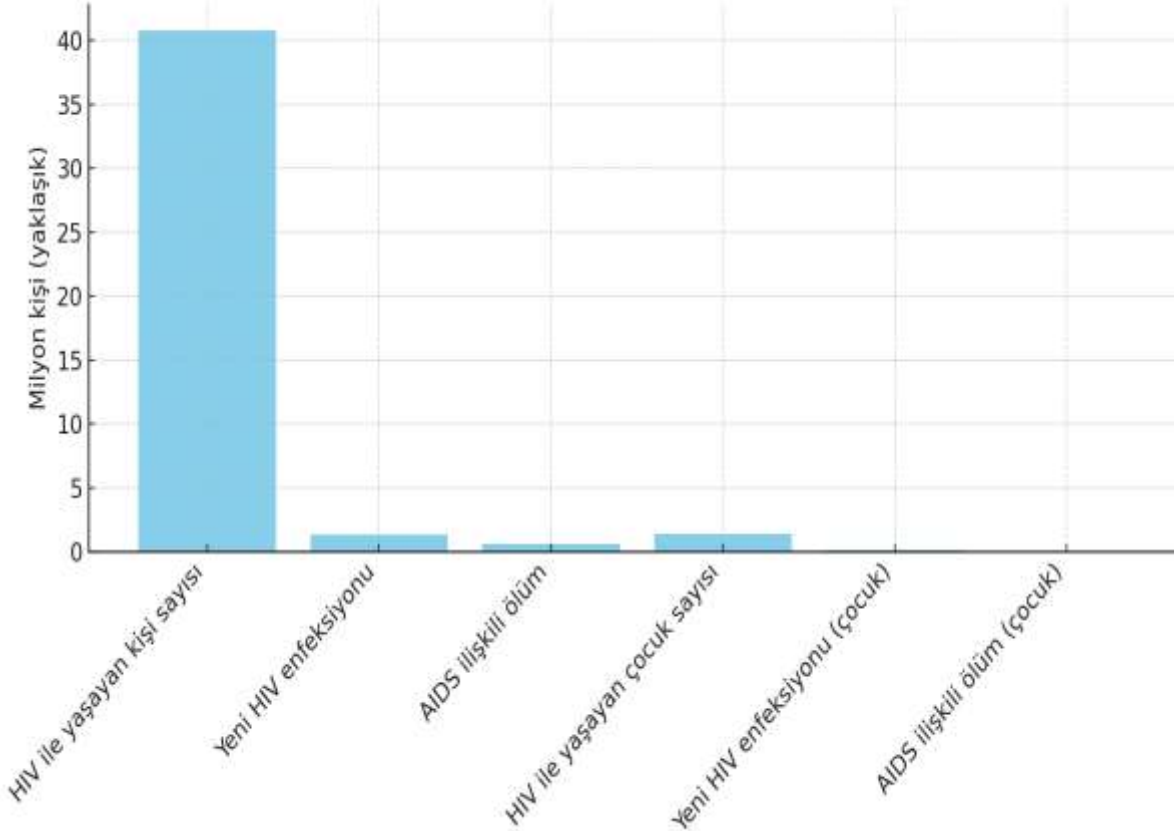


- Epidemiyoloji (özet)
- Ülkemizde son durum
- FDA onaylı antiretroviraller (ART)
- Kılavuzlara göre başlangıç ART rejimleri (özet)
- Tedavi deneyimli hasta tanımı
- Lenakapavir
- Fostemsavir
- İbalizumab



Epidemiyoloji

Küresel HIV Verileri - 2024 (UNAIDS 2025 Raporu)



•**HIV ile yaşayan kişi sayısı (2024 sonu):**
40.8 milyon [37.0–45.6 milyon] kişi.

•**Yeni HIV enfeksiyonu (2024):**
1.3 milyon [1.0–1.7 milyon] kişi.
(2010'a göre %40 azalma)

•**AIDS ilişkili ölüm (2024):**
630.000 [490.000–820.000] kişi.
(2010'a göre %54 azalma)

•**HIV ile yaşayan çocuk sayısı (2024):**
1.4 milyon [1.1–1.8 milyon] çocuk (<15 yaş).

•**Yeni HIV enfeksiyonu – çocuk (2024):**
120.000 [82.000–170.000] çocuk.
(2000–2024 arasında 4.4 milyon çocuk enfeksiyonu önlendi)

•**AIDS ilişkili ölüm – çocuk (2024):**
75.000 [50.000–110.000] çocuk.
(2010'daki 240.000'den düşüş)

Ülkemizde son durum

1985- 15 Ağustos 2025: **51469**

% **82** Erkek, %**18** Kadın

En sık 25-34 yaş

Olası bulaş yolları:

- %**26** heteroseksüel
- %**60,3** bilinmiyor???



FDA Onayı Olan Antiretroviral İlaçlar

Revers Transkriptaz İnhibitörleri		İntegraz İnhibitörleri	Proteaz İnhibitörleri	Giriş İnhibitörleri
NRTI	NNRTI			
1987 Zidovudin 1991 Didanozin 1992 Zalcitabin 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			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 Kapsid inhibitörü 2022 Lenakapavir

Başlangıç ART Rejimleri – Kılavuzlar

DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ³
▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG + (FTC or 3TC) + (TAF veya TDF) ▪ DTG/3TC[†]	▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG + FTC/TAF ▪ DTG + FTC/TDF ▪ DTG + 3TC/TDF ▪ DTG/3TC^{†‡}	▪ 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

* 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.

1. DHHS ART Guidelines. 2024.

2. Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2025;333(7):609–628.

3. EACS Guidelines v 12.0.2023

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



Kılavuzlara Göre Tedavi Deneyimli HİYB Yönetimi

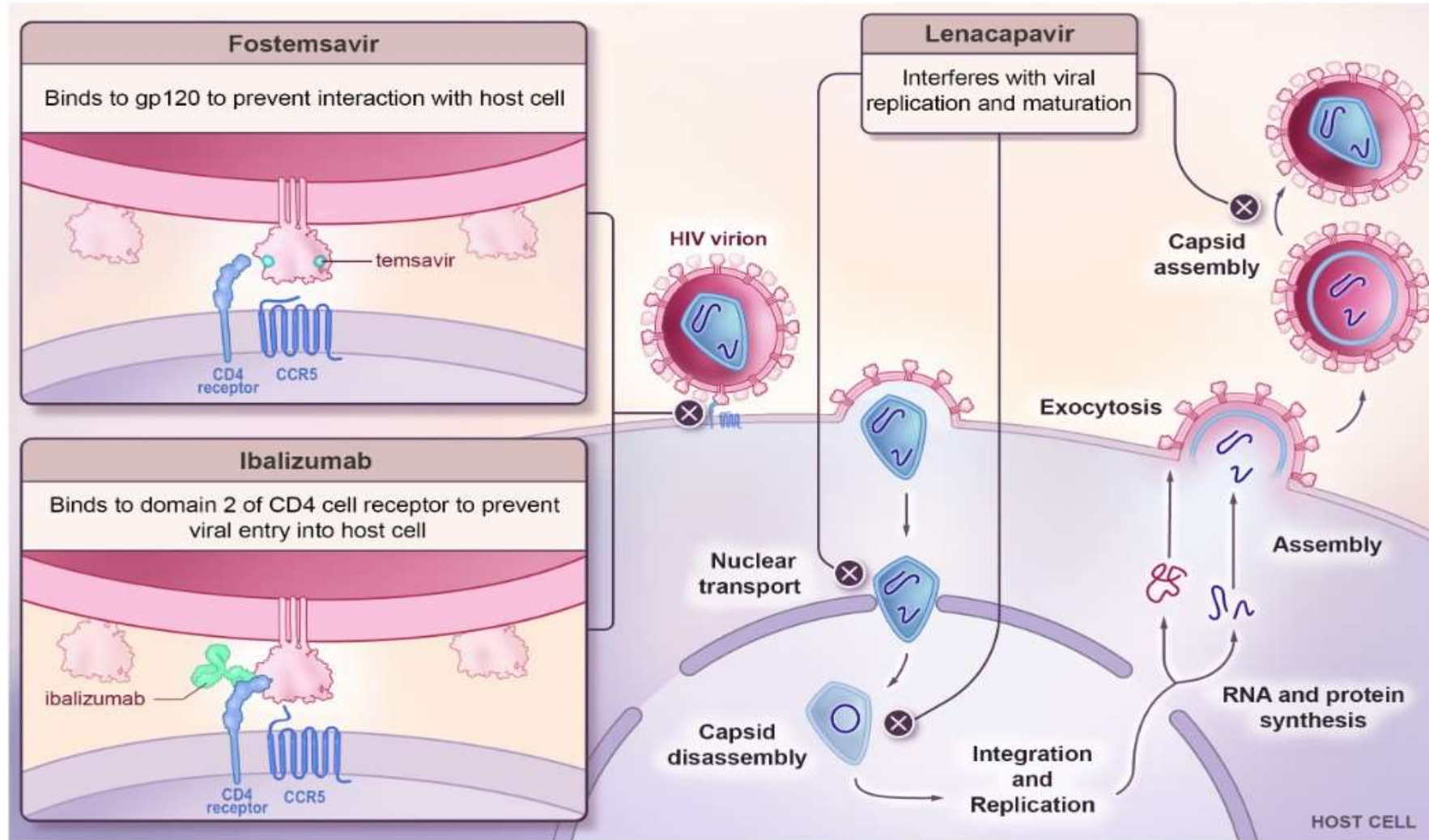
EACS → 2-3 ilaçlı aktif bir rejim oluşturulamadığında, böyle bir rejim elde etmek için LEN, FTR veya IBA gibi yeni etki mekanizmasına sahip bir ilaç eklenebilir

IAS-USA → 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

DHHS → Az sayıda tedavi seçeneği kalmış olan, çoklu veya yaygın ilaç dirençli olgularda direnç testi sonuçlarına göre mümkün olduğunca çok sayıda aktif ilaç belirleyin, farklı etki mekanizmasına sahip bir ARV ilaç kullanmayı değerlendirin (LEN, IBA, FTR)



Etki mekanizmaları



Kapsid inhibitörü	Bağlanma İnhibitörü	gNA Geniş nötralizan antikorlar
Lenakapavir	Fostemsavir	İbalizumab
Oral, SC	Oral	iv



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 –

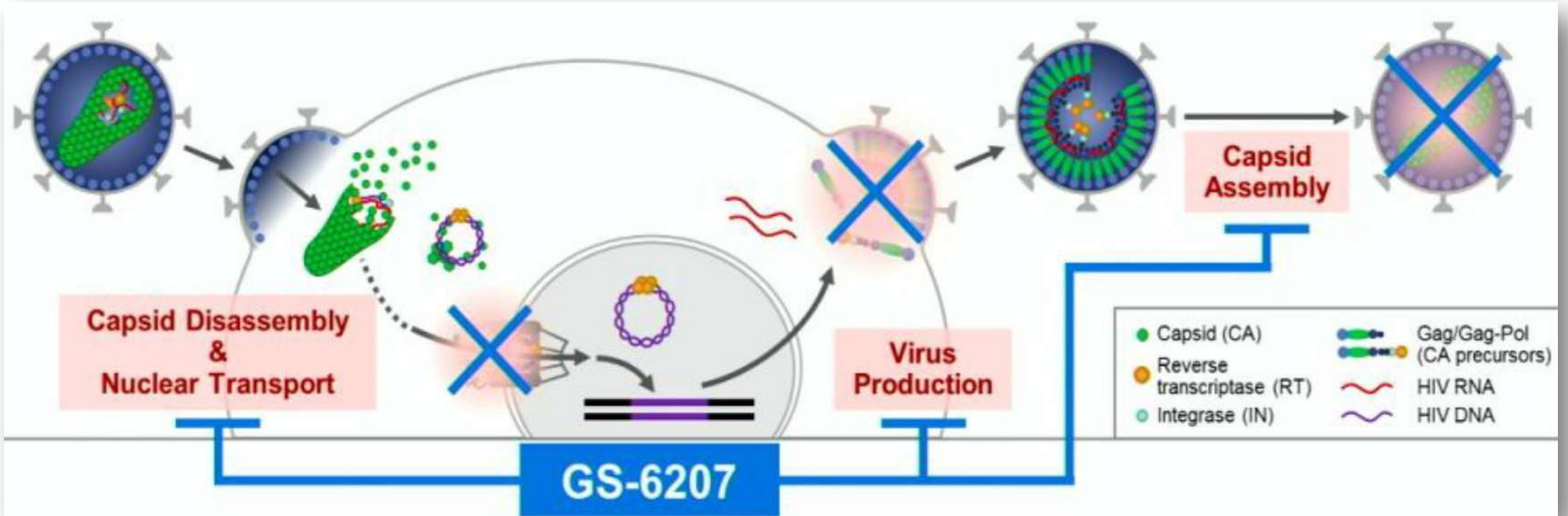
FOSTER CITY, Calif.—(BUSINESS WIRE)— Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) today announced that Sunlenca® (lenacapavir), in combination with other antiretroviral(s) (ARV), has been granted approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HIV-1 infection in heavily treatment-experienced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

Aralık 2022 Lenacapavir FDA onayı aldı

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

Lenakapavir (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 Kullanımı

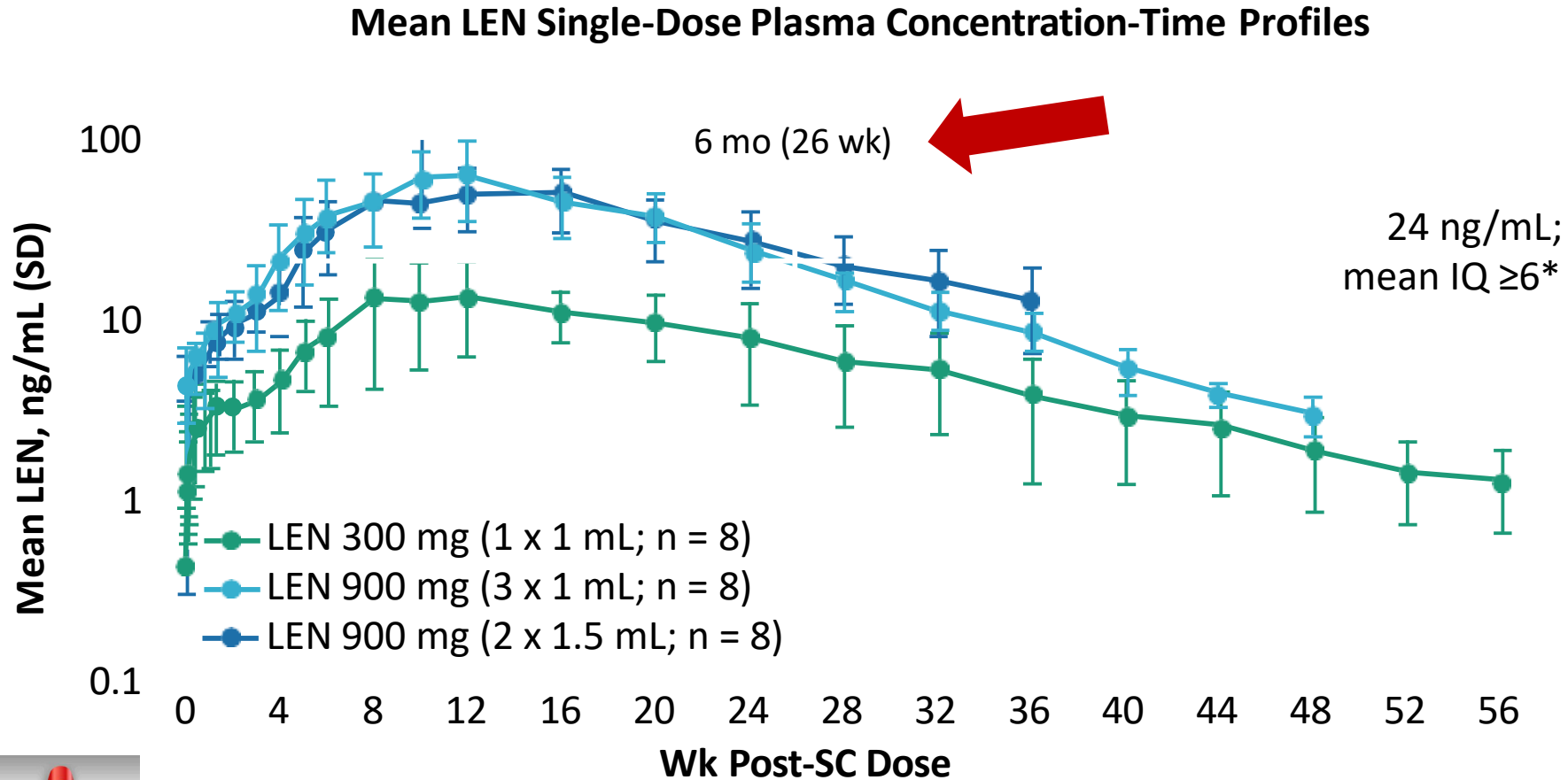
- Başlangıç dozundan sonra **her 26 haftada 1 (± 2 hf)**
 - Başlangıç dozu 1. seçenek
 - **1.gün 927 mg SC + 600 mg PO , 2.gün 600 mg PO**
 - Başlangıç dozu 2.seçenek
 - **1.ve 2. gün 600 mg PO, 8.gün 300 mg PO, 15.gün 927 mg SC**
- Her doz bir sağlık profesyoneli tarafından karın bölgesine 2 enjeksiyon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



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

Lenakapavir Farmakokinetiği

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



*Protein-adjusted EC₉₅:
macrophages, 1.16 ng/mL;
CD4+ cells, 2.32 ng/mL,
MT-4 cells, 3.87 ng/mL.

Begley. AIDS 2020. Abstr PEB0265.

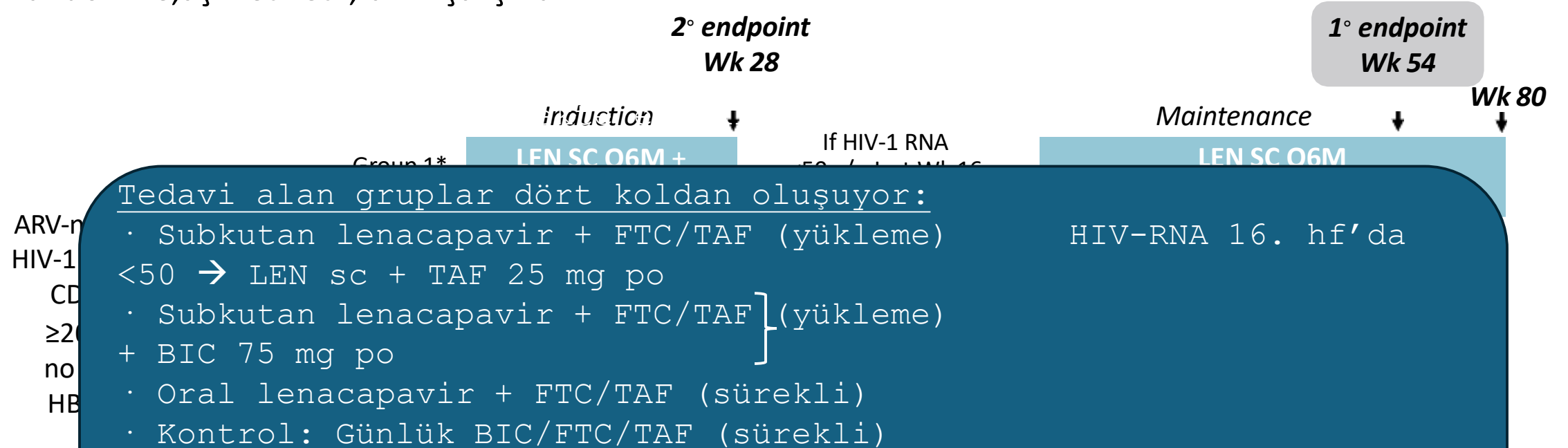
Lenacapavir- ABD' de Kullanımı

- LEN, **ağır tedavi deneyimli**, MDR HIV (+), tedavi başarısızlığı olan kişilerde optimize arka plan rejim olarak onaylandı
- Bu çalışmada, klinik bir kohortta (OPERA) LEN'in gerçek kullanım endikasyonları değerlendirilmiş
- Küçük bir grup da olsa **önceki tedavisi ile baskılanmış HIYK' de** LEN ile virolojik baskılanmanın sürdürüldüğü bildirilmiş

Parameter	#pts
Background regimen <3 meds	43/67
Added LEN, no change to background	38/67
Added LEN, simplified background	15/67
Added LEN, changed but not simplified background	3/67

CALIBRATE: Lenacapavir, Tedavi Deneyimsiz Erişkinler

- Randomize, açık etiketli, faz III çalışma



Birincil sonlanım noktası (SN): 54. haftada HIV RNA <50 kopya/mL oranı

İkincil SN: 24. ve 80. haftada HIV RNA <50 kopya/mL olan hasta oranı; 24., 54. ve 80. haftalarda CD4 hücre sayısındaki ortalama

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				
FDA snapshot analysis (ITT)				
▪ HIV-1 RNA <50 c/mL				
▪ HIV-1 RNA >50 c/mL				
▪ No				

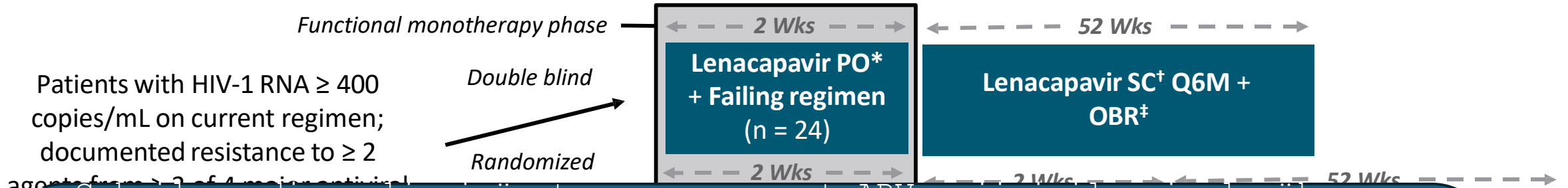
- 54. haftada **virolojik baskılanma** oranları:
 - SC lenacapavir + TAF kolunda %90 <50 kopya/mL
 - SC lenacapavir + BIC kolunda %85 <50 kopya/mL
 - Oral lenacapavir + FTC/TAF kolunda %85 <50 kopya/mL
 - Kontrol kolunda (BIC/FTC/TAF) oran benzer seviyede (yaklaşık %92)

*3 parti

†2 of 3 p

Genellikle hafif/orta derecede subkutan enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiş (kızarıklık, şişlik, ağrı)

CAPELLA Faz II/III: Ağır ART Deneyimli Olgularda Lenakapavir



Çok ilaca dirençli virüs taşıyan, mevcut ARV rejimi ile viral yük baskılanamayan (≥ 400 kopya/mL) HIV-1 ile enfekte erişkinler (ve bazı yerlerde ≥ 12 yaş, ≥ 35 kg kişiler)

- Direnç kriteri: 3 ana ARV sınıfından ≥ 2 ajan direnci olması
- Birincil sonlanım noktası (SN): Randomize kohortta 15. günde (fonksiyonel monoterapi fazının sonu) HIV-RNA düzeyinde $\geq 0.5 \log_{10}$ k/mL azalma
- İkincil SN: 26. haftada HIV RNA < 50 kopya/mL oranı; CD4 hücre sayısındaki değişim (ortalama artış); viral başarısızlık (kapsid mutasyonu ortaya çıkması)

CAPELLA Faz II/III

Kohort 1 – Randomize / Kontrollü Kol

- **Katılımcılar:**

- Çok ilaca dirençli (MDR) HIV-1 taşıyan, **≥ 400 kopya/mL** HIV RNA'sı olan hastalar
- **En az 1 aktif ajan** içeren optimize edilmiş arka plan (OBR) rejimi bulunabilenler

- **Dizayn:**

- **Randomizasyon 2:1**
- **Lenacapavir oral yükleme + başarısız mevcut ARV rejimi** (fonksiyonel monoterapi) vs. **placebo + başarısız mevcut ARV rejimi**
- Bu faz **14 gün** sürdürülmüş → “fonksiyonel monoterapi” dönemi
- **Primer sonlanım noktası:** Day 15'te (14. gün) $\geq 0,5$ log₁₀ HIV RNA azalması

- **14 gün sonrası:**

- Tüm hastalar **subkütan lenacapavir (6 ayda bir)** + OBR'ye geçmiş
- Sadece placebo alan grupta 2 hafta süreyle LEN oral + OBR verilmiş ve sonrasında sc Len tedavisine geçilmiş.

CAPELLA Faz II/III

- **Kohort 2 – Açık Etiket (Open-Label) Kol**

- **Katılımcılar:**

- Çok ilaca dirençli HIV-1 taşıyan fakat **OBR'da tam**

Amaç:

- Daha “zor” hasta grubunda lenakapavir'in katkısını görmek
- Uzun vadeli güvenlik ve etkinliği daha heterojen bir popülasyonda değerlendirmek

- **Dizayn:**

- Başlangıçtan itibaren **lenacapavir (oral yükleme (2 hf) → subkutan 6 ayda bir)** + mevcut mümkün olan en iyi OBR verildi

- Randomizasyon yok, placebo yok → doğrudan tedaviye geçiş

CAPELLA Faz II/III

- 26. haftada **%81** (29/36) katılımcıda viral yük <50 kopya/mL; ortalama **CD4 sayısında 81 hücre/ μ L** artış
- **8/72** katılımcıda virolojik başarısızlık; bunların **4'ü** diğer OBR ilaçlarına düşük uyumla ilişkili

CAPELLA Faz II/III

- 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**

- ilaç kesilmesi yok

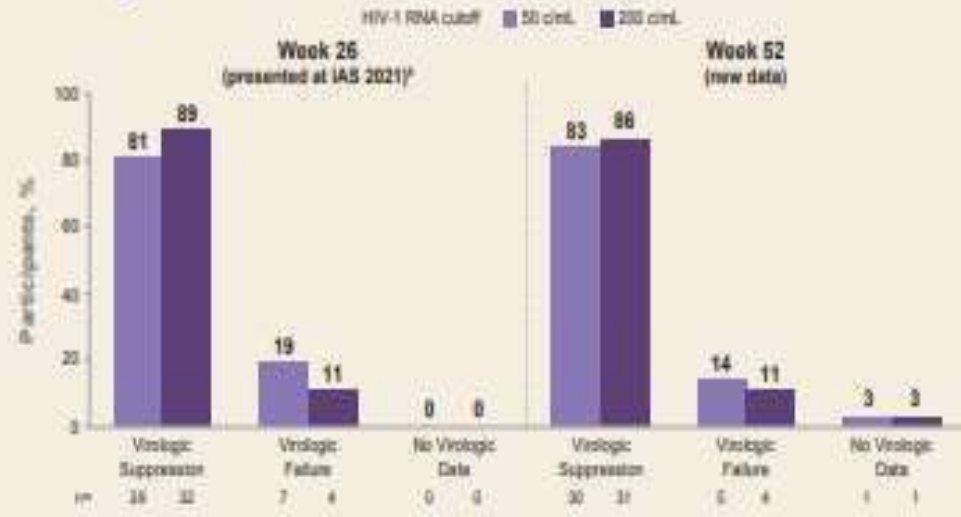
ISR to SC LEN	Cumulative Incidence (%)	Median Duration (d)
Swelling	22	11
Erythema	18	6
Nodule	18	116
Pain	14	4

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

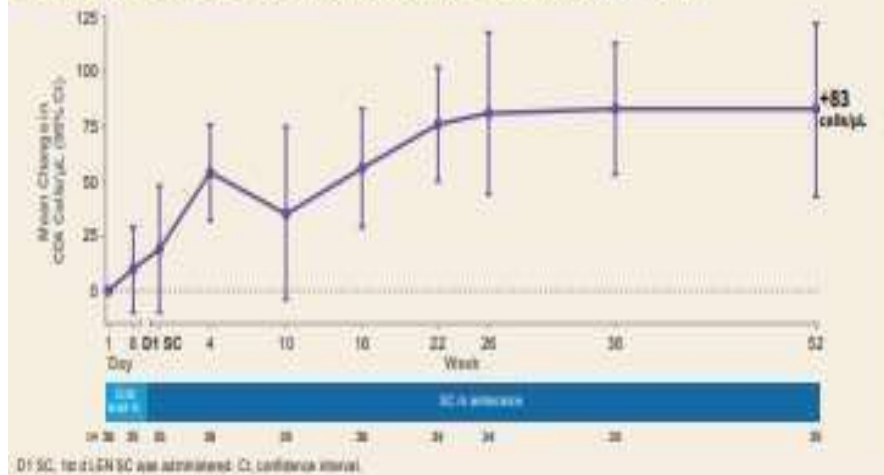
Onyema Ogbuagu,¹ Sorana Segal-Maurer,² Cynthia Brinson,³ Ploench Chetchotisakd,⁴ Kenneth Lichtenstein,⁵ Joseph McGowan,⁶ Andrew A. Wiznia,⁷ Kimberly Workowski,⁸ Hui Wang,⁹ Nicolas Margot,³ Hadas Dvory-Sobol,³ Martin S. Rhee,³ Jared M. Baeten,³ Jean-Michel Molina¹⁰

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

Efficacy in Randomized Cohort (n=36)



Changes in CD4 in Randomized Cohort (n=36)

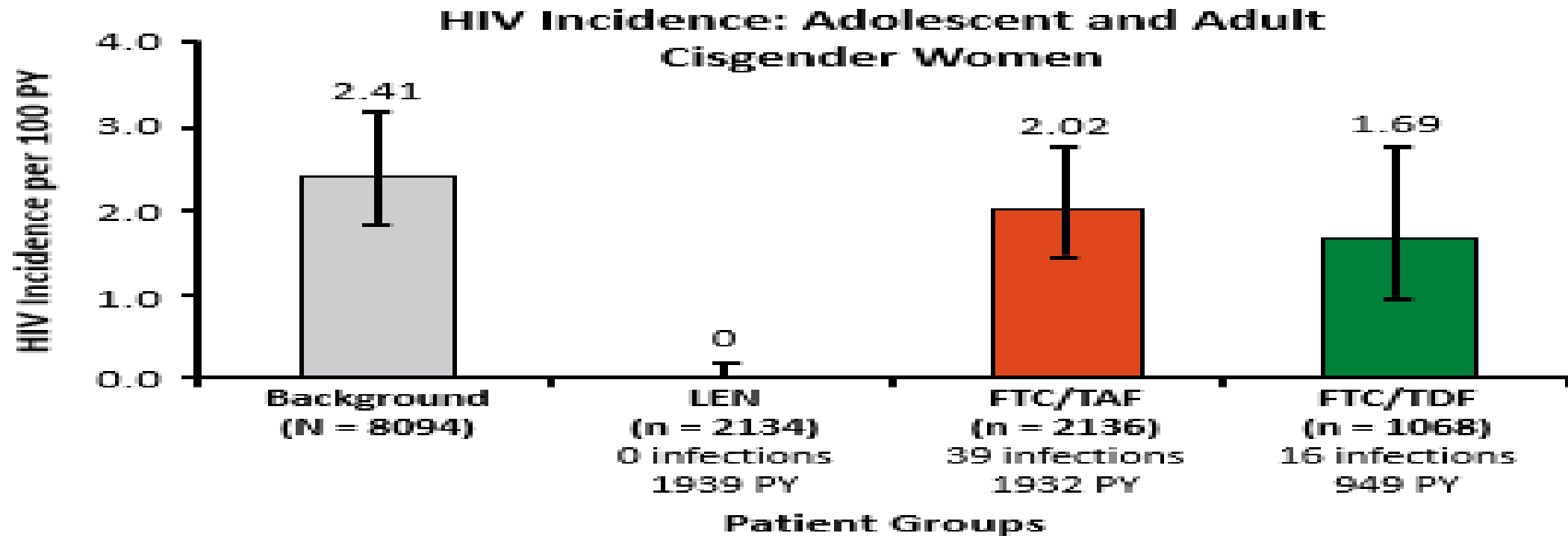


Lenacapavir + optimize edilmiş arka plan rejimi **52. hafta;**
-Virolojik baskılanma **%83** (<50 k/mL)
-CD4 sayısı ortalama **83** hücre/μL artmış

Günümüzde Uzun Etkili TÖP Seçenekleri

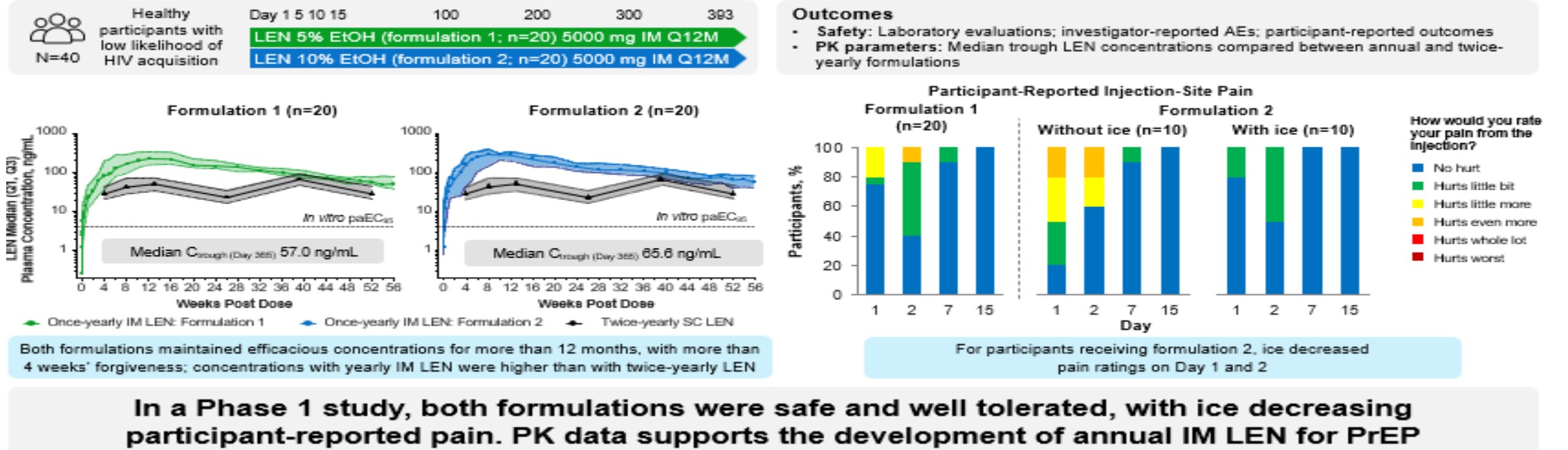


PURPOSE 1: Lenakapavir ile TÖP



Adölesanlar da dahil olmak üzere LEN alan kadınlarda **sıfır HIV enfeksiyonu!**

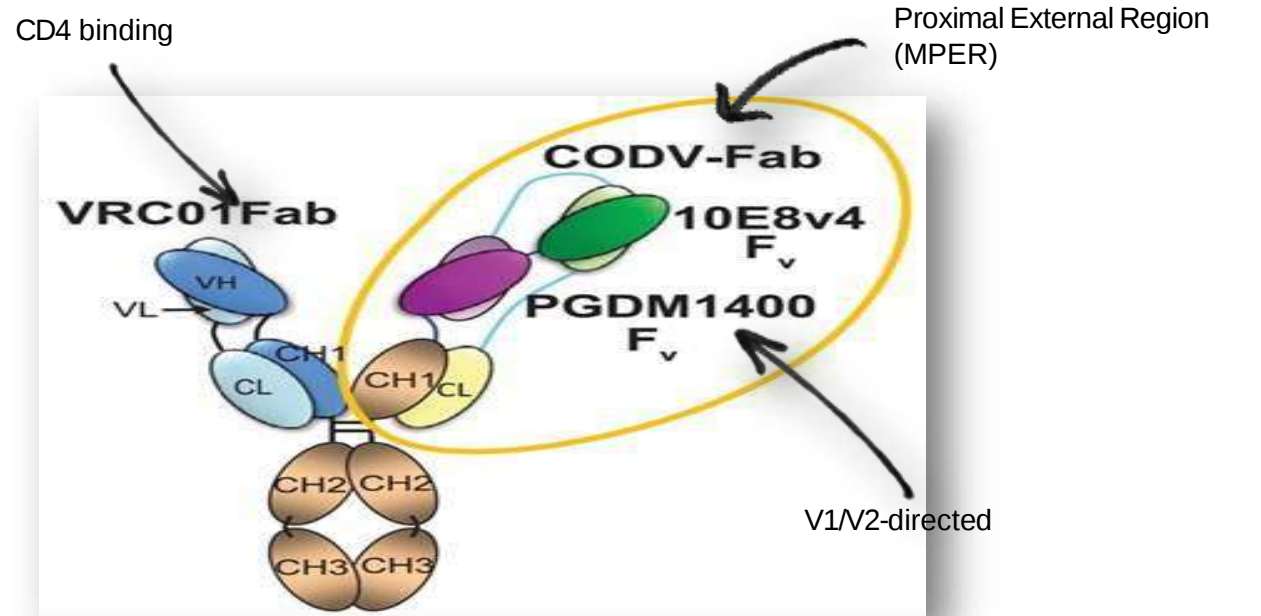
Lenacapavir Yılda 1 Enjeksiyon ile TÖP, FK ve Güvenlik Verileri



- Faz I çalışmada FK ve güvenlik veri sonuçları, TÖP için yılda 1 im kullanımını destekledi

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 tedavisi ile, GNA'lar viral baskılanmayı sürdürürler.
- Latent enfekte hücreleri temizlemek için bağışıklık fonksiyonunu tetikleyebilir.
- Multispesifik GNA kombinasyonları umut verici yeni bir ART yaklaşımı olabilir.



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**

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

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

- **Birincil sonlanım noktası (SN):** Gün 7-14 arasında $\geq 0,5 \log_{10}$ viral yük düşüşü (yükleme dozundan sonra), **İkincil SN:** 25 hafta sonunda HIV RNA < 50 kopya/mL ve < 200 kopya/mL oranları; CD4 artışı; güvenlik profili
- 14. günde %83 hastada HIV-RNA düzeyinde $\geq 0,5 \log$ düşüş elde edilmiş. (Ortalama viral yük düşüşü yaklaşık $-1,1 \log_{10}$; 25. haftada $-1,6 \log_{10}$)
- 25. haftada %43 hasta HIV RNA < 50 kopya/mL, %50 hasta < 200 kopya/mL.
- CD4 sayısında anlamlı artış (ortalama $+62$ hücre/ μ L).
- Güvenlik açısından tolere edilebilir: yan etkiler genellikle hafif/orta; ciddi olaylar sınırlı; bazı ölümler var ama çoğu HIV/AIDS ile ilişkili komorbiditelerden.

> 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

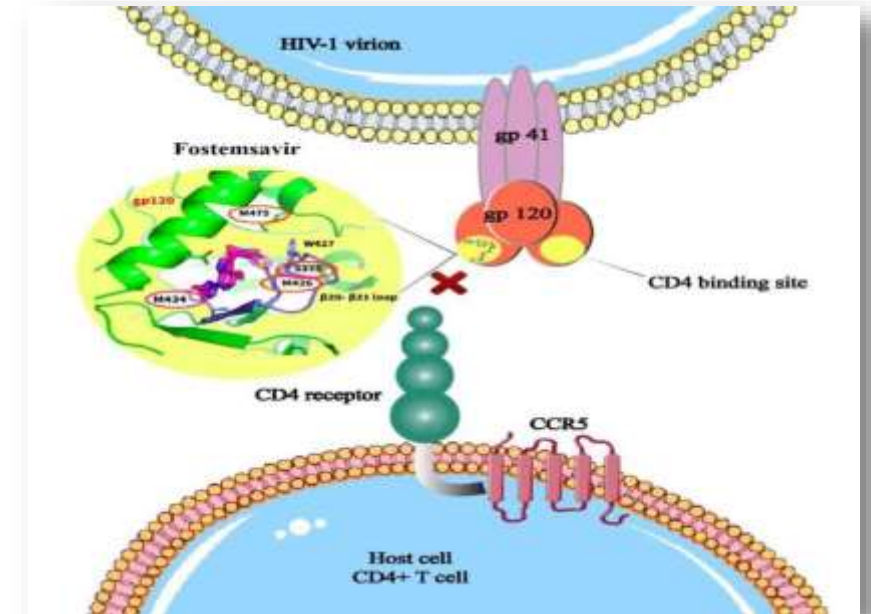
- OBR ile birlikte 24. haftada viral yükte anlamlı olarak azalma ve CD4 hücre sayısında artış
- Ciddi advers etki yok

Çalışma Adı / Kayıt No	Faz	Popülasyon / Durum	Primer Sonlanım Noktaları	Öne Çıkan Sonuçlar
TMB-301 / Phase 3 (NCT02475629)	Faz 3	Çok ilaca dirençli HIV-1 enfeksiyonu, tedavi seçenekleri sınırlı, ≥1000 kopya HIV RNA, çoklu ARV sınıfına dirençli erişkin hastalar.	- Birincil: Gün 7-14 arasında $\geq 0,5 \log_{10}$ viral yük düşüşü (yükleme dozundan sonra) - İkincil: 25 hafta sonunda HIV RNA <50 kopya/mL ve <200 kopya/mL oranları; CD4 artışı; güvenlik profili	14. günde %83 hasta $\geq 0,5 \log$ düşüş elde etti. - Ortalama viral yük düşüşü yaklaşık -1,1 $\log_{10}$ day 14'te; 25. haftada -1,6 $\log_{10}$. 25. haftada %43 hasta HIV RNA <50 kopya/mL, %50 hasta <200 kopya/mL oldu. - CD4 sayısında anlamlı artış (ortalama +62 hücre/μL). - Güvenlik açısından tolere edilebilir: yan etkiler genellikle hafif/orta; ciddi olaylar sınırlı; bazı ölümler var ama çoğu HIV/AIDS ile ilişkili komorbiditelerden.
TMB-311 (48-hafta uzatma çalışması, TMB-301 sonrası)	Uzatma / Faz 3 devamı	TMB-301 tamamlayan hastalar; tedaviye devam eden MDR HIV-1 enfeksiyonlu bireyler.	Viral baskılanmanın (VL azaltma) sürdürülebilirliği; HIV RNA <50 ve <200 kopya/mL oranlarının 48.haftada ne durumda olduğu; güvenlik.	48. haftada da 24. haftadaki baskılanma büyük ölçüde korundu. 27 hasta takipte; 16'sı ($\approx 59\%$) <50 kopya/mL, 17'si ($\approx 63\%$) <200 kopya/mL oldu. - Tüm <50 kopya/mL olanlar 24. haftadaki durumlarını 48. haftaya kadar korudular - Güvenlik: 24-48 haftalar arasında yeni beklenmeyen ciddi yan etkiler gözlenmedi.
TMB-202 (Phase 2b çalışması: sabit dozlar – 800 mg q2w vs 2000 mg q4w + OBR)	Faz 2b	Çok ilaca dirençli HIV-1, tedavi seçenekleri sınırlı, tedavi deneyimli bireyler.	24. haftada HIV RNA < sınır (detection limit) oranları; doz rejimleri arasında fark; CD4 artışı; güvenlik.	800 mg her 2 haftada bir alan grupta 24. haftada %44 hastada HIV RNA < sınır değeri; 2000 mg her 4 haftada bir alan grupta bu oran %28 oldu. - Her iki doz grubunda da viral yükte önemli düşüş; CD4 artışı gözlendi. - Ciddi yan etkiler ibalizumab'a doğrudan bağlı değil; tolere edilebilirlik iyi.

TMB-202 / Uzun süreli izlem alt grubu (Expanded Access / TMB-311 içindeki küçük grup)	Uzun süreli takip	TMB-202'yi takiben OBR + ibalizumab ile izlenen, tedavi deneyimli hastalar; yaklaşık 8-9 yıllık izlem.	Viral baskılanmanın sürdürülebilirliği uzun vadede; OBR'a yeni ARV eklemekten baskılanma devam edebilme; güvenlik. • 12 hasta analizine göre yaklaşık 9 yıl izlem; çoğunlukla viral baskılanma (VL <50 veya <200) sürdürüldü; <50 kopya/mL olanların çoğu bu durumu korudu. • Ortalama CD4 kazanımı ~ +99 hücre/µL. • Çoğu hasta OBR'a yeni antiretroviral eklemekten baskılamayı korudu. • 48 hafta boyunca ibalizumab doz rejimleri plaseboya göre üstünlük sağladı; viral yükte düşüş ve CD4 artışı anlamlıydı.
Karşılaştırmalı/randomize çalışma (JAIDS – triple-class deneyimli kişiler, farklı dozlar ve plasebo içeren)	Faz 2 ya da 2/3 (randomize, kısmen plasebo kontrollü)	Triple-class deneyimli HIV-1 pozitif kişiler; optimize edilmiş arka plan tedavi ile; ibalizumab farklı doz rejimleri vs plasebo.	Primer virolojik yanıt (örneğin ≥ 0.5 log düşüş ya da HIV RNA baskılanması), CD4 artışı; doz karşılaştırması; güvenlik. • Daha sık doz verilen kol (örneğin her 2 haftada bir) serum düzeyleri daha yüksekti, erken dönemde baskılanma daha hızlı olabildi.
TMB-301 / güvenlik & uzun dönem bakım (48-hafta on-treatment analiz)	Uzatma	Hastalar TMB-301'den devam edip toplam 48 haftalık takipte ibalizumab + OBR kullanan MDR HIV-1 bireyleri.	48. haftadaki viral baskılanma <50 ve <200 kopya/mL oranları; sürdürülebilirlik; güvenlik profilinin stabil olması. • 48. haftada baskılanma oranları iyi korunmuş; <50 kopya/mL olanların büyük kısmı baskılanmayı korudu. • Yan etkiler beklenenden farklı veya ciddi olmayanlar; ölümler çoğunlukla HIV/AIDS ilişkili komorbiditelerden.

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

- Katılımcılar, mevcut antiretroviral tedavisi başarısız olan (viral yük ≥ 400 kopya/mL) ve direnç, intolerans veya güvenlik endişeleri nedeniyle çok sınırlı tedavi seçeneği kalan kişilerden oluşuyordu.
- Çalışma, katılımcıların kalan tam etkili ilaç sayısına göre iki kola ayrılmıştır: Randomize Kohort (RK): 1-2 tam etkili antiretroviral sınıfı mevcut olanlar (n=272) ve Randomize olmayan kohort (ROK): Hiç tam etkili antiretroviral sınıfı kalmayanlar (N=99)
- Katılımcıların %86'sı AIDS evresindeydi, ortalama CD4+ T hücre sayısı 80/mm³'tü.

BRIGHT Çalışması



- Çalışmanın birincil son noktası, 8. günde plaseboya kıyasla viral yükteki azalmaydı. Fostemsavir alan grupta viral yük **0.79 $\log_{10}$** azalırken, plasebo grubunda bu azalma **0.17 $\log_{10}$** olmuştur
- Hafta 240'ta (yaklaşık 5 yıl), randomize kohorttaki katılımcıların **%45'inde** viral yük **<40 kopya/mL** seviyesinde baskılanmıştı
- Randomize kohortta, hafta 240'ta başlangıca kıyasla ortalama CD4+ artışı **296 hücre/mm³** oldu
- Başlangıçta CD4+ sayısı **<50 hücre/mm³** olan katılımcıların **%74'ü**, hafta 240'ta **≥ 200 hücre/mm³** seviyesine ulaştı

BRIGHT E Çalışması



- En sık görülen yan etkiler (>%5) **bulantı (%9), ishal (%5) ve yorgunluktu**
- Çalışma süresince 35 ölüm (%9) gerçekleşti; bunların başlıca nedenleri AIDS ile ilişkili durumlar ve akut enfeksiyonlardı
- Ölen katılımcıların medyan başlangıç CD4+ sayısı son derece düşüktü (**11 hücre/mm³**)

BRIGHT Çalışması

- **QTc uzaması:** Özellikle kalp sorunu öyküsü olanlarda veya QTc uzaması riski taşıyan ilaçları kullananlarda dikkatle kullanılmalıdır
- Rifampin, karbamazepin, St. John's wort (sarı kantaron) gibi **güçlü CYP3A indükleyicileri** ile birlikte kullanılmamalıdır
- **IRIS** açısından dikkatli olunmalı

Çalışma Adı / Kayıt No	Faz	Popülasyon / Durum	Primer Amaç / Sonlanım Noktası	Öne Çıkan Sonuçlar
BRIGHTE (NCT02362503)	Faz 3	Çok ilaca dirençli HIV-1, ≥18 yaş, tedavi başarısızlığı olanlar; iki kohort: Randomize Kohort (RC) (≥1-2 aktif ajan mevcut), Non-Randomize Kohort (NRC) (aktif ajan seçeneği yok)	Birincil: RC’de Gün 1 → Gün 8 arasında HIV RNA log10 değişimi; <40 kopya/mL’ye baskılanma; CD4 artışı; güvenlik parametreleri	- RC’de fostemsavir vs plasebo: day 8’de virüs yükü $-0.79 \log_{10}$ vs $-0.17 \log_{10}$ - Hafta 48’te RC’de ~%54 viral yük <40 kopya/mL; NRC’de ~%38 - Hafta 96’ta RC’de ~%60; NRC’de ~%37 - Hafta 240’ta RC’de %45, NRC’de %22 (snapshot analizi) viral baskılanma oranı; CD4 artışı uzun dönemde belirgin
BRIGHTE — Subgrup Analizleri	Faz 3 (veri analizi)	RC içinde yaş, cinsiyet, viral yük düzeyi, CD4 başlangıç düzeyi vb alt gruplar	Primer olmayan; çeşitli alt gruplarda virolojik ve immünolojik yanıtın ne kadar benzer ya da farklı olduğunu görmek	CD4 başlangıç düzeyi çok düşük olanlarda da anlamlı CD4 artışı
İnflamatuar Biyobelirteç Çalışması (BRIGHTE içinde)	Faz 3 (ek analiz)	RC’daki hastalar; tedaviye başlarken ve takip sırasında biyobelirteç ölçümleri (sCD14, sCD163, D-dimer vb.)	Biyobelirteçlerde değişim izlemek; immün aktivasyon / inflamasyon üzerindeki etkileri değerlendirmek	96 hafta sonunda CD4 artışı +205 hücre, CD4/CD8 oranı yükselişi; inflamatuar biyobelirteçlerde düşüş eğilimleri sCD14, sCD163, D-dimer için görülmüş
Phase IIb AI438011	Faz 2b	Tedavi-deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu bireyler; çeşitli fostemsavir dozları vs kontrol (atazanavir/ritonavir) ile; geri kalan ajanlar raltegravir + tenofovir DİFEMORAT	HIV-1 RNA <50 kopya/mL oranı; doz-cevap; CD4 artışı; güvenlik	Fostemsavir kollarında 48 hafta sonunda HIV RNA <50 kopya/mL oranları %61-82 arası (mITT) ve %77-95 arası (gözlenen analiz); kontrol kolunda benzer fakat bazı doz kollarında farklar; CD4 artışı dozlara bağlı olarak yaklaşık 145-186 hücre/μL arasında; güvenlik tolerabilite açısından uygun bulunmuş
QTc / EKG Etkisi Çalışması	Faz 1 / Faz 1-faz 2 geçişi	Sağlıklı kişiler; farklı dozlarda temsavir düzeylerinin QT intervaline etkisi	Fridericia ile düzeltilmiş QT (QTcF) üzerindeki potansiyel proarrhythmic etkileri değerlendirmek	Terapötik doz (600 mg BID) ile klinik anlamlı QT uzaması olmamış; yüksek (supraterapötik) dozda sınır değerleri aşan QTc değişiklikleri gözlenmiş
Bioavailability / Formül Geliştirme Faz 1 Çalışmaları	Faz 1	Sağlıklı gönüllüler; farklı dozlar / tablet formüller / fed-aç karışımı vs referans formüle bakan çalışmalar	İlacın emilimi, biyoyararlanımı, doz-tek-/çok doz toleransı, dozlama önerileri	Düşük dozlu uzatılmış salımlı (extended-release) formülasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmış; besin etkisi inceleniyor; henüz bu formülasyonların klinik etkinlik verileri ileri evrede değil
“VH3810109 + Fostemsavir” HIV Rezervuar Azaltma Çalışması (NCT07053384)	Faz 1 (ongoing)	HIV-pozitif erişkinler: ART altında olanlar + tedavi-naif gruplar; INSTI-temelli ART ile birlikte VH3810109 (bir broadly neutralizing antikor) ile kombinasyon, fostemsavir ile ya da olmadan	Viral rezervuarın büyüklüğünün ve aktivitesinin azaltılması; güvenlik ve tolere edilebilirlik	Devam eden çalışma , tamamlanmamış. Sonuçlar bekleniyor.
Çocuk/Adolesan MDR HIV-1 Enfeksiyonlu Hastalarda Fostemsavir	Faz 1	Çok ilaca dirençli HIV-1 ile enfekte çocuk ve ergenler; aktif olmayan tedavi seçenekleri sınırlı olan genç bireyler	Güvenlik, tolere edilebilirlik, dozlama; antiviral etki gözlemleri	Durum: Tam sonuçlar henüz kamuya açıklanmamış



PRIORITIES FOR ANTIRETROVIRAL DRUG OPTIMIZATION IN ADULTS AND CHILDREN: REPORT OF A CADO, PADO AND HIVResNet JOINT MEETING

27 SEPTEMBER–15 OCTOBER 2021



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:

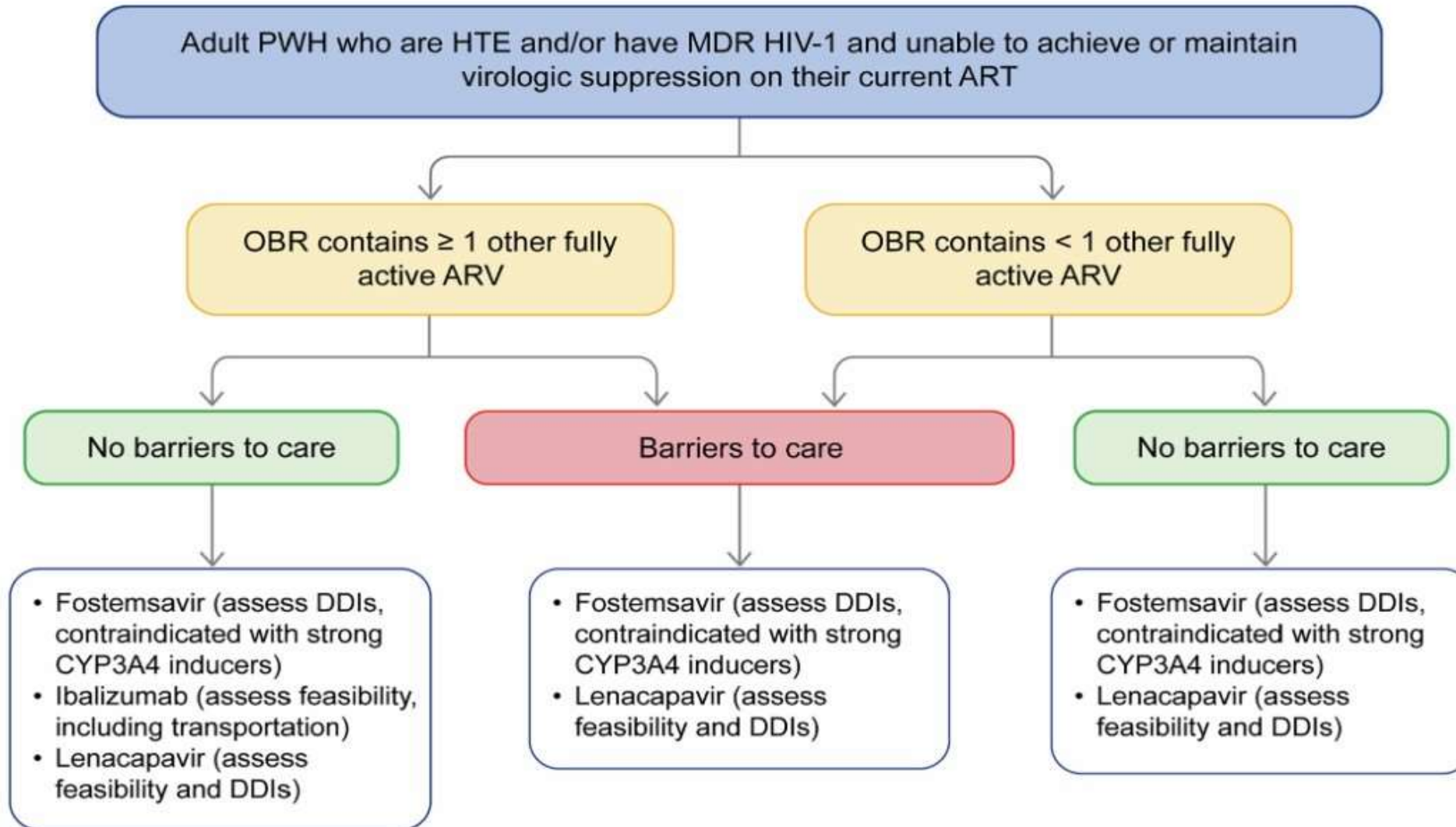
CAB, LEN, ISL*,
broadly neutralizing antibodies

**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).

Özetle





Erzincan Girlevik Şelalesi