



Uzun Etkili Tedaviler

Doç. Dr. A. Serra Özel

- 
- “Uzun etkili”, haftada bir veya daha az sıklıkla dozlanan herhangi bir ilaç olarak tanımlanır

Amaç:

- Doz sıklığını azaltmak
- Tablet yükünden rahatsız olan hastalarda alternatif
- Günlük ağızdan alınan ilaçlarla ilişkili ifşa endişelerini veya damgalamayı azaltmak

Cabotegravir + Rilpivirin

Cabotegravir (CAB)

- İntegraz inhibitörü
- DTG'nin yapısal analogu
- Yüksek direnç bariyeri

Rilpivirin (RPV)

- NNRTI
- İlk olarak 2011'de oral tablet formülasyonu onay almıştır



CABENUVA

cabotegravir 200 mg/mL; rilpivirine 300 mg/mL
extended-release injectable suspensions

Cabotegravir + Rilpivirin

- Aylık IM injeksiyon: Ocak 2021 FDA
- 2 aylık IM injeksiyon: Şubat 2022 FDA

KULLANIMINDA DHHS ÖNERİSİ

- Oral ART ile en az 3 aydır viral baskılanma olan hastalarda CAB ve RPV İM optimizasyon stratejisi olarak kullanılabilir (AI)
- Herhangi bir ilaca direnç olmamalı
- Daha önce virolojik başarısızlık olmamalı
- Aktif HBV enfeksiyonu olmamalı (oral HBV tedavisi alanlar dışında)
- Gebelik ve gebelik planı olmamalı

- Hafif-orta karaciğer yetmezliği
 - CrCL \geq 15 mL/dakika
- Doz ayarlaması gerekmez

Cabotegravir + Rilpivirin

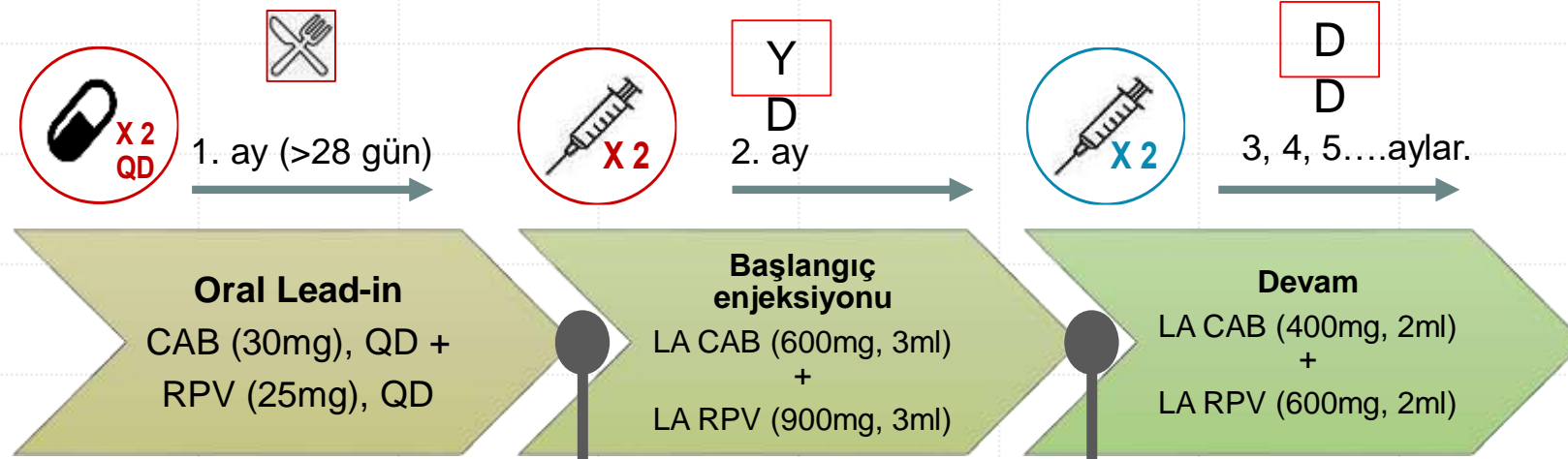
Kontrendikasyonları

Bilinen INSTI veya NNRTI direnci
(K103N hariç)

Daha önce virolojik kırılma

Kronik HBV enfeksiyonu (aktif ya da okült)

Dozlar: 4 haftada bir

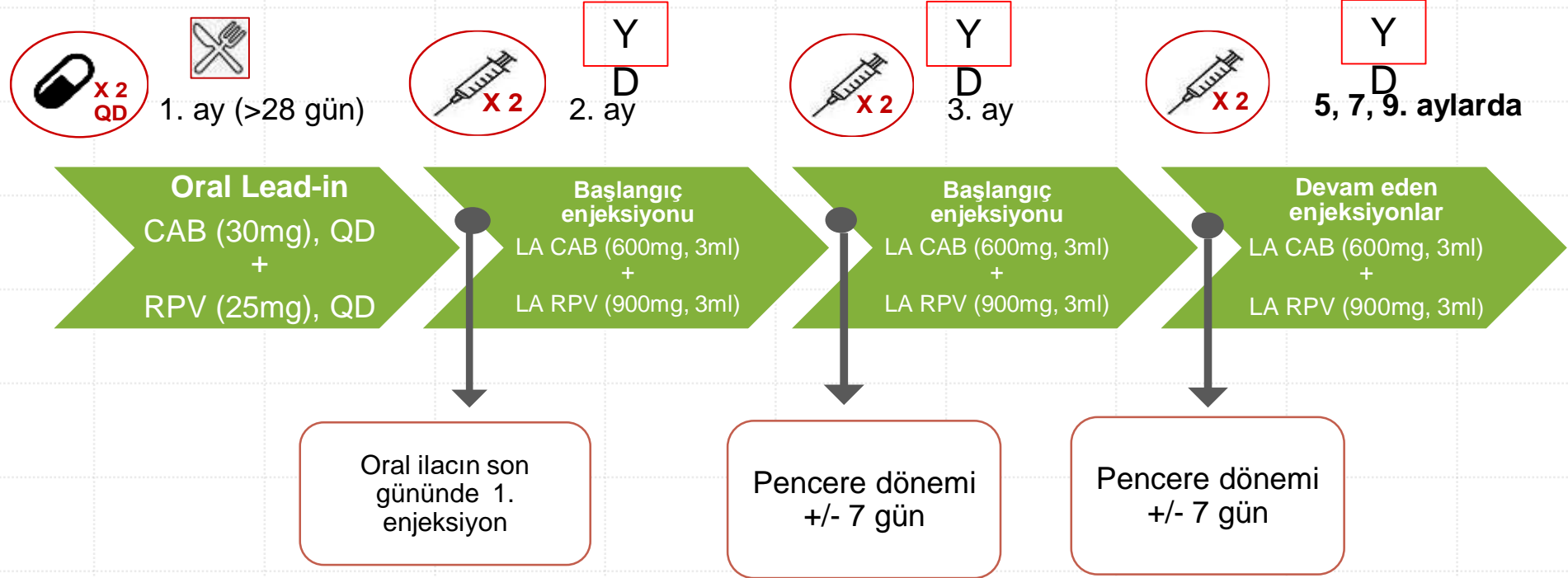


Oral ilacın son gününde 1. enjeksiyon

Pencere dönemi +/- 7 gün

Enjeksiyonlar aynı vizitte ayrı gluteal enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır

Dozlar: 8 haftada bir



Enjeksiyonlar aynı vizitte ayrı gluteal enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır

ATLAS 48. Hafta sonuçları

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression

S. Swindells, J.-F. Andrade-Villanueva, G.J. Richmond, G. Rizzardini, A. Baumgarten, M. Masiá, G. Latiff, V. Pokrovsky, F. Bredeek, G. Smith, P. Cahn, Y.-S. Kim, S.L. Ford, C.L. Talarico, P. Patel, V. Chounta, H. Crauwels, W. Parys, S. Vanveggel, J. Mrus, J. Huang, C.M. Harrington, K.J. Hudson, D.A. Margolis, K.Y. Smith, P.E. Williams, and W.R. Spreen

Oral ART başlangıç;

- Oral ART devam
- Oral sonrası IM CAB LA

N Engl J Med 2020;382:1112-23.

A Trial Design

Screening Phase

PI-, NNRTI-, or INSTI-based regimen with a two-NRTI backbone

Randomization (1:1)

308 hasta

308 hasta

Maintenance Phase

Continued daily PI-, NNRTI-, or INSTI-based oral therapy

Oral CAB +RPV

Long-acting CAB + long-acting RPV monthly injections

Extension Phase

Extension phase or transition to the ATLAS-2M trial

Day 1

4

Trial Week

48

52

96

Assessment of primary end point

ATLAS- 48.hafta

Table 2. Efficacy Outcomes at Week 48.*

Outcome	Long-Acting Therapy (N=308)	Oral Therapy (N=308)	Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	Adjusted Difference (95% CI) [†]
Intention-to-treat exposed population				
HIV-1 RNA level — no. (%)				
<50 copies/ml	285 (92.5)	294 (95.5)	-2.9 (-6.7 to 0.8)	-3.0 (-6.7 to 0.7)
≥50 copies/ml [‡]	5 (1.6)	3 (1.0)	0.6 (-1.1 to 2.4)	0.6 (-1.2 to 2.5)
Level not below threshold — no. (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—
Discontinued treatment for lack of efficacy — no. (%)	3 (1.0)	2 (0.6)	—	—
Discontinued treatment for other reason — no. (%)	1 (0.3)	0	—	—
No virologic data — no. (%)	18 (5.8)	11 (3.6)	—	—
Withdrew from trial because of adverse event or death [§]	11 (3.6)	5 (1.6)	—	—
Withdrew from trial for other reasons	7 (2.3)	6 (1.9)	—	—
HIV-1 RNA level <200 copies/ml — no. (%)	286 (92.9)	295 (95.8)	—	—

**Uzun etkili IM
tedavi, en az oral
standart tedavi
kadar etkin**

ATLAS-2M
48. Hafta
sonuçları

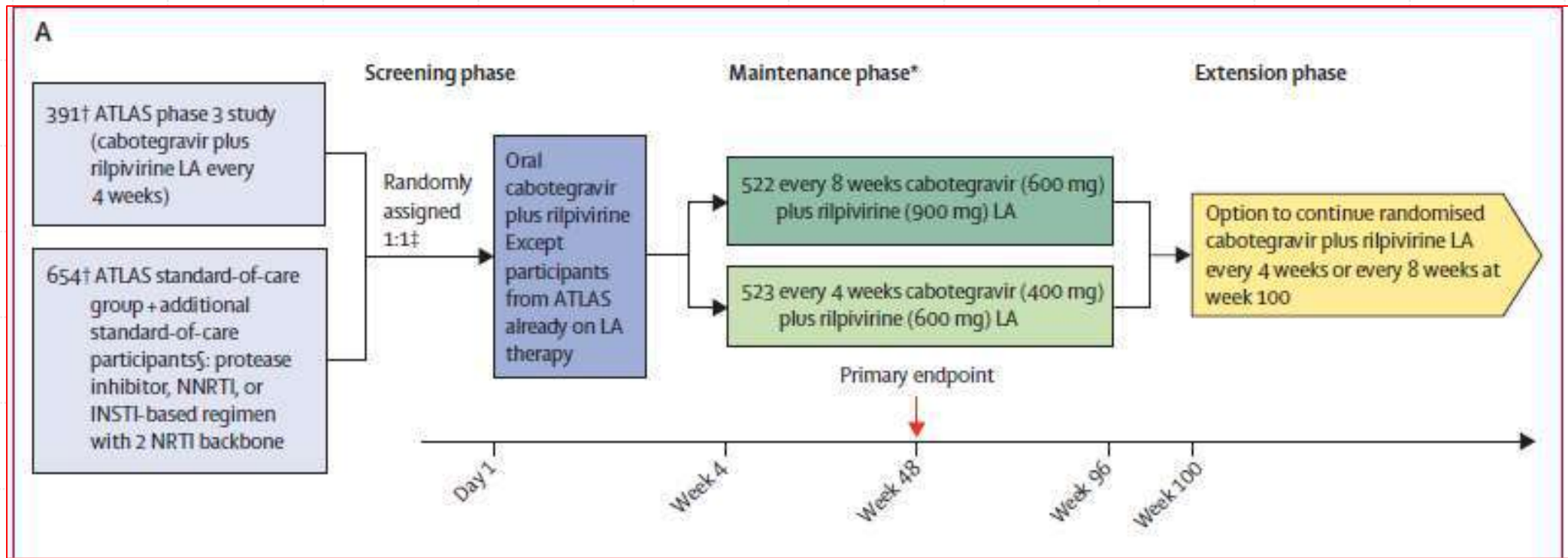
4 haftada
bir yerine 8
haftada bir
enjeksiyon?



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 Nagimova, Fritz Bredeek, Miguel García Deltoro, Susan Swindells, Jaime Federico Andrade-Villanueva, Alexander Wong, Marie-Aude Khuong-Josses, Rodica Van Solingen-Ristea, Veerle van Eygen, Herta Crauwels, Susan Ford, Christine Talarico, Paul Benn, Yuanyuan Wang, Krischan J Hudson, Vasiliki Chounta, Amy Cutrell, Parul Patel, Mark Shaefer, David A Margolis, Kimberly Y Smith, Simon Vanveggel, William Spreen

Lancet 2020; 396: 1994-2005

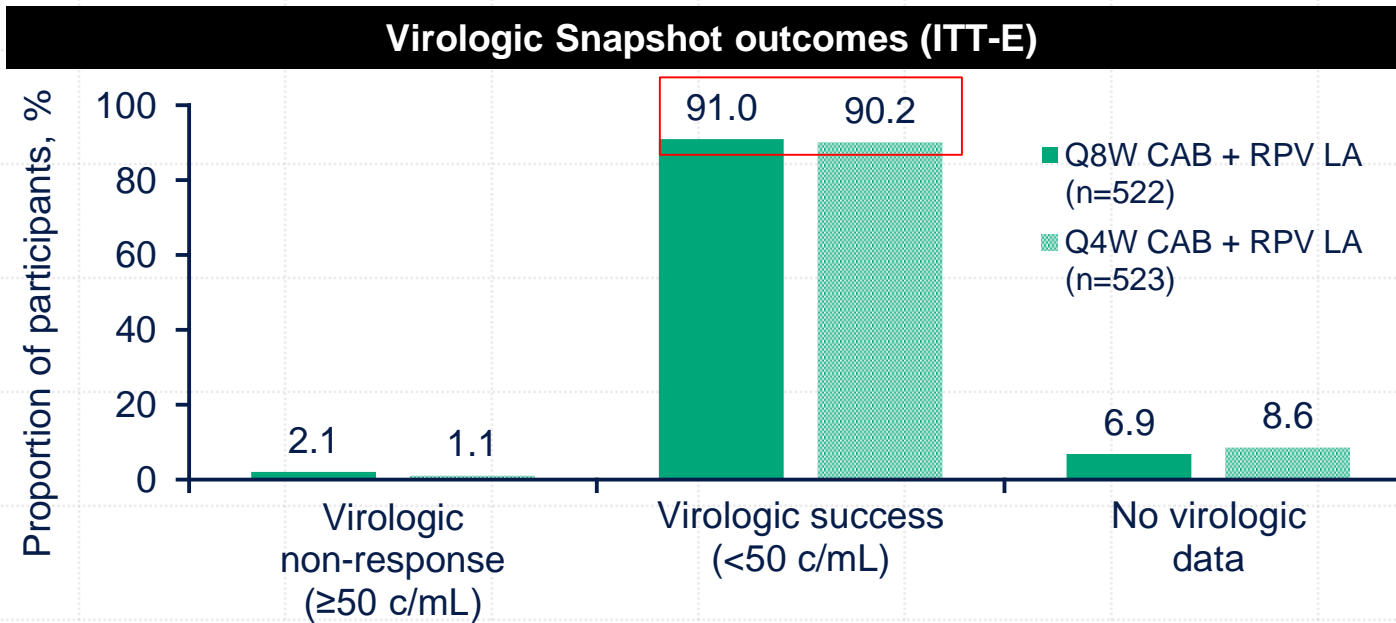


ATLAS-2M: 48. Hafta sonuçları

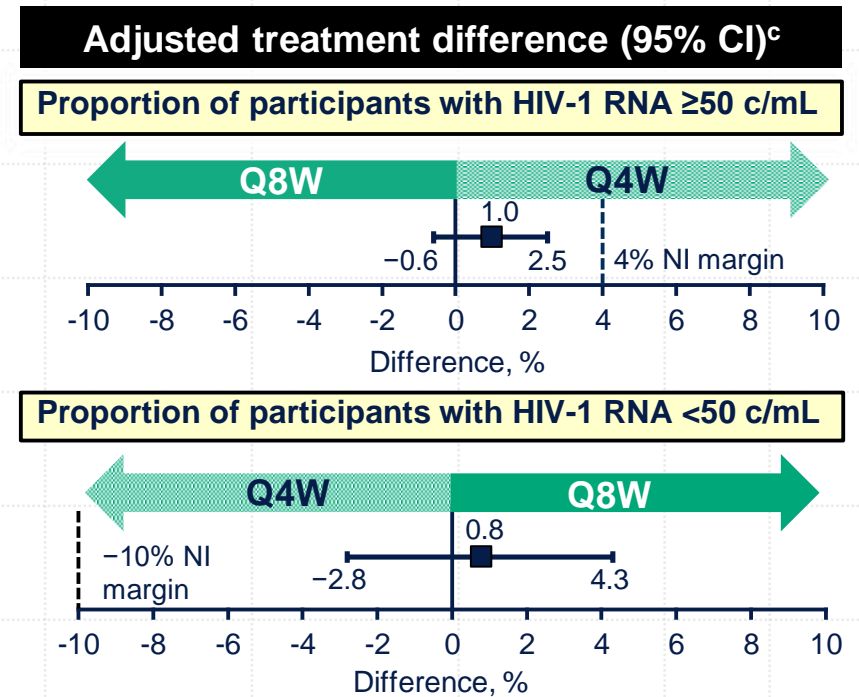
	Every 8 weeks group (n=522)	Every 4 weeks group (n=523)	Difference in proportion* (95% CI)	Adjusted† difference in proportion (95% CI)
Intention-to-treat exposed analysis				
Plasma HIV-1 RNA <50 copies per mL (key secondary endpoint)‡	492 (94%)	489 (93%) →	0.8 (-2.2 to 3.7)	0.8 (-2.1 to 3.7)
Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies per mL (primary endpoint)§				
Total	9 (2%)	5 (1%)	0.8 (-0.6 to 2.2)	0.8 (-0.6 to 2.2)
Data in window not below threshold	3 (1%)	2 (<1%)
Discontinued for lack of efficacy	6 (1%)	2 (<1%)
Discontinued for other reason while not below threshold	0	1 (<1%)
Change in background therapy	0	0
No virological data				
Total	21 (4%)	29 (6%)
Discontinued study due to adverse event or death	9 (2%)	13 (2%)
Discontinued study for other reasons	12 (2%)¶	16 (3%)
On study but missing data in window	0	0

- 8 haftada bir verilen CAB LA+RPV, 4 haftada bir verilen kadar etkili
- Etkinlik ve güvenlik verileri benzer

ATLAS-2M: 96. hafta sonuçları



- 8 haftada bir verilen CAB+RPV, 4 haftada bir verilen kadar etkili
- Yüksek virolojik baskılama devam ediyor



ATLAS-2M: 96. hafta güvenlik verileri

Advers olaylar	Q8W (n=522) n (%)	Q4W (n=523) n (%)
Herhangi bir AO	488 (93)	499 (95)
İlaç ilişkili AO	415 (80)	413 (79)
Enjeksiyon yeri ilişkili hariç	122 (23)	146 (28)
Kesilmeye neden olan	18 (3)	19 (4)
İlaç ilişkili (EYR hariç)	8 (2)	12 (2)
Ciddi AO	33 (6)	28 (5)
İlaç ilişkili (EYR hariç)	3 (<1)	3 (<1)

- Enjeksiyon yeri reaksiyonları dışında en sık görülen AO; ateş ve halsizlik

- Enjeksiyon yeri reaksiyonları çoğunlukla grade 1 veya 2 (99%), ortalama süresi 3 gün, ve zamanla insidansı azalmakta**

Enjeksiyon yeri ilişkili AO	Q8W (n=522) n (%)	Q4W (n=523) n (%)
Number of injections	12,832	23,855
Enjeksiyon yeri şikayetleri	3400	4157
Enjeksiyon yerinde ağrı	2662 (21)	3295 (14)
Enjeksiyon yerinde nodül	188 (1)	297 (1)
Enjeksiyon yerinde rahatsızlık	134 (1)	148 (<1)
Grade 3	54	50
Enjeksiyon ilişkili şikayeti olan hasta sayısı, n/N (%)		
Week 48	115/493 (23)	100/488 (20)
Week 96	74/473 (16)	54/468 (12)
Enjeksiyon ilişkili nedenlerle çekilenler, n (%)	7 (1)	11 (2)

ATLAS-2M: 96. haftada doğrulanmış virolojik başarısızlık

CVFs Through Week 96

	n	CVFs, n (%)	CVFs with RPV RAMs ^a	RPV RAMs observed at failure	CVFs with INI RAMs ^a	INI RAMs observed at failure
Q8W	522	9 (1.7)	7/9	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C	5/9	Q148R, ^b N155H ^b
Q4W	523	2 (0.4)	1/2	K101E, M230L	2/2	E138E/K, Q148R, N155N/H

- Doğrulanmış virolojik başarısızlık olan 10/11 hastada alternatif tedavilerle supresyon sağlanmış (1 hasta PI-bazlı ART'ye uyumsuz)
- Doğrulanmış virolojik başarısızlık olan tüm hastalarda, DTG'ye fenotipik duyarlılık korunmuş

CAB LA ADVERS ETKİLER

- İnjesiyon bölgesinde ağrı, nodül
 - Nazofarenjit, ÜSYE, baş ağrısı, sırt ağrısı, artralji, ishal, pireksi ($\geq\%10$)
 - Yorgunluk ($\geq\%3$)
 - Kas iskelet ağrısı, bulantı, uyku bozukluğu, depresyon, döküntü
 - Hepatotoksisite
 - Kilo artışı
-
- Evre 3 AO: $\%12-13$; ilaç ilişkili $\%2$
 - Tedaviyi bırakma: $\%3-4$, ilaç ilişkili $\%1-2$

LONG-ACTING CABOTEGRAVIR+RILPIVIRINE EVERY 2 MONTHS: ATLAS-2M WEEK 152 RESULTS

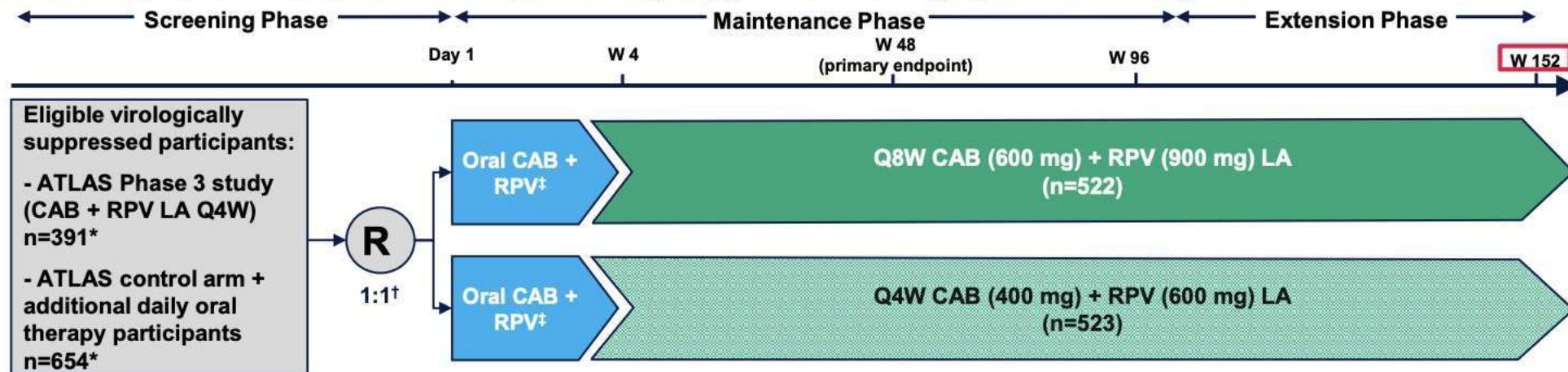
Edgar T. Overton¹, Gary Richmond², Giuliano Rizzardini³, Anders Thalmø⁴, Pierre-Marie Girard⁵, Alexander Wong⁶, Norma Porteiro⁷, Carlos Martín Español⁸, Carolina Acuña⁹, Asma Aksar¹⁰, Yuanyuan Wang¹¹, Ronald D'Amico¹², Christine Talarico¹³, Kati Vandermeulen¹⁴, William R. Spree¹⁵

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, United States; ²Nova Southeastern University, FE, United States; ³Department of Infectious Diseases, Farnborough Hill, South Hospital, Milan, Italy & School of Clinical Medicine, Faculty of Health Science, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁴Department of Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Paris, St Antoine Hospital, Paris, France; ⁶Department of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, Canada; ⁷Fundación IDEAS, Buenos Aires, Argentina; ⁸Clasos SIDA, Buenos Aires, Argentina; ⁹Clasos SIDA, Buenos Aires, Argentina; ¹⁰Clasos SIDA, Buenos Aires, Argentina; ¹¹WV Healthcare Research Triangle Park, NC, United States; ¹²Janssen Research & Development, Beerse, Belgium

Methods

Figure 1. ATLAS-2M Study Design

Phase 3b, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study



*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.

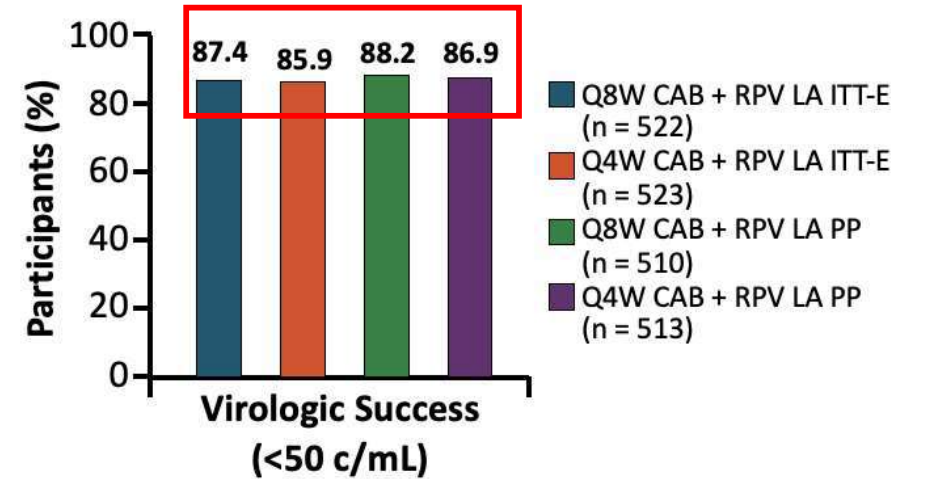
Çok merkezli, randomize, açık etiketli faz 3b noninferiority çalışması

ATLAS 2M 152. hafta

- LA CAB + RPV iyi tolere edilmiş.
- 4 hafta veya 8 haftalık tedaviler arasında virolojik başarı benzer

En sık advers olay enjeksiyon bölgesi reaksiyonu;
%99 grade 1-2; median süre 3 gün
8 haftada bir enjeksiyon; 8 hasta (2%)
4 haftada bir enjeksiyon 13 hasta (3%) tedaviyi bıraktı

ATLAS-2M: Wk 152 Outcomes



Outcome	Q8W (n = 522)	Q4W (n = 523)
CVF, n (%)	11 (2)	2 (<1)
RPV RAMs, n/N	9/11	1/2
INSTI RAMs, n/N	8/11	2/2

LA CAB + RPV Güvenlik Profili

- LA CAB + RPV inklüzyon kriterleri:
 - Viral supresyon **gerekmiyor**
 - RPV ya da INSTI mutasyonu yok
 - Kontrollere gelmeyi kabul eden
- HYB → LA CAB + RPV haziran 2021 – Kasım 2022

Characteristic, n (%)	LA CAB + RPV (N = 133)
Race/ethnicity	
▪ Black	21 (16)
▪ Latino/a	50 (38)
▪ Multiracial	19 (14)
Unstable housing	77 (58)
Homeless	11 (8)
Medicare/Medicaid	130 (98)
Current stimulant use	44 (33)
Major mental illness	51 (38)
Viremic (HIV-1 RNA >30 c/mL)	57 (43)

- Viremik olanlarda, mean HIV-1 RNA: 4.21 log₁₀, median CD4+: 215 hc/mm³

LA CAB + RPV in San Francisco's Ward 86 Safety Net Clinic: Virologic Outcomes

76 patients with suppression
before switching to LA CAB + RPV

→ **100%** (95% CI: 94%-100%) **maintain suppression** through follow-up

57 patients with viremia
at start of LA CAB + RPV

→ **55 achieved viral suppression** at
median of 33 days

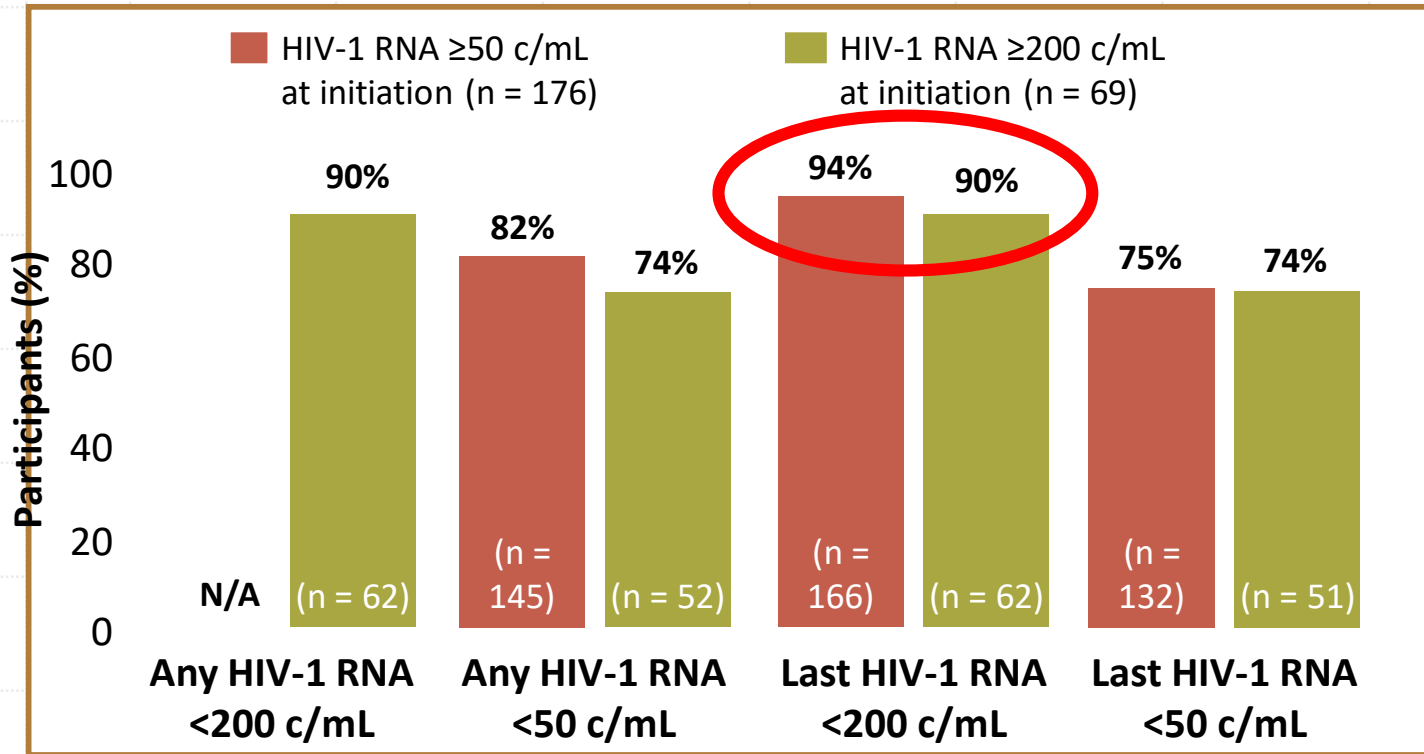
OPERA: HIV ile Yaşayan HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL ile LA CAB + RPV'ye Geçilen Hastaların Virolojik Sonuçları

- 21 Ocak 2021 ile 28 Şubat 2023 arasında HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL ile ilk LA CAB + RPV enjeksiyonlarını alan OPERA kohort katılımcılarının retrospektif grafik incelemesi:
- N = 229 (HIV-1 RNA ≥ 200 olan 93 kişi dahil) c/ml)
- Başlangıç doz rejimi
 - 2 ayda bir: 65%
 - Aylık: 31%
 - No data: 3%

Baseline Characteristic	HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (N = 229)	HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL (n = 93)
Median age, yr (IQR)	41 (33-52)	40 (32-48)
Female sex, n (%)	71 (31)	44 (47)
Median BMI, kg/m ² (IQR)	27 (24-31)	27 (22-31)
Median time from diagnosis, yr (IQR)	9 (4-17)	9 (4-16)
Median HIV-1 RNA, log c/mL (IQR)	2.1 (1.8-3.8)	4.2 (3.2-4.7)
Median CD4+ cell count, cells/mm ³ (IQR)	579 (350-759)	401 (228-664)
VACS mortality Index, median (IQR)	17 (6-30)	29 (17-46)

OPERA: HIV ile Yaşayan HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL ile LA CAB + RPV'ye Geçilen Hastaların Virolojik Sonuçları

Viral Suppression During Follow-up Among Participants With ≥ 1 Follow-up HIV-1 RNA



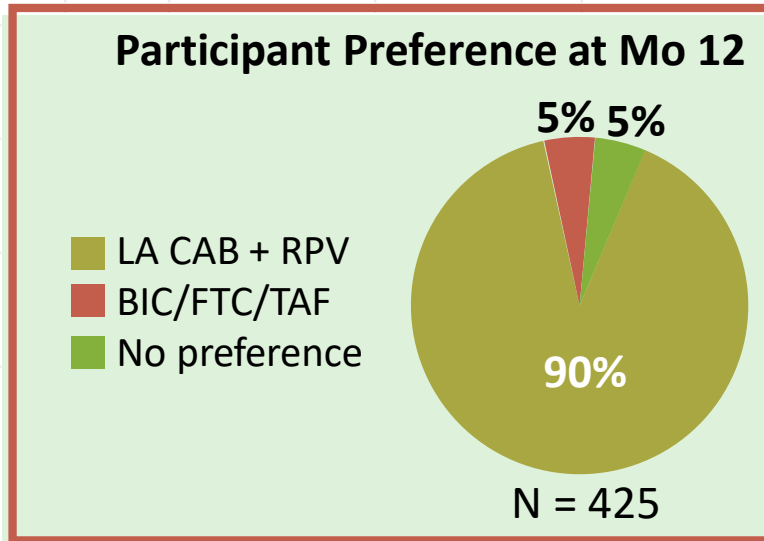
■ **Konfirme Virolojik kırılma** (2 ardışık ölçümde HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL veya HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL + devamsızlık [2 kaçırılan enjeksiyon]): **7/172 (4%)**

Her iki grupta da yüksek oranda virolojik supresyon; %4 virolojik kırılma

SOLAR: Etkinlik, güvenlik ve tedavi sonuçları

- 12. ayda virolojik etki açısından LA CAB + RPV; BIC/FTC/TAF'e göre noninferior

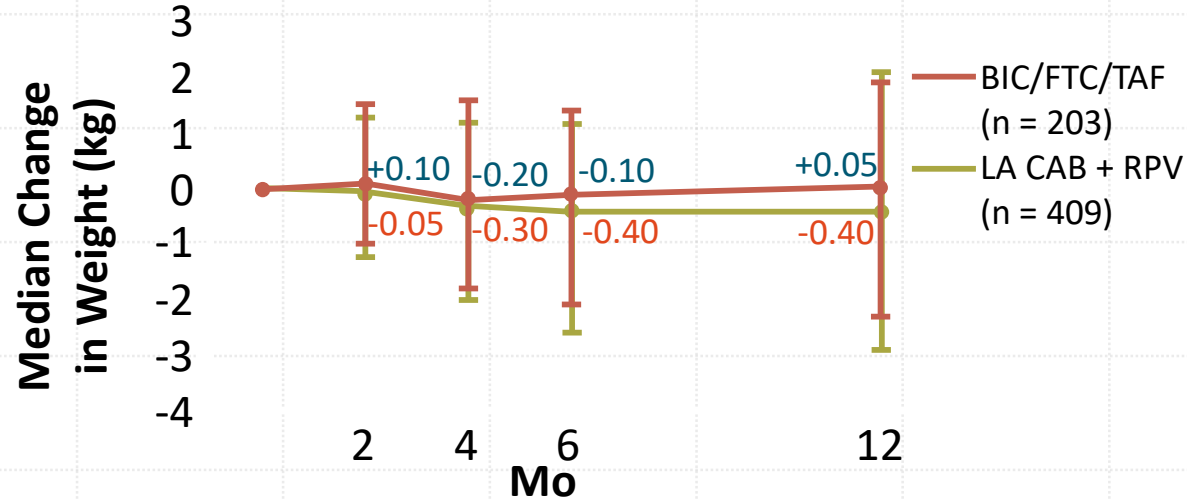
Adverse Events, n (%)	LA CAB + RPV (n = 454)	BIC/FTC/TAF (n = 227)
Any AE	349 (77)	172 (76)
Grade \geq 3 AEs	42 (9)	26 (11)
Treatment withdrawal due to AEs	16 (4)	2 (<1)



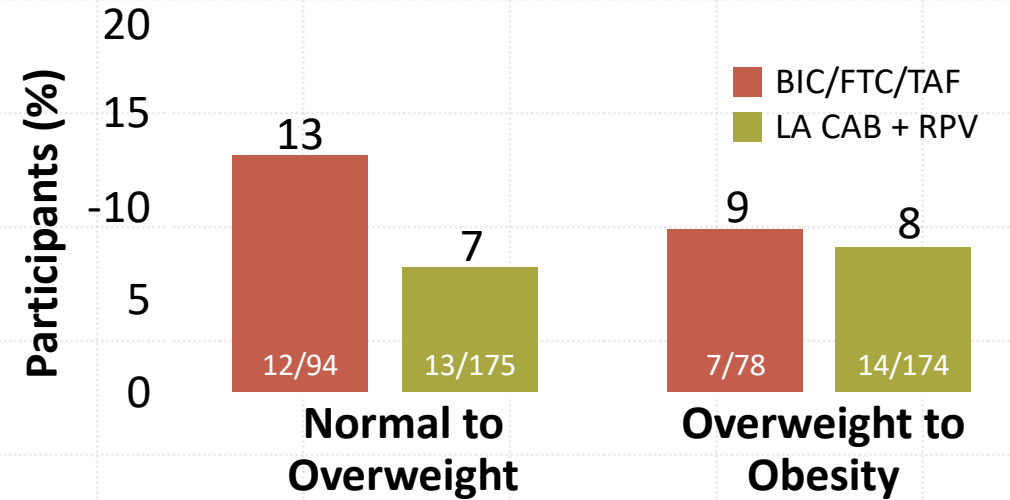
Hastaların %90'ının tercihi LA CAB+RPV

SOLAR: Weight and Metabolic Changes at 12 Mo

Median (IQR) Change in Weight Through Mo 12



Participants With Upward BMI Shift Resulting in Overweight or Obesity at Mo 12



- Başlangıçta fazla kilolu olanlardan **BIC/FTC/TAF alan %9'unun** ve **LA CAB + RPV alan %8'inin** 12 ayda BMI kategorileri obez olarak değişti
- Normal BMI → fazla kilolu (12 ay) → **BIC/FTC/TAF vs LA CAB + RPV (13% vs 7%)**
- Her iki kolda da başlangıç ile 12. ay arasında **kalça veya bel çevresinde veya metabolik sendrom sıklığında ve insülin direncinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik yok**

ATLAS ve FLAIR: Uzun Etkili CAB+RPV ile Direnç

- Atlas, Flair, Atlas 2M, doğrulanmış virolojik başarısızlık **%1**

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

*I 74I not considered an INSTI RAM by IAS-USA guidance: not expected to affect CAB sensitivity.

Kaçırılan enjeksiyonlar?

Aylık enjeksiyonlarda

- Planlanmış erteleme:
 - Bir hasta enjeksiyon vizitini **7 günden fazla** kaçırmayı planlıyorsa, 2 ardışık aylık enjeksiyon ziyaretinin yerine **oral tedavi** (günde bir kez bir 30 mg CAB tableti ve bir 25 mg RPV tableti) kullanılabilir. İki aydan uzun oral tedavi süreleri için alternatif bir oral rejim önerilir.
- Kaçırılan enjeksiyon

Son enjeksiyondan geçen süre	Öneri
≤2 ay	Mümkün olan en kısa sürede aylık CAB (400mg) +RPV (600mg) LA IM programına devam edin
>2 ay	Hastaya yeniden YD -IM dozunda başlatın ve ardından aylık DD-IM programını izlemeye devam edin

Kaçırılan enjeksiyonlar? 2 aylık enjeksiyonlarda

DHHS Guidelines. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.
Cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension PI. Updated March 2022.

- Planlanmış erteleme:
 - Yerine **oral tedavi** (günde bir kez bir 30 mg CAB tableti ve bir 25 mg RPV tableti) kullanılabilir.

2. Aydaki injeksiyonu kaçırmışsa

Son enjeksiyondan geçen süre	Öneri
≤2 ay	İdame doza devam edilir
>3 ay	Hastaya yeniden YD -IM dozunda başlatın ; 1 ay sonra ve ardından 2 aylık DD-IM programını izlemeye devam edin

3. Ay veya sonraki injeksiyonlar kaçırıldıysa

≤3 ay	Injeksiyona devam edilir
>3 ay	Hastaya yeniden YD -IM dozunda başlatın ; 1 ay sonra ve ardından 2 aylık DD-IM programını izlemeye devam edin
Tedavi durdurulduysa	son dozdan 8 hafta içinde oral tedaviye geçilir

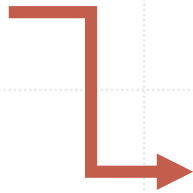


Kontrendikasyonlar

- Etken maddelere karşı hipersensitivite
- Antikonvülzanlar: karbamazepin, oksarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- Anti-tbc: rifabutin, rifampisin, rifapentin
- Sistemik dexamethasone, tek doz verilenler hariç

LA CAB PrEP?

Oral → IM



LA CAB → PrEP

- Faz 3 çift kör, randomize, aktif kontrollü çalışma
- 18-45 yaş HIV riski skoru yüksek kadınlar
- (Gebe, emziren, ek hastalıkları olanlar dahil edilmemiş)
- 1:1 randomizasyon
- Oral TDF/FTC + **plasebo CAB** (oral → IM)
- Oral CAB + **TDF/FTC plasebo** → CAB IM ve plasebo TDF/FTC devam

[Lancet](#). 2022 May 7; 399(10337): 1779–1789.

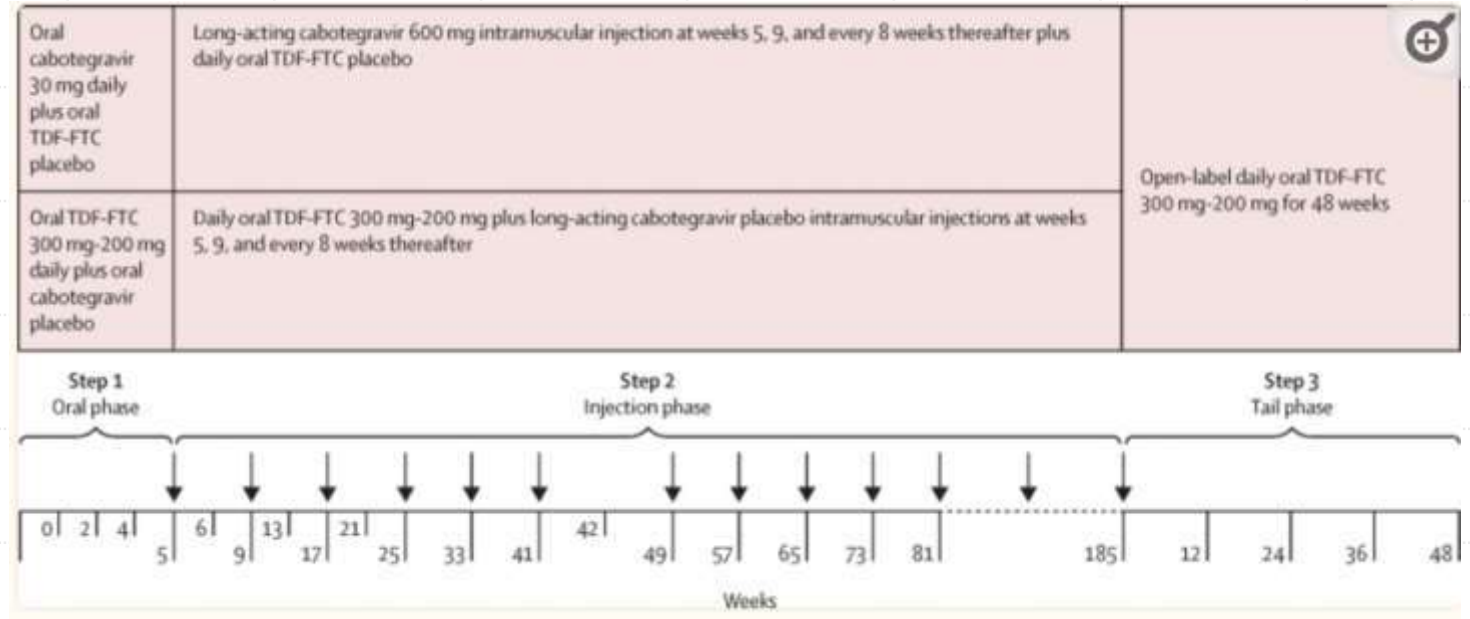
doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00538-4)

PMCID: PMC9077443

PMID: [35378077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378077/)

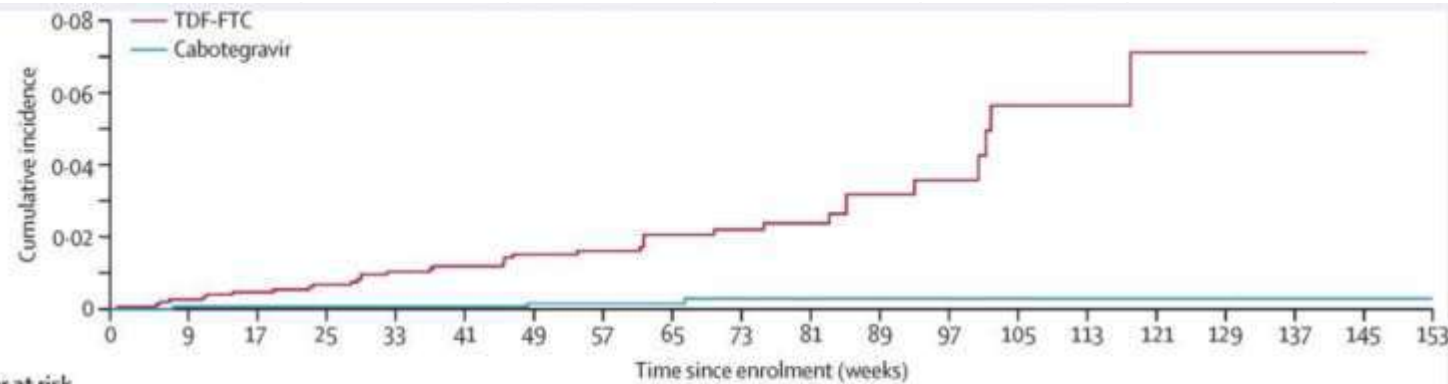
Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial

[Sinead Delany-Moretlwe](#), Prof, PhD,^{a,*} [James P Hughes](#), Prof, PhD,^c [Peter Bock](#), Prof, PhD,^d [Samuel Gurrion Ouma](#),



Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial

Sinead Delany-Moretlwe, Prof, PhD,^{a,*} James P Hughes, Prof, PhD,^c Peter Bock, Prof, PhD,^d Samuel Gurrion Ouma,



	0	9	17	25	33	41	49	57	65	73	81	89	97	105	113	121	129	137	145	153	
Number at risk																					
TDF-FTC	1610	1490	1429	1410	1353	1260	1160	984	800	656	485	306	201	115	70	63	52	22	3	0	
Cabotegravir	1614	1488	1441	1429	1371	1279	1181	988	801	647	482	304	204	116	67	58	50	23	3	2	
Cumulative number of events																					
TDF-FTC	0	4	7	10	15	17	21	22	26	27	28	31	32	35	35	36	36	36	36	36	
Cabotegravir	0	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	

145. haftada

- TDF/FTC 1610 hasta → 36 HIV (+)
- CAB LA 1614 hasta → 4 HIV (+)

$p = 0.0001$

Uzun Etkili Diğer ARV İlaçlar

Kapsid inhibitörü

Lenacapavir (PO/SC)



NRTTI Nükleozid RT Translokasyon İnhibitörü

Islatravir (PO/IM/İmplant)

gNA (Geniş nötralizan antikor)

İbalizumab (IV)



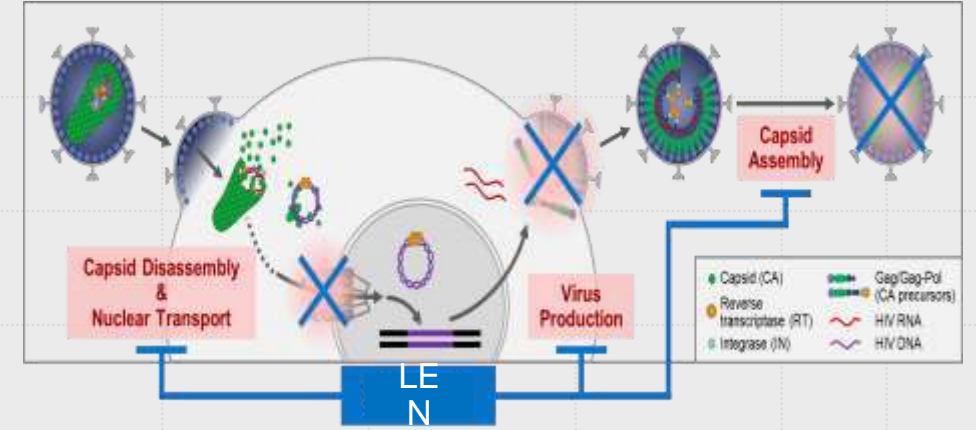
LENACAPAVİR



- Sınıfında ilk yeni Viral kapsid inhibitörü
- Aralık 2022'de 6 ayda bir SC abdomen injeksiyonu olarak kullanımı onaylandı

- Lenacapavir + diğer ARV'lerle kombinasyonu → HIV-1 enfeksiyonu olan **yoğun tedavi deneyimine sahip (HTE)** hastalarda viral baskılama ve bağışıklık restorasyonu sağlamada faydalıdır

HTE, yoğun tedavi deneyimi olan



Güncel **NRTI, NNRTI, PI VE INSTI'lerine dirençli olanlar** da dahil , HIV-1 ve HIV-2 izolatlarına etkili

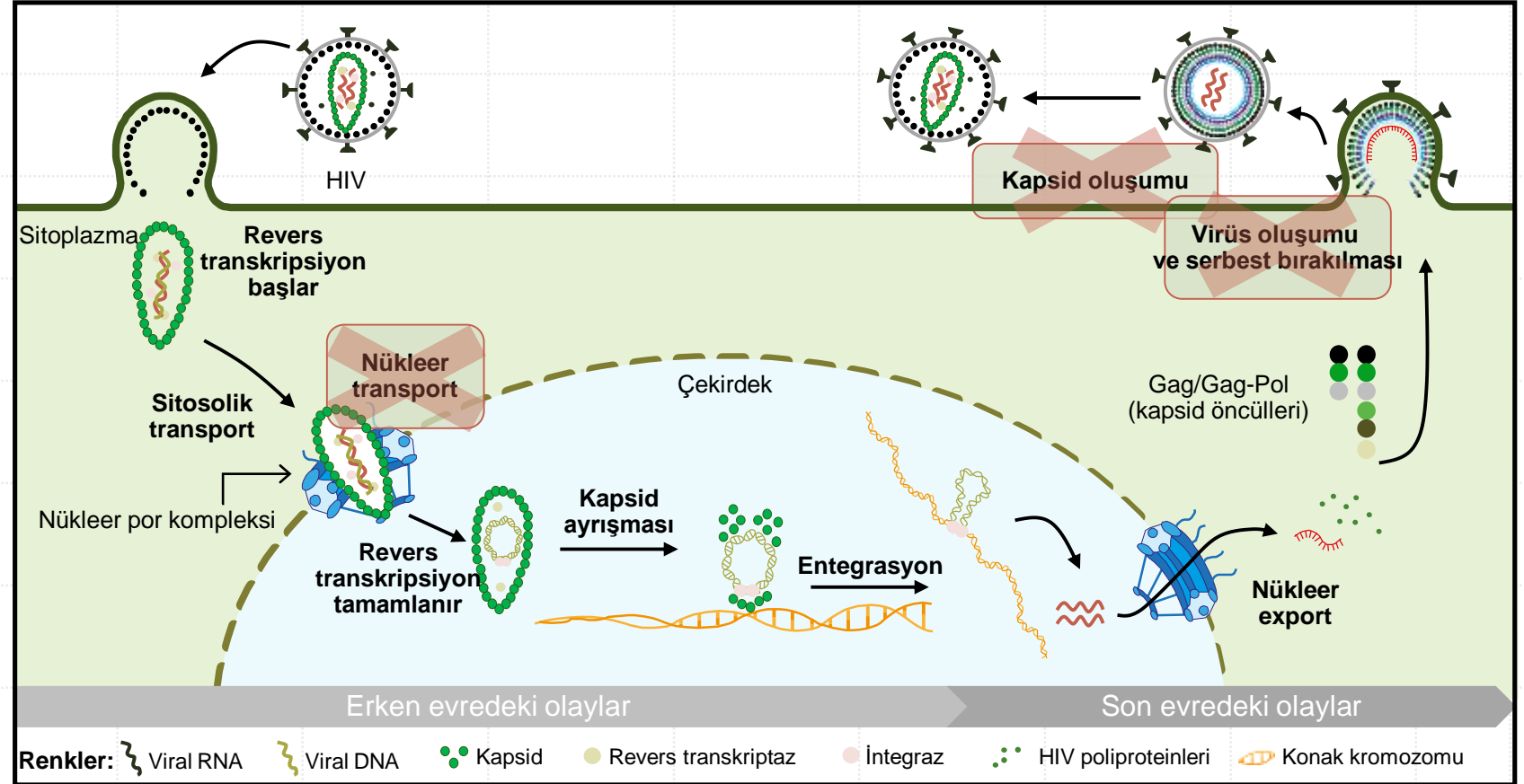
LEN, HIV Replikasyon Döngüsünün Birden Fazla Aşamasını Hedef Alır



LEN

EC₅₀: 50 – 100 pM

viral yaşam döngüsünün
birden çok farklı
aşamasını kesintiye uğratır



LEN, kapsid protein alt birimleri arasında doğrudan bağlanarak kapsid komplekslerinin stabilitesini ve/veya taşınmasını modüle eder, viral yaşam döngüsünün temel adımlarının inhibe edilmesini sağlar

Şekil, aşağıdaki kaynaklara dayalı olarak oluşturulmuştur: Link J ve ark. Nature 2020;584:614-618; Bester SM ve ark. Science 2020;370:360-364; Cihlar T ve ark. vCROI 2021, Sözlü 22; Muller B ve ark. vCROI 2021, Sözlü 19; Pathak VK ve ark. vCROI 2021, Sözlü 20; Ganser-Pornillos B ve ark. vCROI 2021, Sözlü 21. EC₅₀, yarı maksimum yanıtın %50'sini oluşturan etkin konsantrasyon

Lenacapavir dozlaması

- 900 mg'lık tek bir doz sonrası hedef konsantrasyonlar **≥6 ay** korunmuştur
 - Yavaş salınım, ilk enjeksiyondan önce **oral PK yükleme dozu** gerektirir
- Yeni formülasyon, oral yükleme rejimi gerektiren yavaş bir ilk salınım sergilemektedir

Oral Başlangıç Tedavisi			SC İnjektion	
1. gün	2. gün	8. gün	15. gün	6 ayda bir
600 mg	600 mg	300 mg	927 mg	927 mg

Kılavuzlara Göre Tedavi Deneyimli HİYB Tanımı ve Yönetimi



EACS¹

2-3 ilaçlı aktif bir rejim oluşturulmadığında, 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 (kanıt derecesi: BIII); örn, optimize edilmiş bir ART rejiminde FTR (Alb) veya IBA (BII) ile en az bir ek aktif ilaç



DHHS³

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 sayıları ise olabildiğince yüksek tutmak

DHHS; the US Department of Health and Human Services; EACS, European AIDS Clinical Society; FTR, fostemsavir; IAS-USA, International Antiviral Society–USA; IBA, ibalizumab

1. EACS Guidelines version 12, Ekim 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (erişim tarihi 29 Kasım 2023); 2. Saag MS ve ark. JAMA 2020;324(16):1651-1669;

3. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, Mayıs 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (erişim tarihi Ağustos 2023)

LEN'e Genel Bakış (In Vitro)

Düşük doz uzun etkili ARV

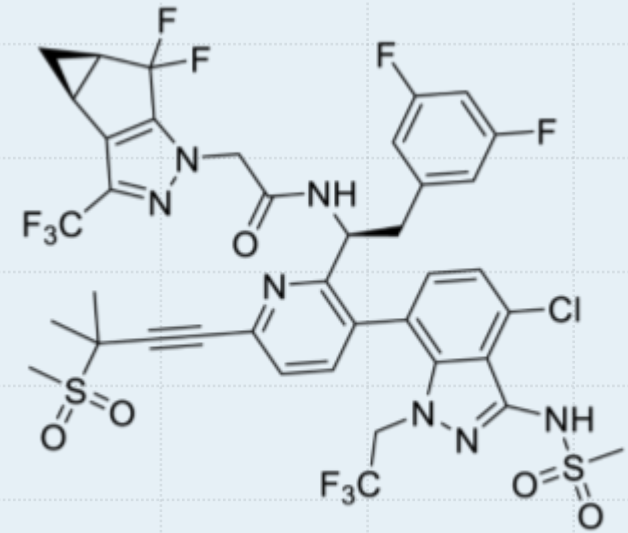
- Pikomolar antiviral **potens** (mevcut ARV'lerden ≥ 10 kat daha potent)¹

Prelinik² ve klinik³ çalışmalarda sürdürülebilir maruziyet

- Hafif, orta veya şiddetli renal yetmezlikte veya hafif ila orta şiddetli hepatic yetmezlikte **doz ayarlaması gerekmez**^{8,9,10,11}

İstenen *in vitro* direnç profili

- Çok çeşitli HIV-1 izolatlarına karşı aktif^{4,5}
- Mevcut ARV'lere kıyasla **benzersiz *in vitro* direnç profili**⁵
- Gag polimorfizmleri ve proteaz mutasyonları bulunan klinik izolatlara karşı pikomolar aktivite ile kendini gösteren yüksek potens⁶
- HIV ile yaşayan tedavi naif ve deneyimli bireylerde LEN'e karşı *in vitro* dirençle ilişkilendirilen mutasyon görülmedi (N = 1500)⁷



LEN'in Yapısı

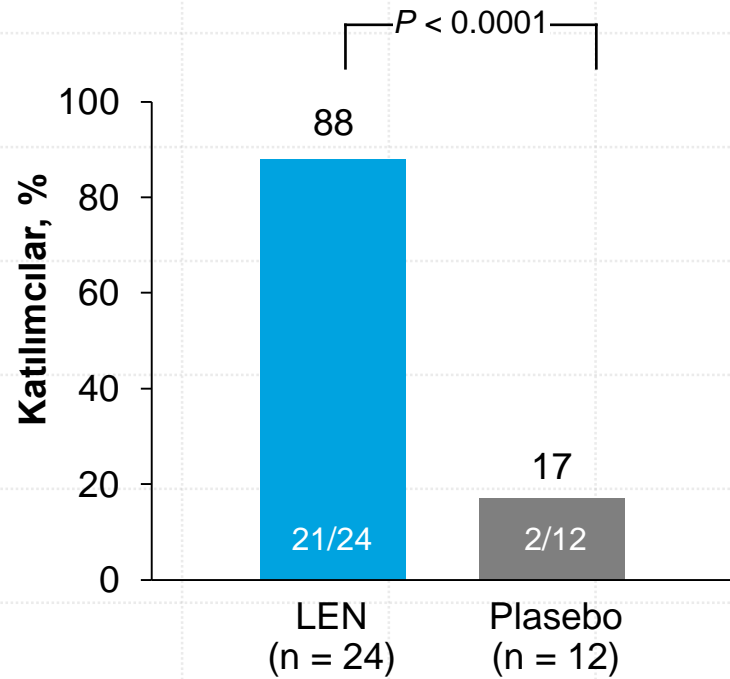
*İnsan periferik kan mononükleer hücrelerindeki 23 HIV klinik izolatından oluşan panel

1. Dvory-Sobol H ve ark. Curr Opin HIV AIDS 2022,17:15-21; 2. Zheng J ve ark. LEAP 2019, Sözlü; 3. Begley R ve ark. AIDS 2020, Poster PEB0265; 4. Yant SR ve ark. CROI 2019, Poster 480; 5. Link J ve ark. Nature 2020;584:614-618; 6. Margot N ve ark. EACS 2019, Poster PE13/22; 7. Marcelin AG ve ark. EACS 2019, Poster PE13/15 8. Weber EJ ve ark. CROI 2022, Poster 434 9. Jogiraju V ve ark. vCROI 2021, Poster 375 10. SUNLENCA. Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc.; 2022. <https://www.sunlenca.com/> adresinden erişilebilir. 11. SUNLENCA Summary of Product Characteristics. Gilead Sciences Ireland UC. 25/08/2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunlenca> adresinden erişilebilir

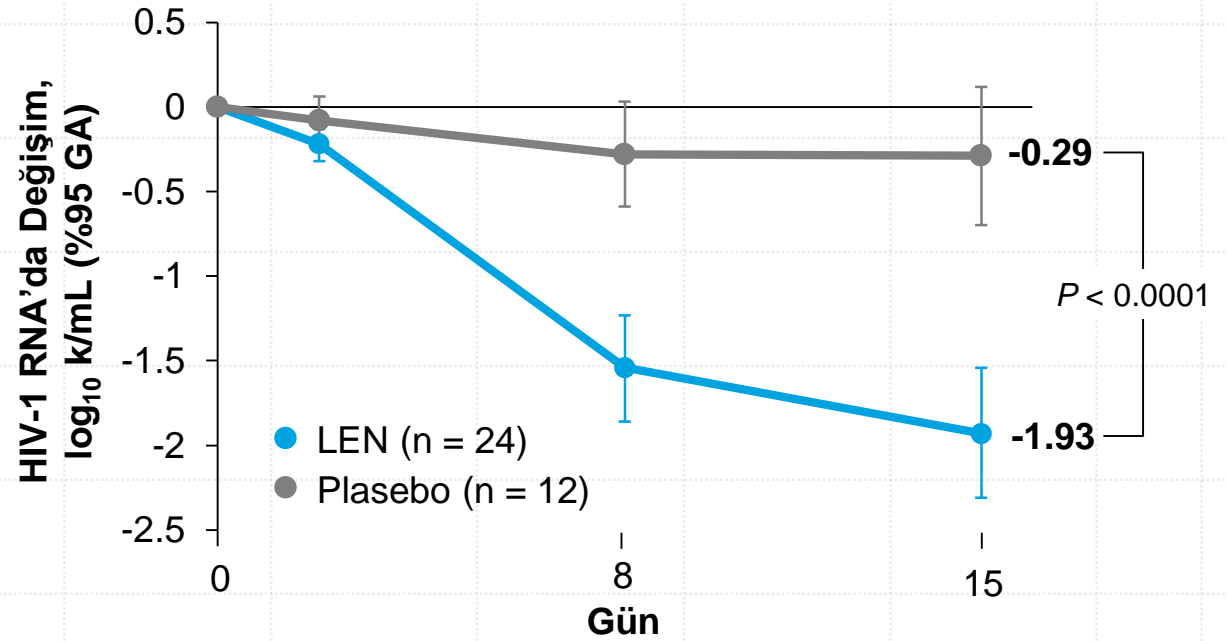
Fonksiyonel Monoterapi Sırasında Antiviral Aktivite: Randomize Edilen Kohort



**Birincil Sonlanım Noktası:
HIV-1 RNA'da $\geq 0.5 \log_{10}$ k/mL Azalma Görülenlerin %'si**



Vizite Göre HIV-1 RNA'da Ortalama Değişim (%95 GA)



LEN, başarısız olan bir rejime eklendiğinde potent antiviral aktivite gösterdi

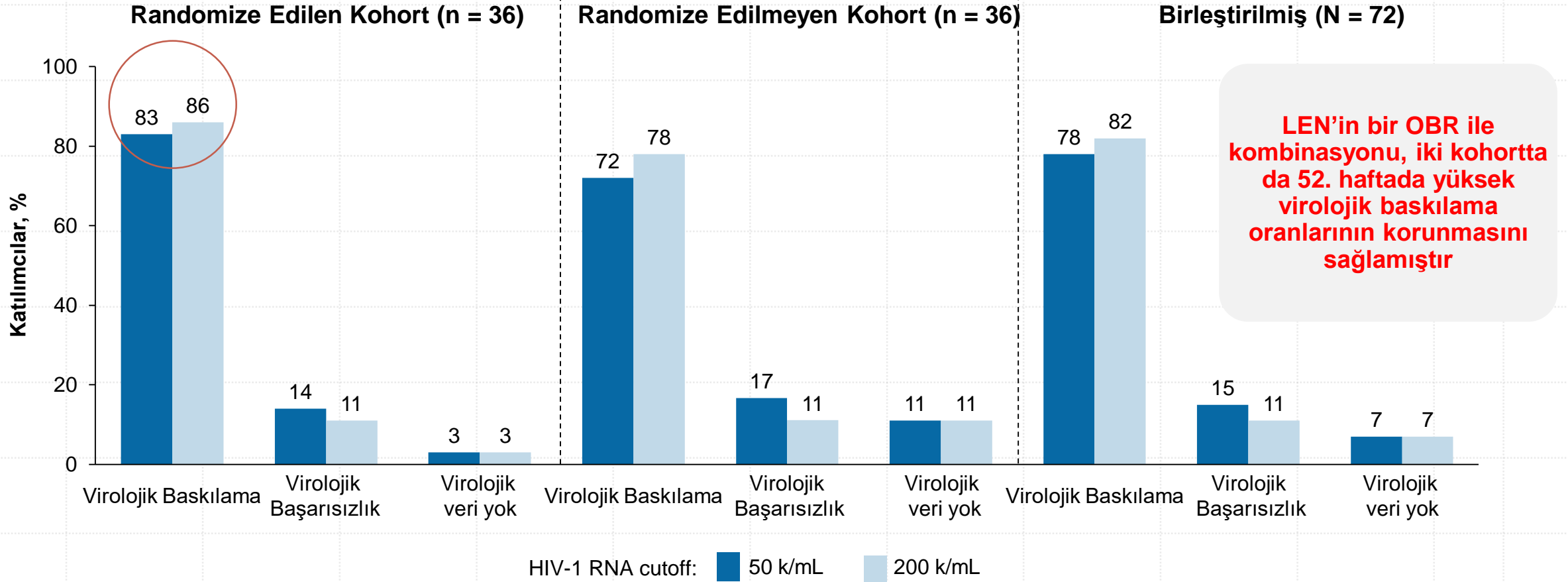
HTE, yoğun tedavi görmüş

1. Segal-Maurer S ve ark. vCROI 2021, Sözlü 127; 2. Segal-Maurer S ve ark. N Engl J Med 2022;386:1793-803

52. Haftada Etkililik:



Randomize Edilen ve Edilmeyen Kohortlar*

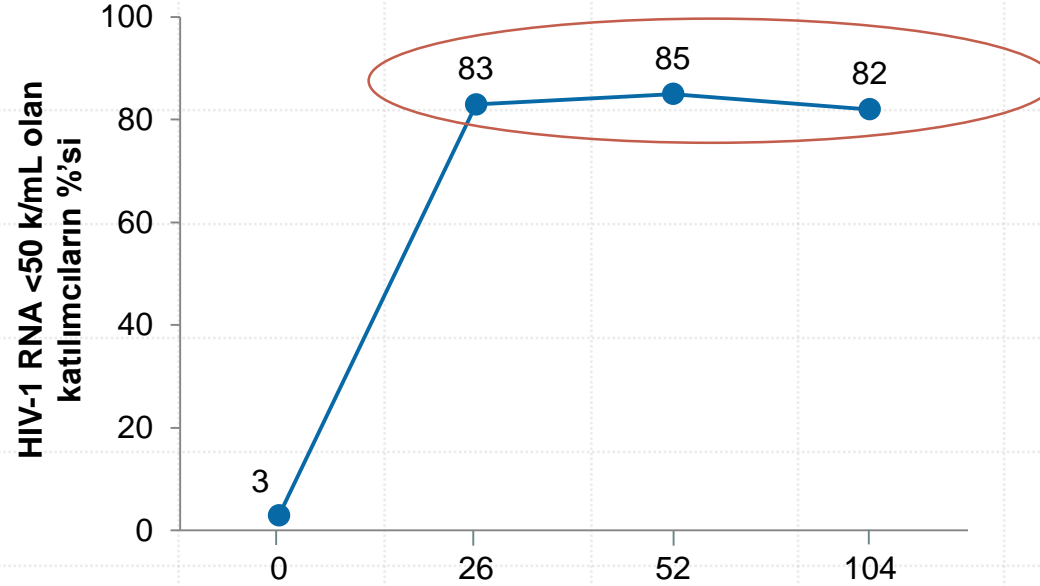


*Çalışma sırasında SC LEN'in FDA tarafından klinik olarak askıya alınması nedeniyle, 52. haftaya gelindiğinde 17 katılımcı ≥ 1 doz oral LEN kullanmıştı (köprüleme, 300 mg haftada bir) HTE, yoğun tedavi görmüş; OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi
Ogbuagu O ve ark. Lancet 2023; 10(8): E497-E505

104. Haftada Etkililik: (Randomize Edilen ve Randomize Edilmeyen Kohortlar)



HIV-1 RNA <50 k/mL (M=E)
Başlangıçtan 104. Haftaya†



	Hafta
$\frac{n}{N}$	$\frac{2}{72}$ $\frac{58}{70}$ $\frac{57}{67}$ $\frac{44}{54}$

CAPELLA katılımcılarında yüksek virolojik baskılama oranları korundu (104. Haftada M=E analizine göre %82)

*104. Hafta penceresi, 688. ve 778. (dahil) günler arasını içerir; 104. haftada HIV-1 RNA verisi olmayan katılımcılar ve 104. hafta için analiz döneminin üst sınırına ulaşmadan çalışmayı tamamlayanlar dahil edilmemiştir (n=1); †Yüzdelemin paydası, her bir zaman noktasında HIV-1 RNA değerleri eksik olmayan katılımcıların sayısıdır

HTE, yoğun tedavi görmüş; M=E, eksik=dahil edilmeyen; VS, virolojik baskılama

Ogbuagu O ve ark. IDWeek 2023, Poster 1596



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

L.-G. Bekker, M. Das, Q. Abdool Karim, K. Ahmed, J. Batting, W. Brumskine, K. Gill, I. Harkoo, M. Jaggernath, G. Kigozi, N. Kiwanuka, P. Kotze, L. Lebina, C.E. Louw, M. Malahleha, M. Manentsa, L.E. Mansoor, D. Moodley, V. Naicker, L. Naidoo, M. Naidoo, G. Nair, N. Ndlovu, T. Palanee-Phillips, R. Panchia, S. Pillay, D. Potloane, P. Selepe, N. Singh, Y. Singh, E. Spooner, A.M. Ward, Z. Zwane, R. Ebrahimi, Y. Zhao, A. Kintu, C. Deaton, C.C. Carter, J.M. Baeten, and F. Matovu Kiweewa, for the PURPOSE 1 Study Team*

To access a copy of the
Bekker LG, et al. *N Engl J Med.*
2024;10.1056/NEJMoa2407001
published manuscript
please scan the QR code

QR code provides access to a website intended
for US audiences only

LEN + F/TAF PrEP Çalışmasına Adolesan Kız Çocuklarının ve Gebe ve Emziren Kadınların Dahil Edilmesi için Topluluk Katılımı

PURPOSE 1

Çalışma tasarımı^{1,2}:



N=5010¹

16-25 yaş arası cisgender adolesan kız çocukları ve genç kadınlar, gebe ve emziren kişiler dahil¹

PrEP amaçlı LEN SC veya oral F/TAF^a

Sonuçlar²

HIV insidansı, AO'lar, laboratuvar anomalileri



2021–günümüz²

G-CAG¹

PrEP'e ihtiyaç duyan veya PrEP isteyen kişiler, cisgender AKGK, GEK ve onları temsil eden savunuculardan oluşur

Amaçlar¹

- Klinik araştırma tasarımı ve uygulaması sırasında toplulukların temsil edilmesini sağlamak
- Çalışmanın tüm yönleri hakkında tavsiye almak



İlk danışılan tarih: 2019¹
G-CAG'lerin görevlendirilmesi: 2021 başı (aylık iş birliği devam ediyor)¹

PURPOSE 1 G-CAG 1:

- Gebelikte, doğum sonrası dönemde, bebeklerde ve anne sütünde veya doğum kontrol yöntemleri kullananlarda **LEN ilaç maruziyetini** anlamının önemini savunmuştur

PURPOSE 1, erken ve sürekli topluluk ve danışman katılımı yoluyla GEK ve AKGK'yi bilinçli olarak dahil eden ilk Faz 3 HIV önleme çalışmasıdır

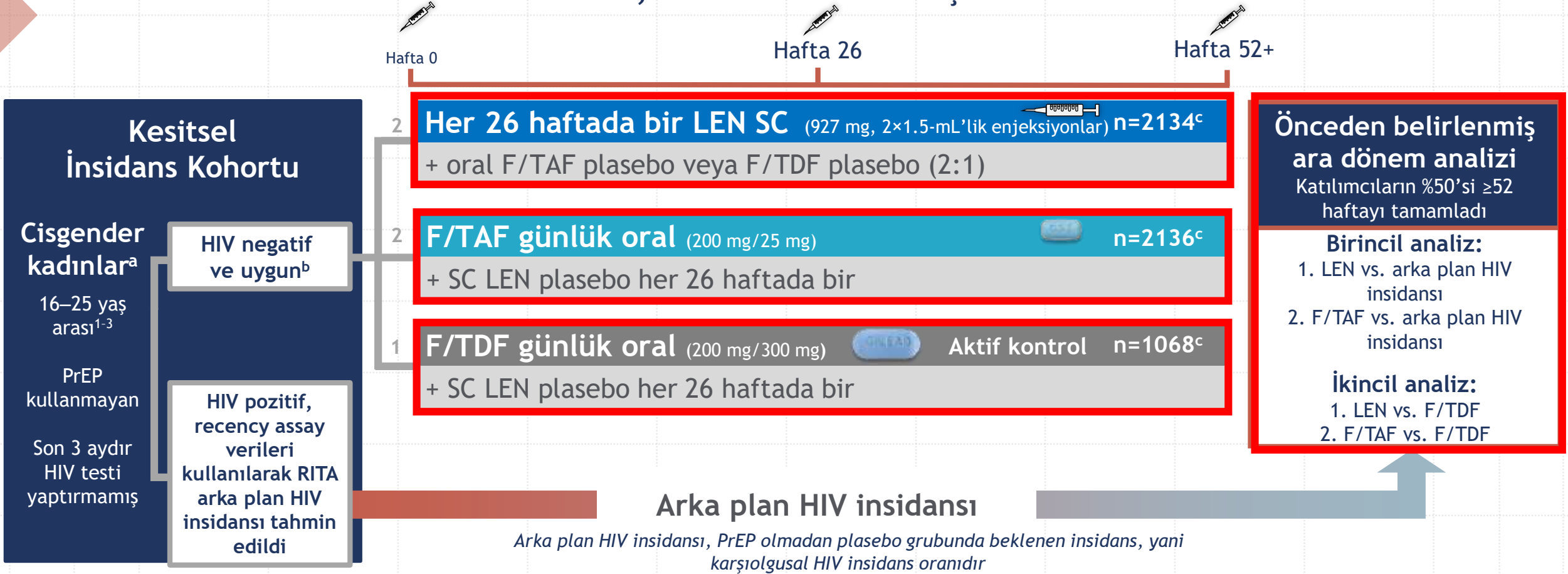
^aYılda iki kez uygulanan SC LEN, günlük F/TAF ve günlük F/TDF ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilecektir²

AKGK, adolesan kız çocukları ve genç kadınlar; G-CAG, Küresel Topluluk Danışma Grubu; GEK, gebe ve emziren kişiler

1. Campbell DM ve ark. AIDS 2024, Poster TUPEC210; 2. NCT04994509. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994509?intr=NCT04994509> (erişim tarihi 18 Haziran 2024)

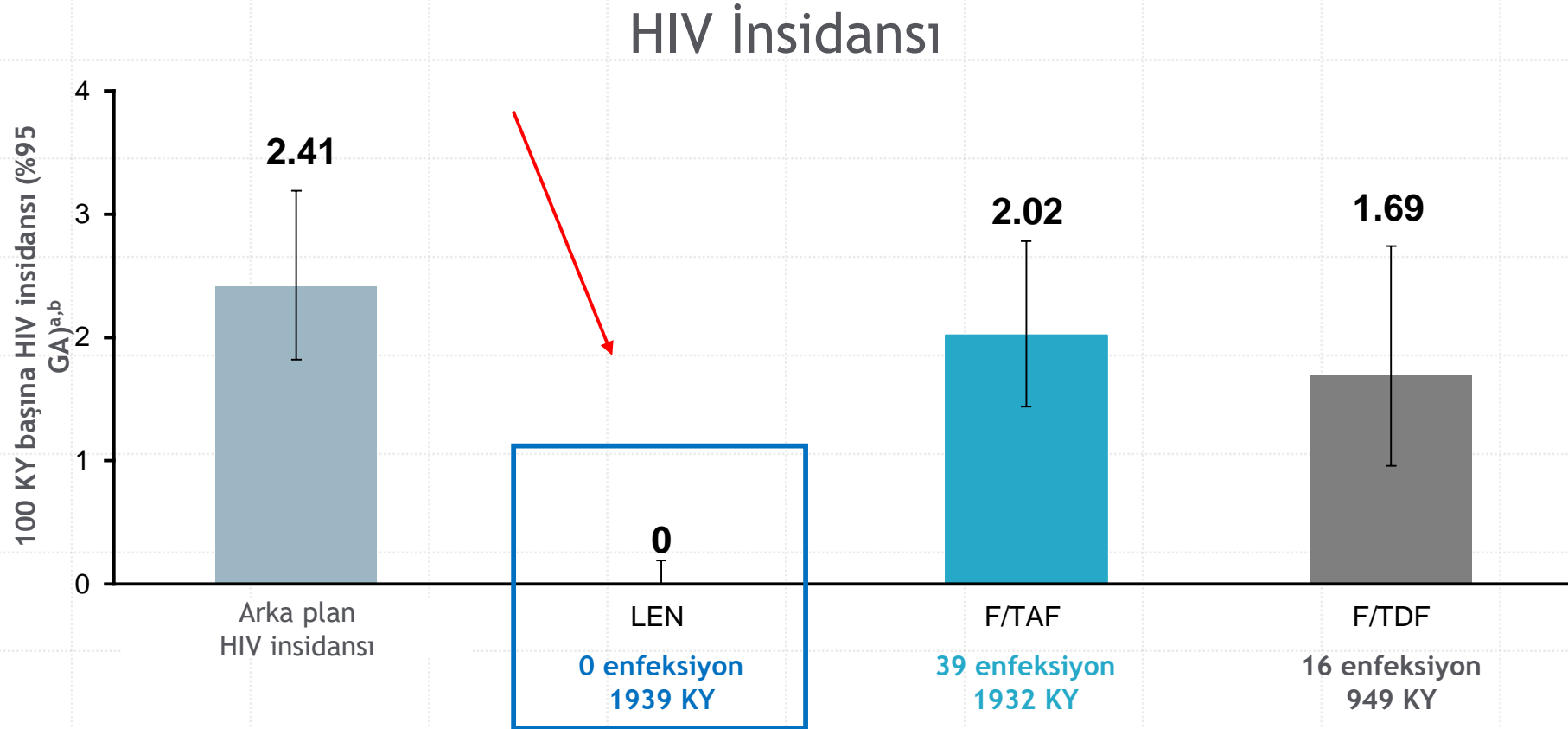
PURPOSE 1 Çalışma Tasarımı ve Etkililik Sonuçları^{1,2}

Faz 3, Randomize Körlenmiş Kohort



^a İlk katılımcı Ağustos 2021'de taranmış, 50. yüzdelik dilimdeki katılımcı Mayıs 2023'te randomize edilmiş ve son katılımcı Eylül 2023'te randomize edilmiştir. ^b Uygunluk kriterleri şunlardır: vücut ağırlığı ≥35 kg, eGFR ≥60 mL/dak, gebe olmamak. ^c n sayıları etkililik analizleri için tam analiz setini temsil etmektedir. 1. Bekker LG ve ark. AIDS 2024, Oral SS0407. 2. Bekker LG ve ark. N Engl J Med. 2024;10.1056/NEJMoa2407001. 3. NCT04994509. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994509?intr=NCT04994509> (erişim tarihi 16 Temmuz 2024)

HIV İnsidansı^{1,2}



LEN grubunda hiçbir insidental HIV enfeksiyonu gözlenmedi.
F/TAF kullananlarda HIV insidansı, arka plan HIV insidansından farklı değildi

Güvenlilik Sonuçları^{1,2}

Advers Olaylar, ^a n (%)	LEN n=2138	F/TAF n=2137	F/TDF n=1070
Herhangi	1631 (76.3)	1665 (77.9)	830 (77.6)
Grade ≥2	1111 (52.0)	1078 (50.4)	533 (49.8)
Grade ≥3	88 (4.1)	95 (4.4)	50 (4.7)
CAO'lar	59 (2.8)	85 (4.0)	35 (3.3)
Çalışma ilacının kesilmesine yol açan AO'lar	5 (0.2) ^b	2 (<0.1) ^c	0
Katılımcıların ≥%10'unda meydana gelen AO'lar			
Baş ağrısı	285 (13.3)	352 (16.5)	155 (14.5)
İdrar yolu enfeksiyonu	307 (14.4)	305 (14.3)	163 (15.2)
Genitoüriner klamidya enfeksiyonu	300 (14.0)	317 (14.8)	129 (12.1)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	271 (12.7)	274 (12.8)	121 (11.3)
Bulantı	144 (6.7)	234 (10.9)	142 (13.3)
Kusma	125 (5.8)	235 (11.0)	107 (10.0)
Laboratuvar anomalileri, başlangıçta ≥1 sonucu olanlar, n	2126	2113	1054
Herhangi bir Grade ≥1, n (%)	1929 (90.7)	1904 (90.1)	959 (91.0)

Altı olum, hepsi F/TAF grubunda; araştırmacılara göre hiçbir çalışma ilacı ile ilişkili değil

Advers olaylar, daha önce yürütülen LEN, F/TAF ve F/TDF çalışmalarındakiyle tutarlıydı¹⁻⁶

^aAO'lar en az bir doz çalışma ilacı alan kişilerde tedavi sırasında ortaya çıkanlardı; AO'lar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını içermez; AO'lar, Düzenleyici Faaliyetler için Tıp Sözlüğü, versiyon 27.0'a göre kodlanmış ve Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric AEs, Versiyon 2.1'e göre derecelendirilmiştir. ^bher biri için n=1: bulantı, renal kreatinin klirensinde azalma, hepatik enzimlerde artış, spontan abortus, intihar girişimi/majör depresyon. ^cher birinden n=1: intihar girişimi/depresif semptomlar/aşırı doz, anjiyodem. ^dBoğulmaya bağlı asfiksi, kazara olmayan yanıklar, göğse bıçak darbesi, trafik kazasına bağlı kanama, otopsi ile teyit edilmiş iskemik kardiyomyopati ve yumurtalık kanseri

1. Bekker LG ve ark. *AIDS* 2024, Oral SS0407. 2. Bekker LG ve ark. *N Engl J Med.* 2024;10.1056/NEJMoa2407001. 3. Gupta SK ve ark. *Lancet HIV.* 2023;10:e15-e23. 4. Ogbuagu O ve ark. *Lancet HIV.* 2023;10:e497-e505. 5. Mayer KH ve ark. *Lancet.* 2020;396:239-54.

6. Baeten JM ve ark. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410

Gebelik Sonuçları^{1,2}



Katılımcılar ve gebelikler, ^a n (%)	LEN n=2138	F/TAF n=2137	F/TDF n=1070
Doğrulanmış gebelikleri olan katılımcılar	184	208	95
Doğrulanmış gebelikler	193	219	98
Tamamlanmış gebelikler	105 (54.4)	119 (54.3)	53 (54.1)
Devam eden gebelikler	88 (45.6)	100 (45.7)	45 (45.9)
Doğumlar ^a	55 (28.5)	45 (20.5)	21 (21.4)
Kesintiye uğramış gebelikler	50 (25.9)	74 (33.8)	32 (32.7)
İndüklenmiş abortus	30 (15.5)	40 (18.3)	20 (20.4)
Spontan abortus ^b	20 (10.4)	34 (15.5)	12 (12.2)

Beklenen spontan abortus oranı^{3,4}:

- Klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %10-20'si
- Biyokimyasal olarak tespit edilen gebeliklerin ~%30'u

Mevcut gebelik sonuçları, popülasyonda beklenen sonuçlara benzerdi⁵

tanımlanmıştır

1. Bekker LG ve ark. *AIDS* 2024, Oral S50407. 2. Bekker LG ve ark. *N Engl J Med.* 2024;10.1056/NEJMoa2407001. 3. ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e197-e207. 4. Wilcox AJ ve ark. *N Engl J Med.* 1988;319:189-94. 5. Mugo NR ve ark. *JAMA.* 2014;312:362-71



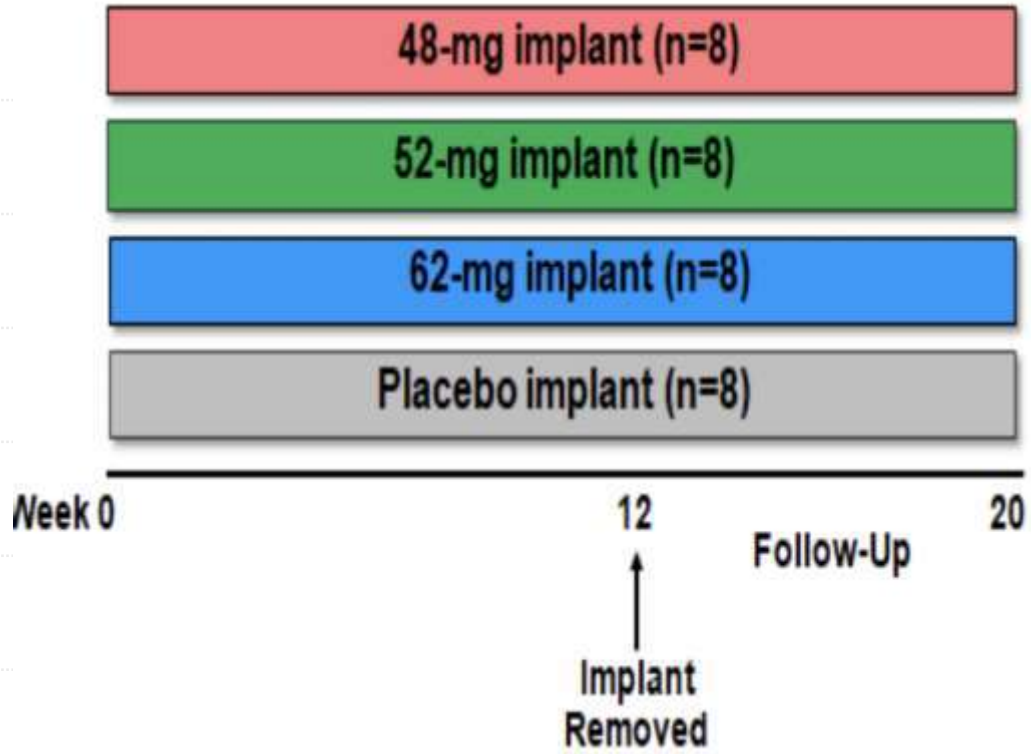
Islatlavir

- Sınıfında ilk: İlk nükleozid revers transkriptaz translokasyon inhibitörü **(NRTTI)**
- **PO/IM/İmplant**
- Çoklu etki mekanizması
- Mevcut NRTTI'lerden birkaç kat güçlü

Islatlavir

- Genetik bariyeri yüksek
 - ÇİD suşlar üzerinde güçlü bir etki
- Yarı ömrü 128 saat → **haftada bir doz** veya daha fazla uygulama aralıkları
- İyi tolere edilir (baş ağrısı, ishal)

HIV Negatif Bireylerde İslatravir İmplant: FK (PrEP)



Faz 1, çift kör, plasebo kontrollü çalışma

HIV için düşük riskli bireyler

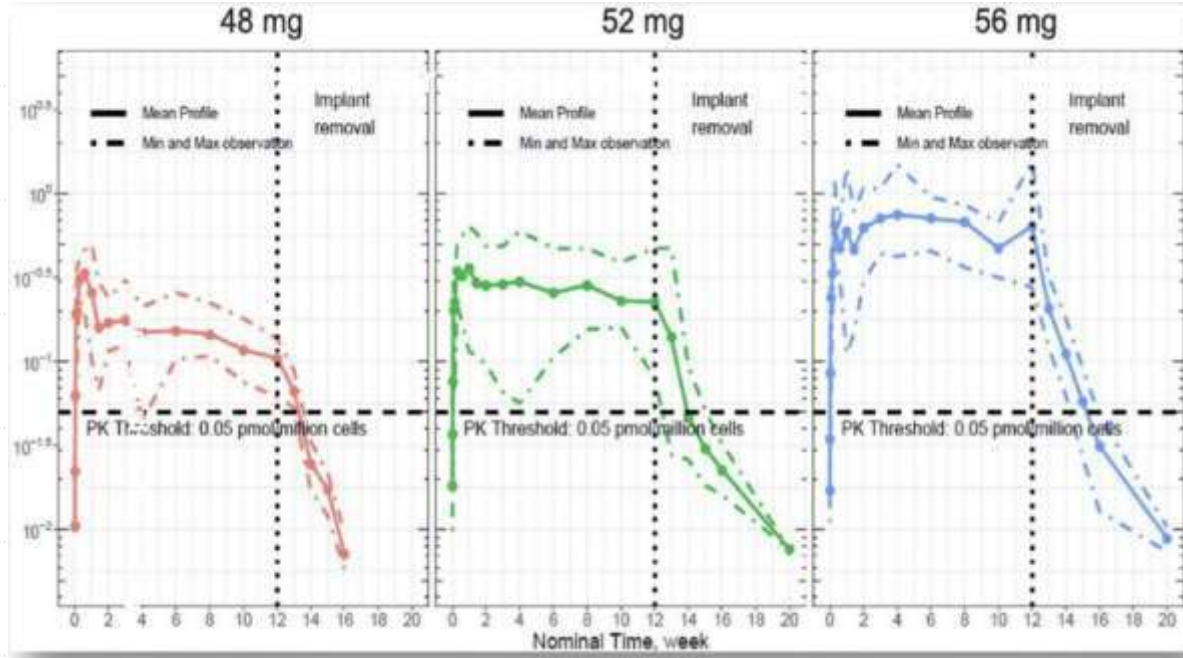
Üst kol cilt altına yerleştirilmiş

İmplant 12 hafta sonra çıkarılmış



8 hafta daha izlenmişler

HIV Negatif Bireylerde İslatravir İmplant: FK (PrEP)

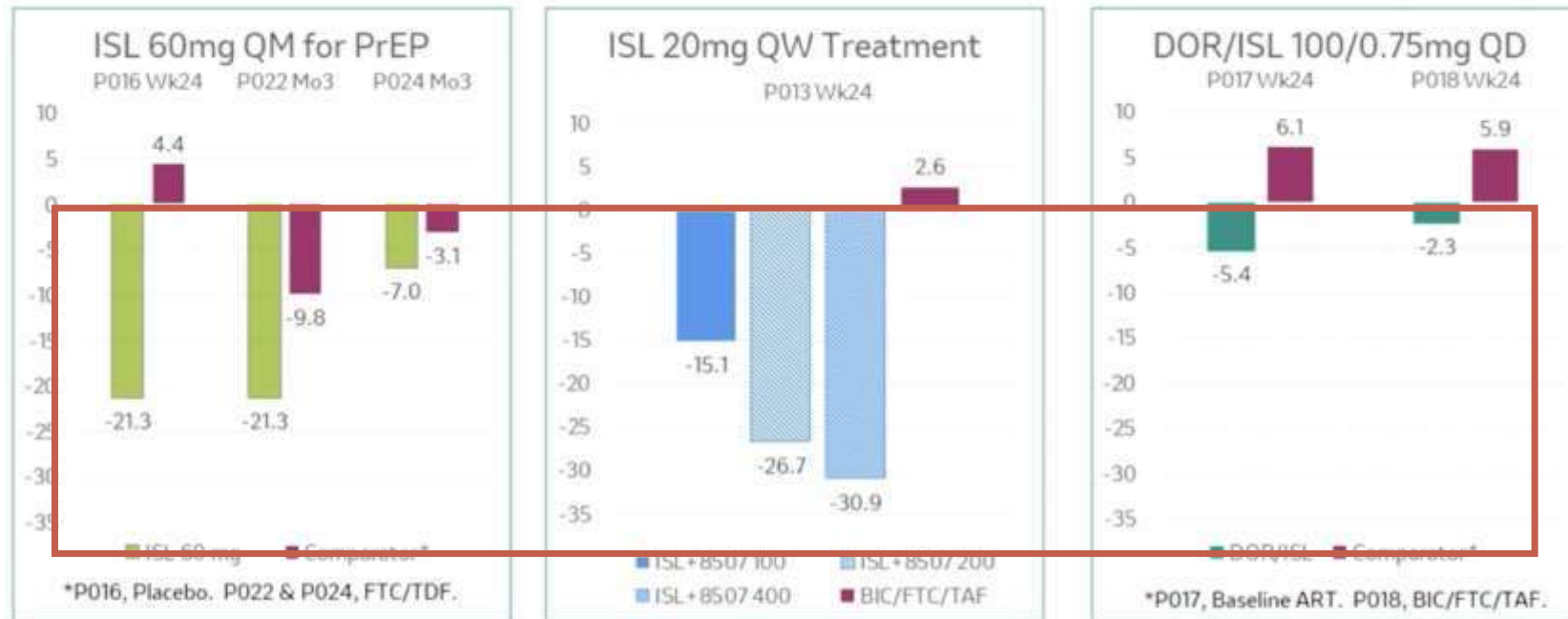


- Her 3 dozda 12 hafta FK eşğın üzerinde kalındı
- **56-mg** implant ile **12ay** FK eşğın üzerinde kalınabileceği gösterildi

- İslatravir implantlar iyi tolere edildi
- İlaç kesilme olmamış
- İmplant ilişkili ciddi YE yok
- Doza bağlı sistemik YE yok
- Lokal YE (%61) : hafif ve dozla ilişkili değil

Islatravir

Initial Observations:
Total Lymphocyte Count, Mean % Change from Baseline



- Lenfosit sayılarında azalma olduğu görülmüş

İbalizumab

- HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için onaylanan ilk monoklonal antikorudur.
- CD4'e yönelik **bağlanma sonrası inhibitörü**
- **FDA 2018** → Mevcut antiretroviral rejimlerinde başarısız olan **ÇİD HIV-1 enfeksiyonu** olan **ağır tedavi deneyimi** olan yetişkinlerin tedavisinde diğer ART'ler ile birlikte kullanımı onaylandı

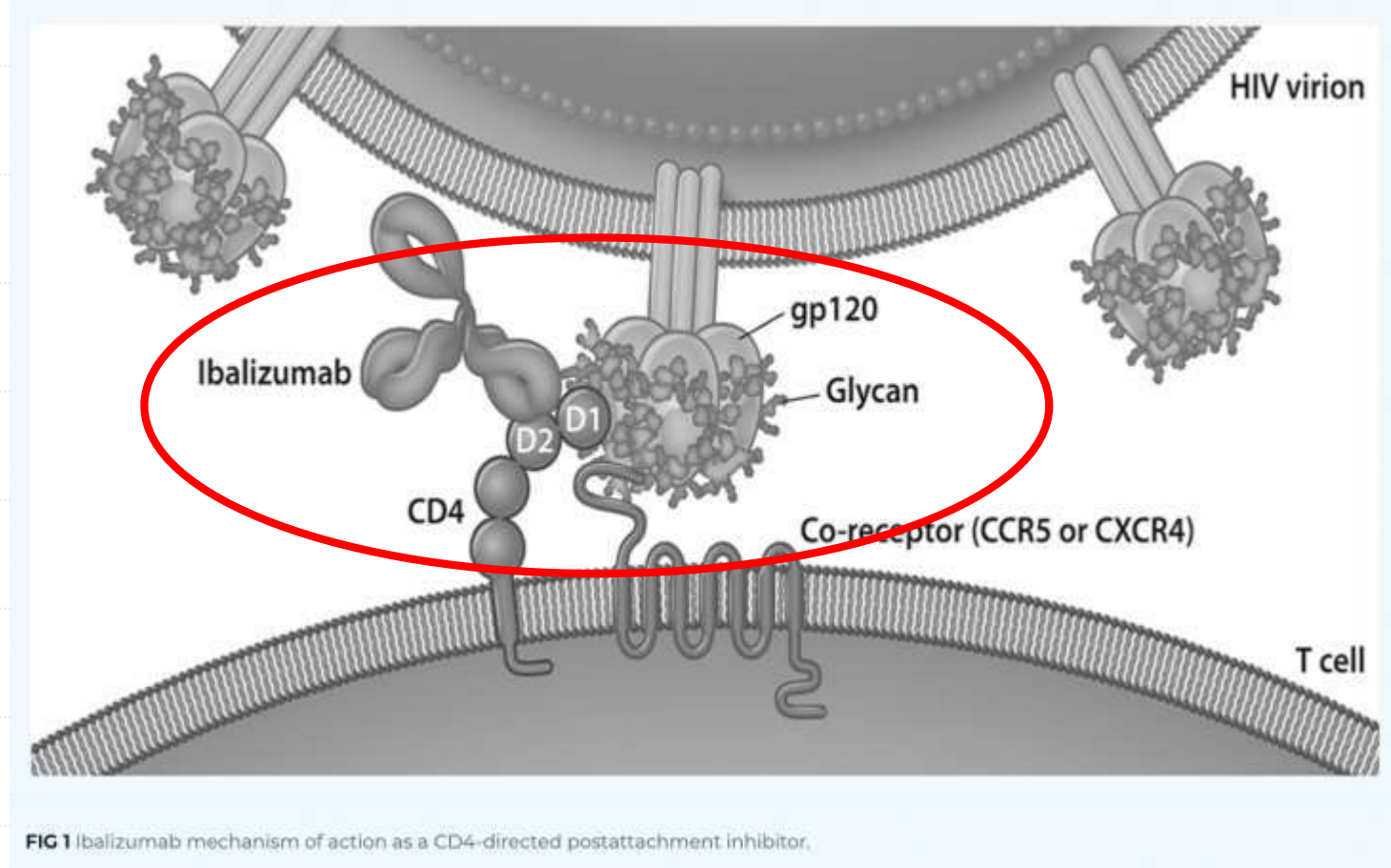
İV infüzyon 2000 mg yükleme → 800 mg 2 haftada 1 IV

TaiMed Biologics. 2018. *Trogarzo (ibalizumab-uiyk): highlights of prescribing information*. TaiMed Biologics, Irvine, CA.

BLAIR, Hannah A. Ibalizumab: a review in multidrug-resistant HIV-1 infection. *Drugs*, 2020, 80.2: 189-196.

İbalizumab

gp120 ile CD4 (D1) bağlandıktan sonra CD4 D2 bölgesine bağlanır, gp120'nin biçimsel değişikliği gerçekleşemez.



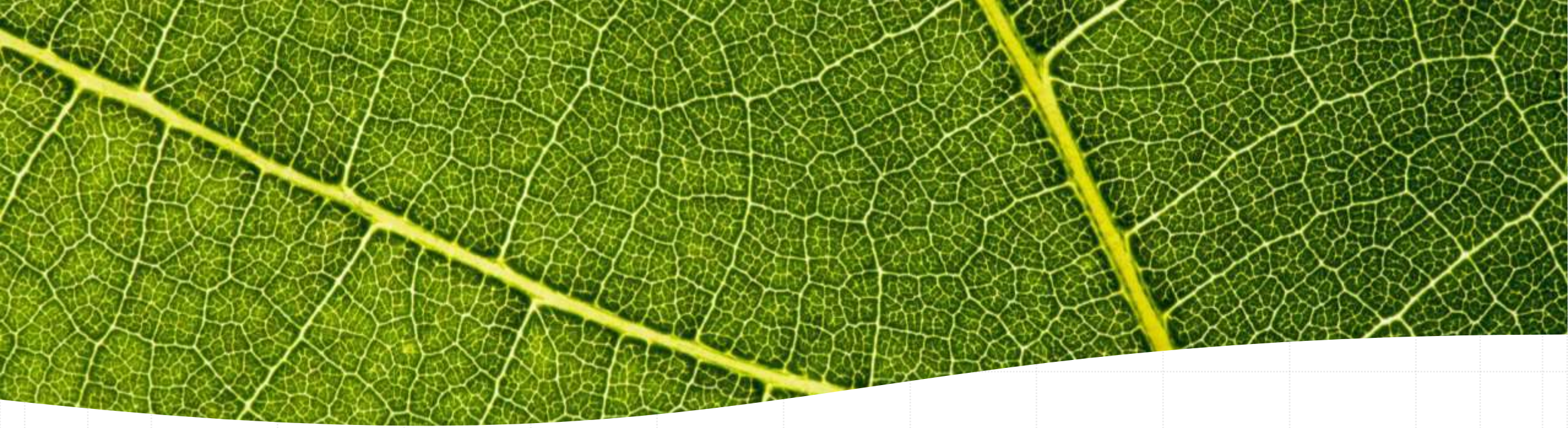
> J Acquir Immune Defic Syndr. 2024 Sep 9. doi: 10.1097/QAI.0000000000003524.

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



Teşekkürler