



Dual Tedaviler

Doç. Dr. Elif Tükenmez Tigen

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HIV AIDS Kongresi 2021

ART ilaç yükünde azalma yapalım mı?

- Ömür boyu süren bir tedavi
- Yaşlanan nüfusun ihtiyaçları
- İlaç-ilaç etkileşimlerini azaltmak
- Maliyeti azaltmak
- Uzun vadeli başarı potansiyeli
- Mevcut rejimler yüksek etkinlik
- Çeşitli basitleştirme yaklaşımları var

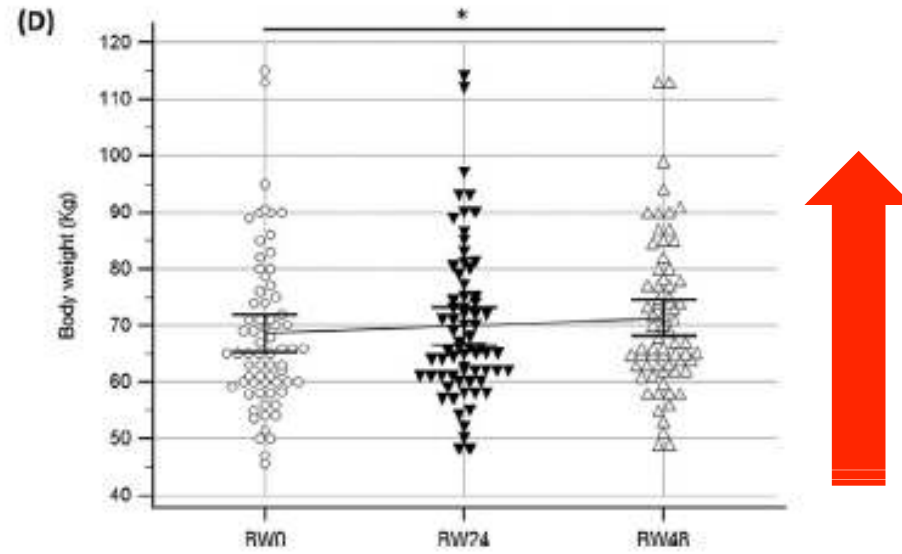
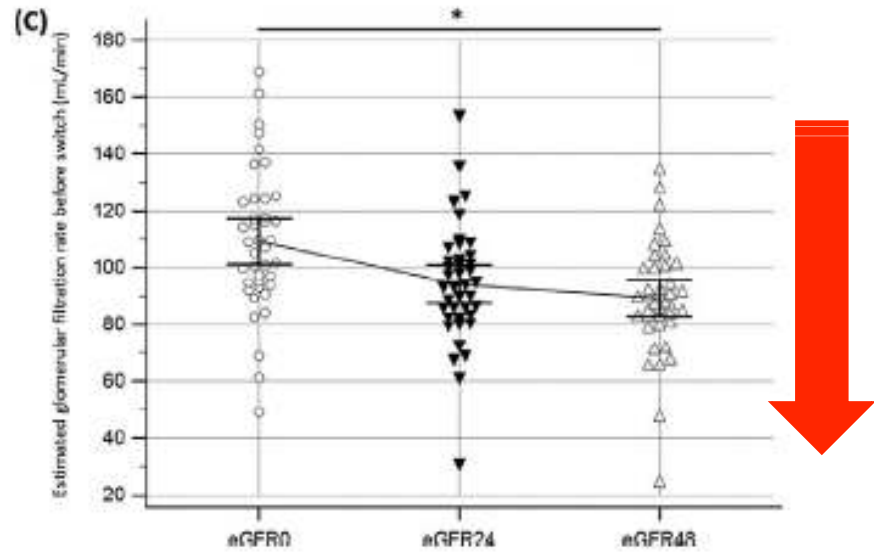
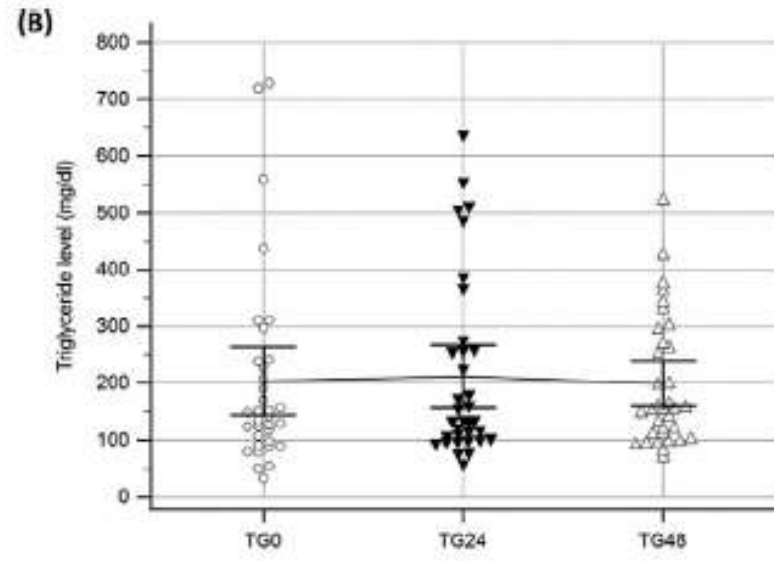
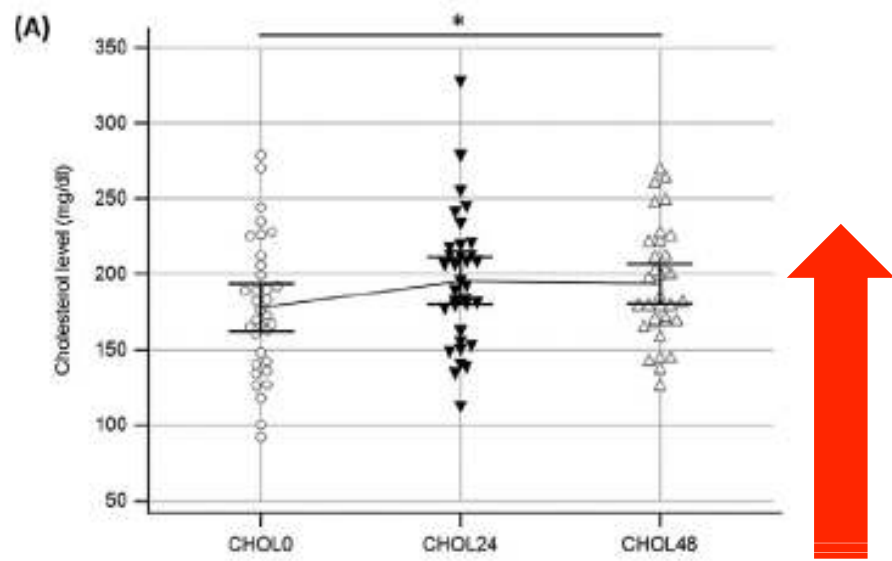
Dual Tedavinin Zorlukları Neler Olabilir?

- Uzun süreli etkili mi?
- $>VY$ ve $CD4 < 200$ hücre/mm³ etkili mi?
- Blips sıklığı aynı mı DTG + 3TC ve DTG + 2 ART ile ?
- Virolojik baskılamamanın hızı ve zamanı aynı mı?
- DTG + 3TC'nin direncine karşı bariyer yeterince yüksek mi?
- Güvenlik ve tolere edilebilir mi?

Dual Tedavi Seçenekleri Neler?

- Boosted PI + DTG
 - Boosted PI+ 3TC
 - DTG+ 3TC (Naif ve Switch)
 - DTG+RPV
 - LA+NRTI
 - Islatravir + DOR
- 3TC→
 - Son 30 yılda en sık reçete edilen ART
 - Ucuz, iyi tolere edilir ve M184V varlığında dahi etkilidir.

Boosted PI + DTG



Boosted PI+3TC

Metaanaliz → GESIDA Çalışması: bPI +3TC virolojik başarısı

16th EUROPEAN
AIDS CONFERENCE

- DT PI/r+3TC → non-inferior PI/r+2NRTI
- 4 farklı çalışma
- <150 hasta sayısı her grupta
- Ana sorular
 - Virolojik suprese hastalarda DT switch etkili mi?
 - Etkili ise bu cinsiyet, PI çeşidi, HCV birlikteliği ile değişir mi?

| <u>Study (n)</u> | <u>DT group</u> | <u>TT group</u> |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------|
| ATLAS-M¹ (266) | ATV/r+3TC | ATV/r+2N(t) <u>RTIs</u> |
| SALT² (286) | ATV/r+3TC | ATV/r+2N(t) <u>RTIs</u> |
| OLE³ (250) | LPV/r+3TC | LPV/r+2N(t) <u>RTIs</u> |
| DUAL⁴ (249) | DRV/r+3TC | DRV/r+2N(t) <u>RTIs</u> |

1. Di Giambenedetto S. et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72:1163-1171

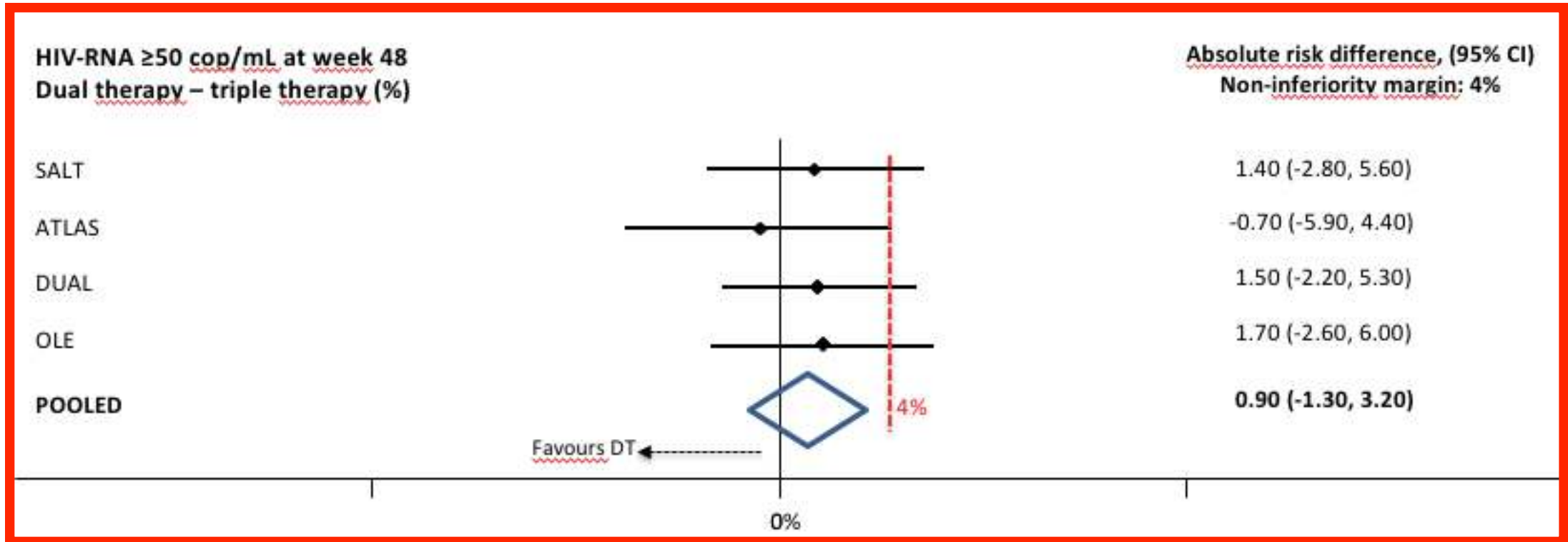
2. Perez-Molina JA. et al. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15:775–84

3. Arribas JR. et al. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15:785–92

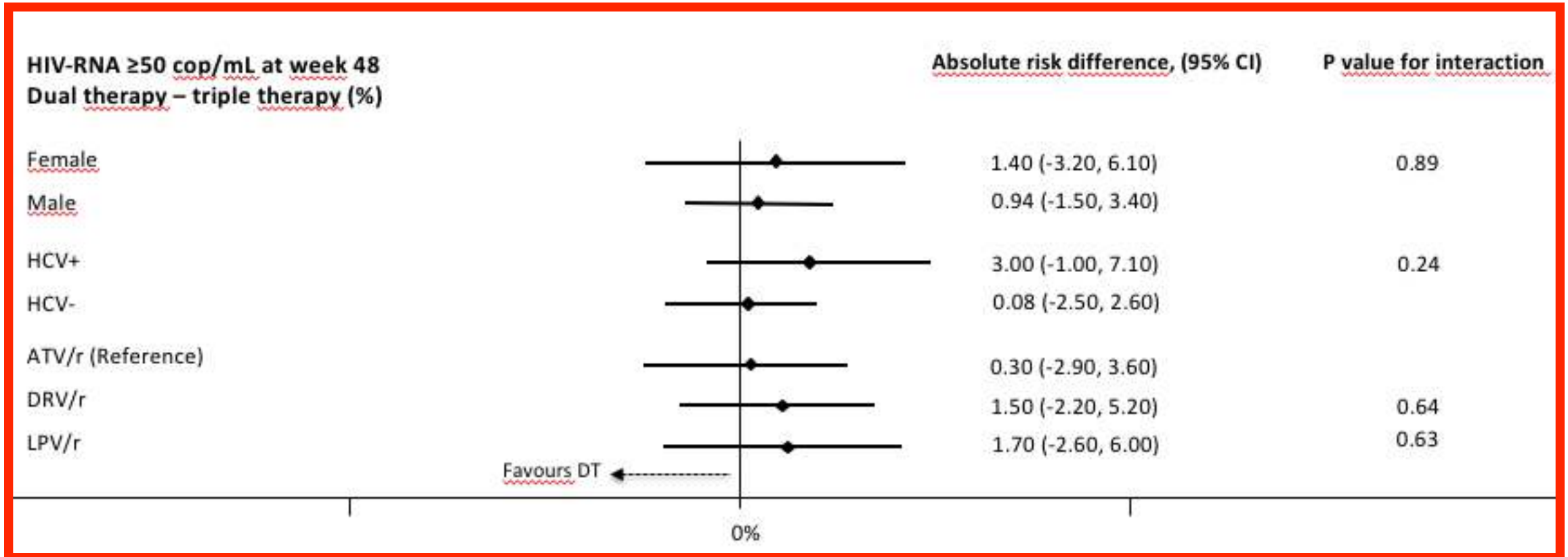
4. Pulido F. et al. *Clinical Infectious Diseases* 2017; Aug 17. doi: 10.1093/cid/cix734

48. Haftada DT kolunun %4, TT kolunun %3'nde HIV RNA ≥ 50 kopya/mL

Fark 0.9% (95%CI, -1.3% to 3.2%)

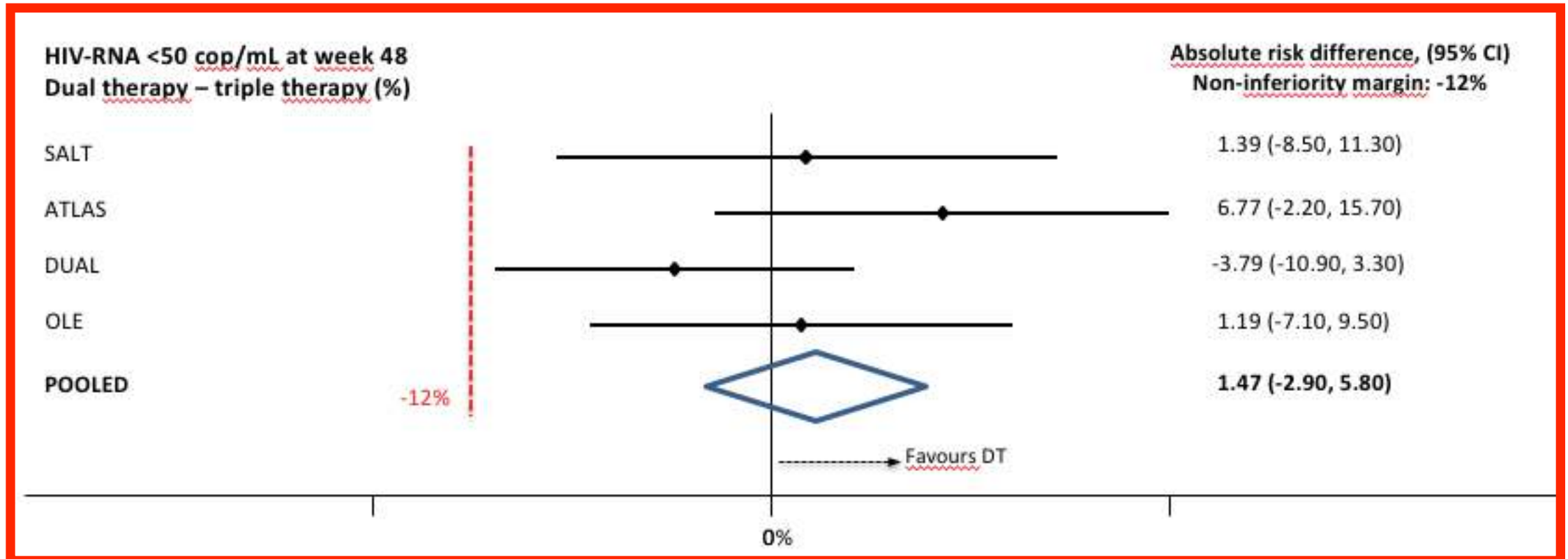


DT, TT arasında PI türü, cinsiyet, HCV açısından fark yok



DT kolunda %84.7, TT kolunda %83.2 HIV-RNA< 50 kopy/
mL 48. haftada

Fark 1.47% (95%CI, -2.9% to 5.8%)



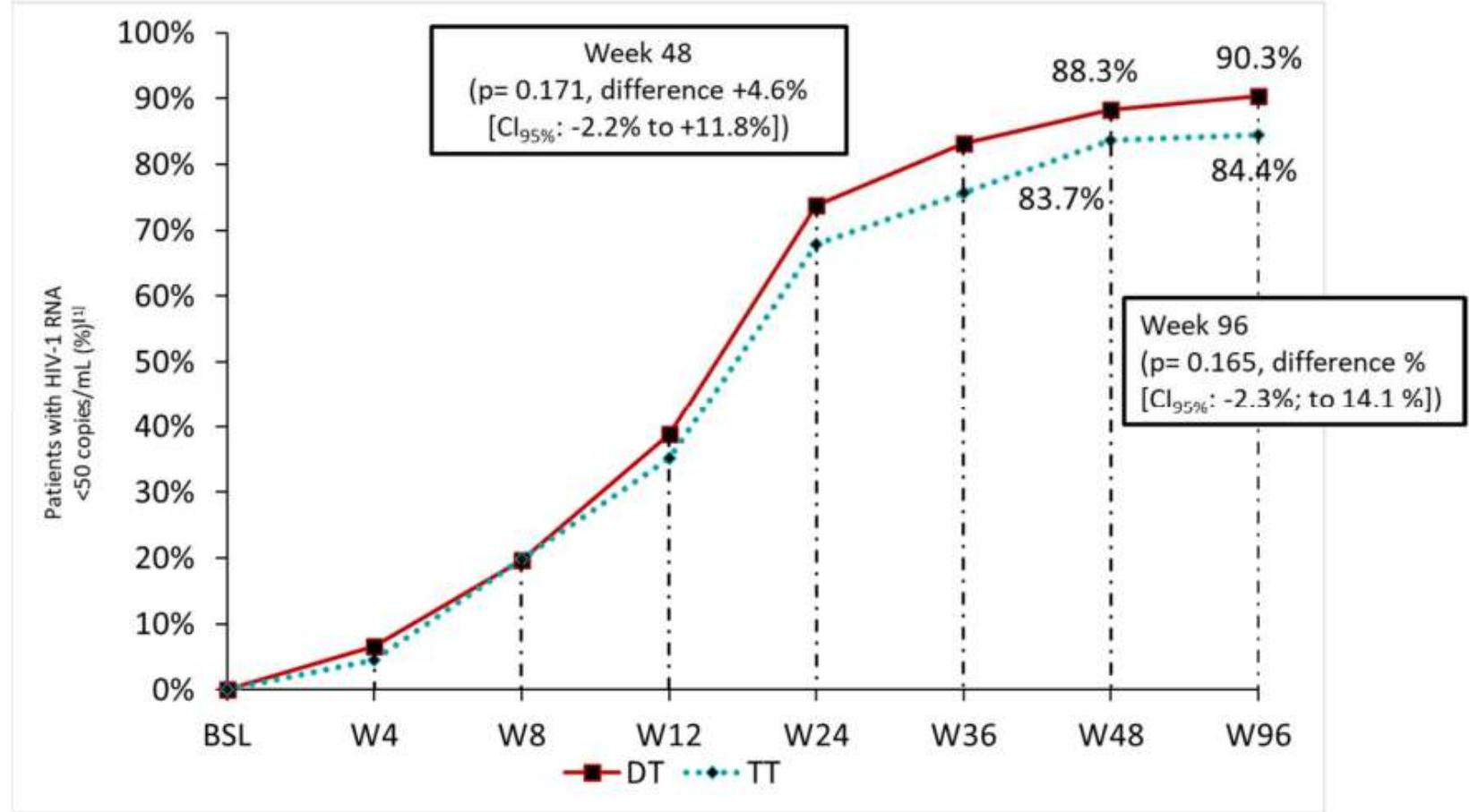
Sadece 3 hastada direnç tespit edilmiş

- 1 DT kolu (%0.19)
- 2 TT kolu (%0.38)

| Hasta | Çalışma | Tedavi | Mutasyon |
|-------|---------|--------|------------------|
| 1 | SALT | TT | M184V, L63P |
| 2 | DUAL | TT | L10I, A71T, L76W |
| 3 | OLE | DT | K103N, M184V |

GARDEL Çalışması → HIV RNA <50 kopya/ml 48-96 hafta sonuçları

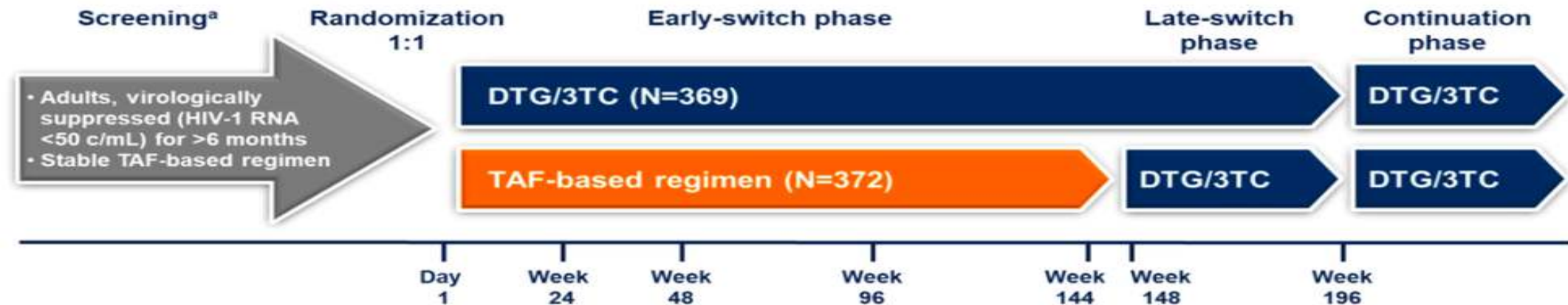
- Lop/r + 3TC ile Lop/r +2NRTI 48 hafta ve 96 hafta
- %88 DT ve %83 TT kolunda viral başarı sağlandı
- Bazal HIV RNA en az 100.000 olan hastalar benzer sonuçlar gösterdi
- Yan etki, toksisite ve tolerabilite problemleri TT kolunda daha fazla



Dolutegravir+3TC

Tango Çalışması: DTG+ 3TC 144. hft

- 741 hasta çalışmaya alındı
- DTG/3TC kolunda virolojik çekilme olmadı ve direnç gelişmedi



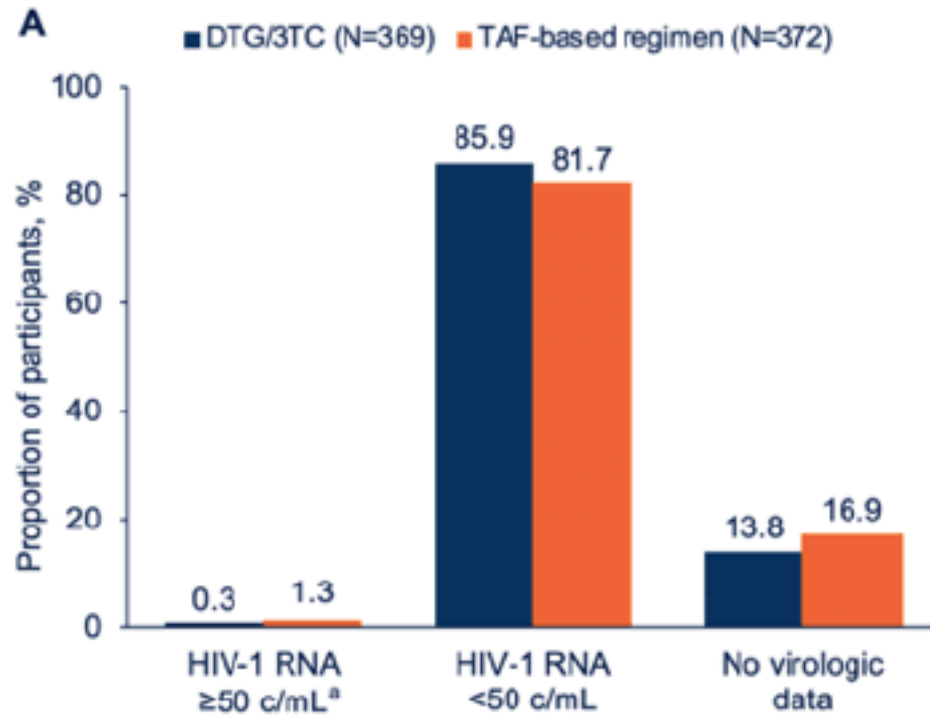
Eligibility criteria

- ≥ 2 documented HIV-1 RNA measurements < 50 c/mL
- No HBV infection or need for HCV therapy
- No prior VF and no documented NRTI or INSTI resistance
- TAF/FTC + PI or INSTI or NNRTI as initial regimen^c

Countries

| | | |
|-----------|-------------|----------------|
| Australia | Germany | United Kingdom |
| Belgium | Japan | United States |
| Canada | Netherlands | |
| France | Spain | |

Tango Çalışması: DTG+ 3TC 144. hft



- HIV RNA > 50 kopya/mL \rightarrow
 - DTG+3TC \rightarrow %0.3
 - TAF bazlı ART \rightarrow %1.3
- Virolojik withdrawal \rightarrow
 - DTG+3TC \rightarrow 0,
 - TAF bazlı ART \rightarrow 3
 - Direnç yok

Tango Çalışması: DTG+ 3TC 144. hft

- DTG+3TC → Non-inferior
- Virolojik başarısızlık YOK, direnç YOK
- Kilo değişiklikleri benzer (0.5-1 kg/yıl)
- DTG+3TC kolunda lipit değişiklikleri ön planda

GEMINI 1 & 2 → Tedavi Naif DTG+3TC ile DTG+FTC/TDF

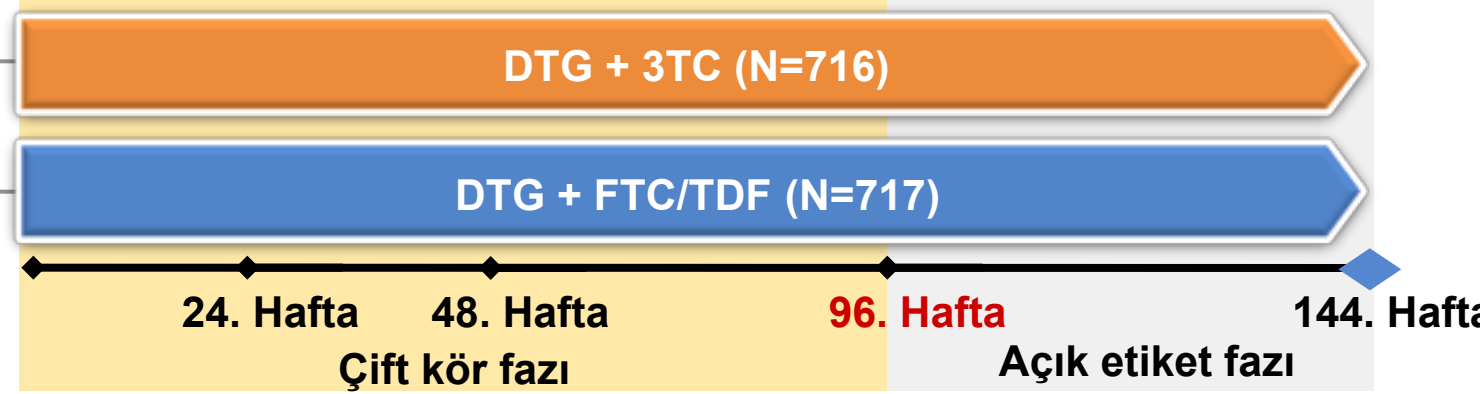
İki Faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli noninferiorite çalışması

Tedavi Naif Yetişkinler
HIV-1 RNA 1000 ila 500,000 c/mL

Temel dahil etme kriterleri:

- PI'lara, NNRTI'lara veya NRTI'lara karşı daha önceden var olan majör direnç mutasyonu kanıtı olmaması
 > %12.5 tarama başarısızlığı
- HBV koenfeksiyonu olmaması
- eGFR_{CG} ≥50 mL/dk

1:1



Birincil Sonlanım Noktası

- FDA Snapshot algoritmasına göre 48. Haftada HIV-1 RNA <50 c/mL olması
 - %10 non-inferiorite marjı

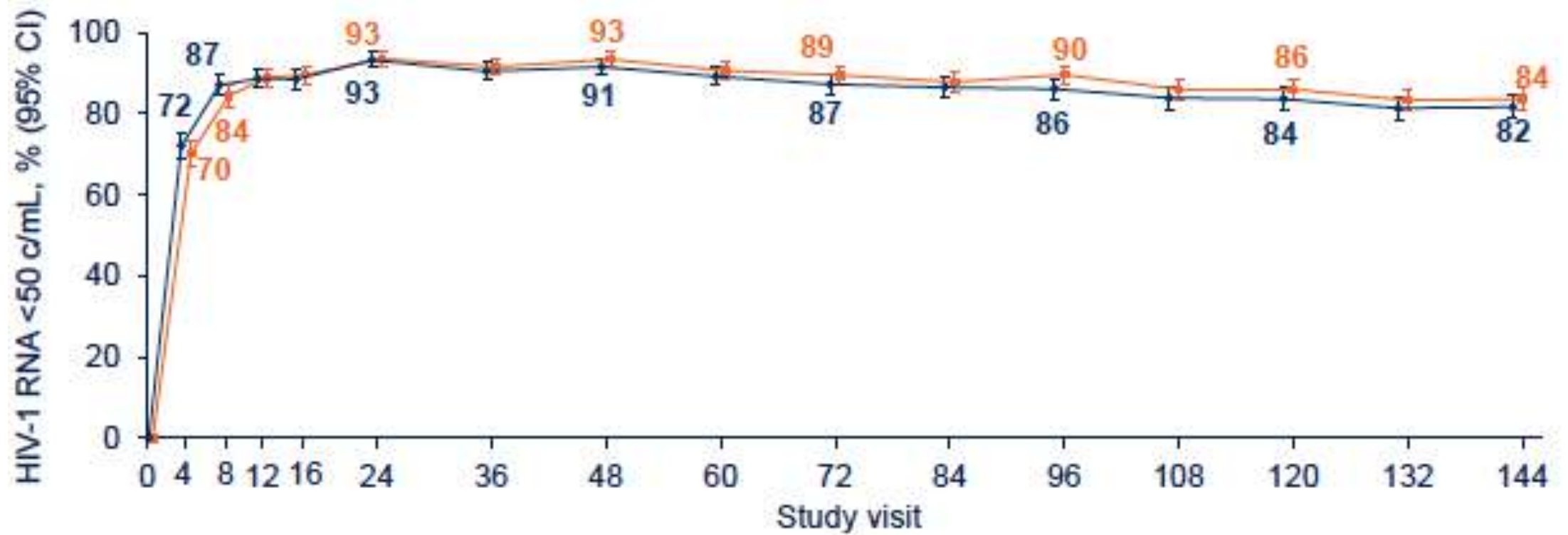
İkincil Sonlanım Noktası

- DTG ve 3TC veya FTC/TDF' e karşı tedaviyle ortaya çıkan direnç

Hastaların Karakteristikleri

| Characteristic | DTG + 3TC (N=716) | DTG + TDF/FTC (N=717) |
|--|----------------------|--------------------------|
| Age, median (range), y | 32 (18-72) | 33 (18-70) |
| Female, n (%) | 113 (16) | 98 (14) |
| Race, n (%) | | |
| African American/African heritage | 90 (13) | 71 (10) |
| Asian | 71 (10) | 72 (10) |
| White | 484 (68) | 499 (70) |
| Other | 71 (10) | 75 (10) |
| HIV-1 RNA >100,000 c/mL, n (%) ^a | 140 (20) | 153 (21) |
| CD4+ cell count ≤200 cells/mm ³ , n (%) | 63 (9) | 55 (8) |

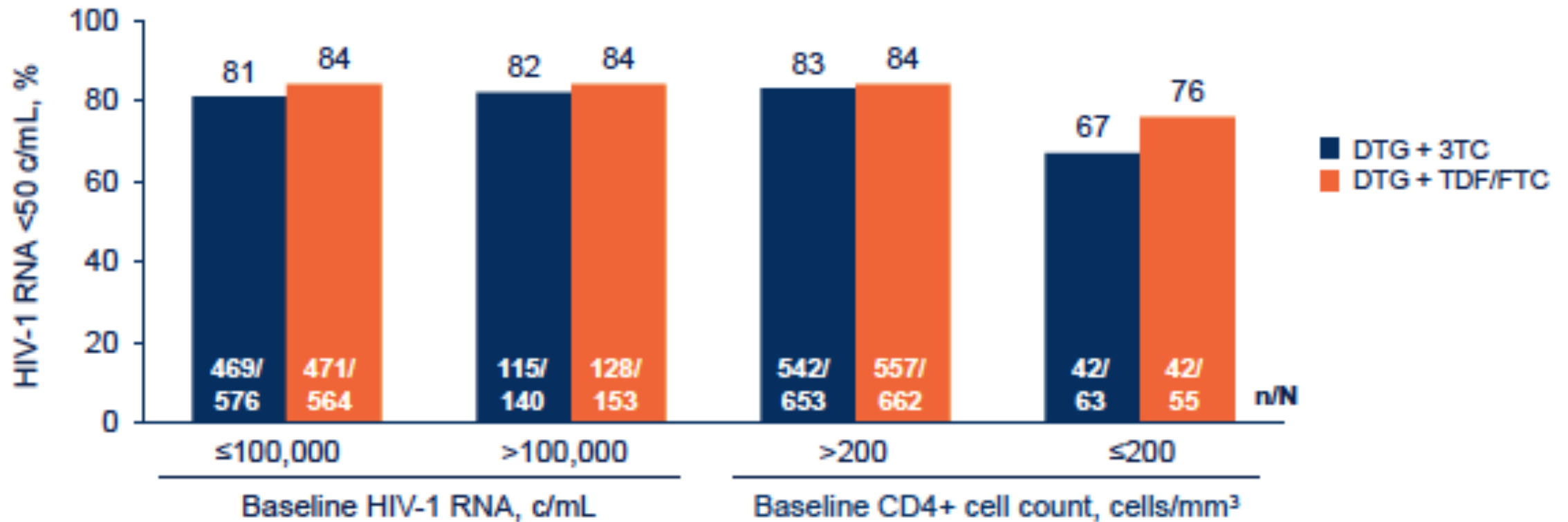
GEMINI 144 hft Sonuçları



GEMINI 144 hft Sonuçları

| Snapshot outcome, n (%) | DTG + 3TC (N=716) | DTG + TDF/FTC (N=717) |
|--|----------------------|--------------------------|
| HIV-1 RNA <50 c/mL | 584 (82) | 599 (84) |
| HIV-1 RNA ≥50 c/mL | 23 (3) | 21 (3) |
| Data in window and HIV-1 RNA ≥50 c/mL | 4 (<1) | 5 (<1) |
| Discontinued for lack of efficacy | 10 (1) | 4 (<1) |
| Discontinued for other reason and HIV-1 RNA ≥50 c/mL | 7 (1) | 11 (2) |
| Change in ART | 2 (<1) | 1 (<1) |
| No virologic data | 109 (15) | 97 (14) |
| Discontinued study due to AE or death | 29 (4) | 32 (4) |
| Discontinued study for other reasons ^a | 78 (11) | 64 (9) |
| On study but missing data in window | 2 (<1) | 1 (<1) |

HIV RNA / CD4 sayısı açısından farklılık var mı?



CD4 < 200 ile virolojik başarısızlık ilişkisi

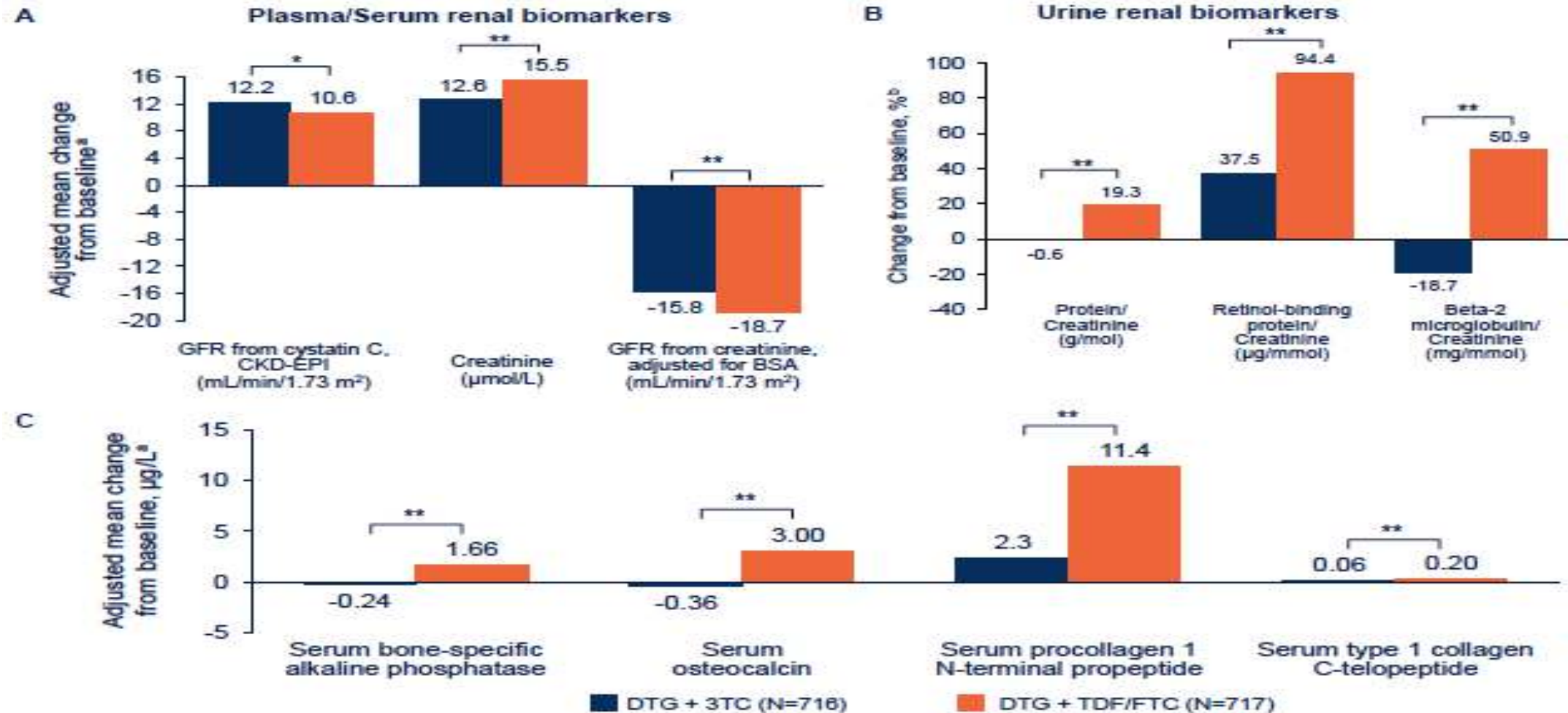
Supplemental Digital Content 4. Reasons for Snapshot Non-response in the Subgroup of Participants With Baseline CD4+ Cell Count ≤ 200 Cells/mm³ at Week 144

| Participants, n (%) | DTG + 3TC (N=63) | DTG + TDF/FTC (N=55) |
|---|---------------------|-------------------------|
| Snapshot non-response | 21 (33) | 13 (24) |
| Protocol-defined confirmed virologic withdrawal | 3 (5) ^a | 0 ^b |
| HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL and completed the study | 0 | 1 (2) |
| Discontinued because of treatment-related AE | 1 (2) | 1 (2) |
| Discontinued because of non-treatment-related AE | 4 (6) | 0 |
| Protocol violation (eligibility criteria not met) | 2 (3) | 0 |
| Lost to follow-up | 4 (6) | 5 (9) |
| Withdrew consent | 4 (6) | 4 (7) |
| Withdrew to start HCV treatment | 1 (2) | 0 |
| Change in ART (due to incarceration) | 1 (2) | 0 |
| Investigator discretion | 0 | 2 (4) |
| Pregnancy | 1 (2) | 0 |

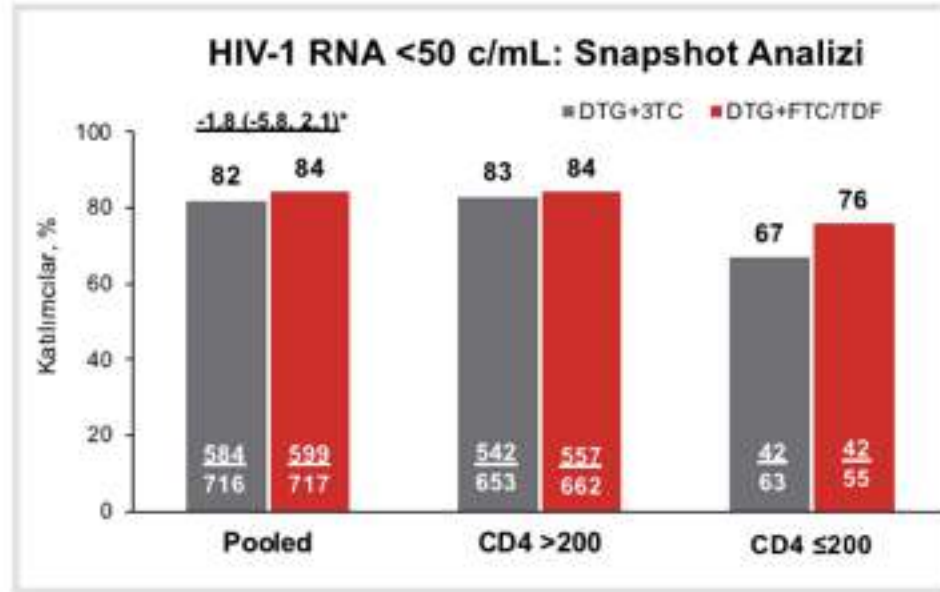
AE, adverse event; ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; FTC, emtricitabine; HCV, hepatitis C virus; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aBaseline viral loads for these 3 participants were 368,439, 112,812, and 63,817 copies/mL. ^bOne participant (not included in table) met the criteria for confirmed virologic withdrawal at Week 12 but was not reported at the Week 48 analysis because of a laboratory reporting error identified after the Week 48 analysis. This participant was not withdrawn as per protocol and has been allowed to continue in the study (the participant has maintained virologic suppression from Week 24 through Week 132, met SVW criteria at Week 144, and re-suppressed upon re-testing).

Serum veya Plazma Renal (A), İdrar (B), Kemik (C) belirteçleri açısından değişiklik var mı?



GEMINI 144 hft viral sonuçlar



Direnç

- Tedaviye uyum göstermediği bildirilen ve başlangıçta VY 93,515 c/mL & CD4 393 hücre/mm³ olan 1 DTG/3TC katılımcısında RT direnci gelişmiştir ve VY <200 c/mL'de korunmasına rağmen 2 sınıfa karşı direnç oluşmuştur
 - 4. Haftadan 120. Haftaya kadar <50c/mL'de baskılanmıştır, 132. Haftada viral rebound ile 61,927 c/mL'ye yükselmiş, sonrasında <200 c/mL'e geri baskılanmıştır

| | | |
|------------|-------------|----------------|
| 132. Hafta | RT: M184V | VY 61,927 c/mL |
| 144. Hafta | IN: R263R/K | VY 135 c/mL |

- Direnç için sadece ilk numunenin test edilebileceği ardışık VL ≥200 c / mL kriterlerini karşılamadığı için doğrulanmış virolojik sebeplerle çalışmadan çekilme değildir.¹

DTG+3TC kullanan bir katılımcıda, tedaviyle iki sınıfa karşı direnç gelişmiştir

DTG duyarlılığında 1.8 kat değişiklik

GEMINI ne msj veriyor?

- Tedavi naif hastalarda DTG+ 3TC DTG+TDF/FTC i→ NON-INFERIOR
- HIV RNA > 500.000 kopya/mL ve CD4 < 200 μ L hastalarda uygun deęil
- Önceden PreP kullanan hastalarda uygun deęil
- ART uyumu iyi olan hastalarda verilmesi uygun
- Tolere edilebilirlik ve güvenlik açısından 2 grup benzer.
- Hatta DTG+3TC kolunda daha az yan etki
- Renal ve kemik belirteçlerinde DTG+3TC kolunda olumlu deęişiklikler mevcut
- DTG+3TC kolunda lipid ve kilo değişiklikleri
- Devam eden etkinlik, tolere edilebilirlik, yüksek direnç bariyeri özellikleri DTG+3TC kombinasyonunu ilk sıra önerilen ilaçlar arasına çıkarmış durumda

M184V/I mutasyonu olan hastalarda switch??

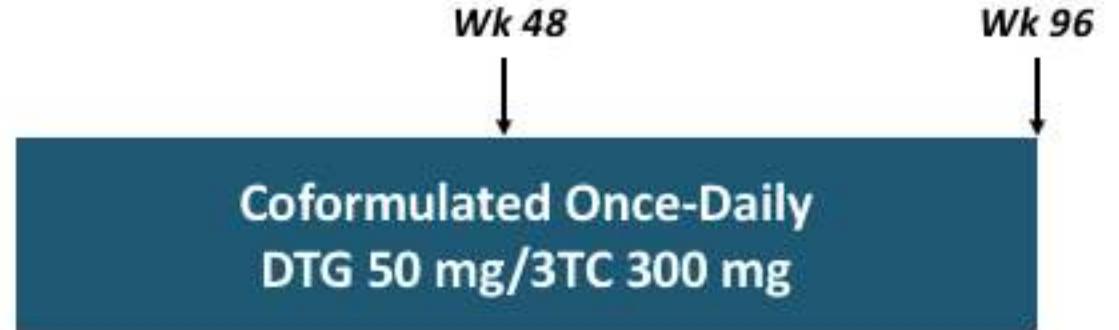
- DTG/3TC virolojik suprese, direnç öyküsü olmayan hastalarda → TANGO: DT başarılı
- SOLAR 3D Çalışması → 3-4 ART ile virolojik suprese olgularda DTG/3TC ile 48. hafta sonuçları

SOLAR 3D

Prospektif, açık etiketli çalışma

Adult patients with HIV-1 RNA <50 c/mL for ≥ 6 mo on 2-, 3-, or 4-drug ART and past VF (≥ 3 prior ART regimens with ≥ 1 of the following: failure to attain HIV-1 RNA <50 c/mL, confirmed rebound of HIV-1 RNA >200 c/mL, or documented phenotypic/genotypic resistance)
(N = 100)

Stratified 1:1 by
historical
M184V/I
(yes/no)



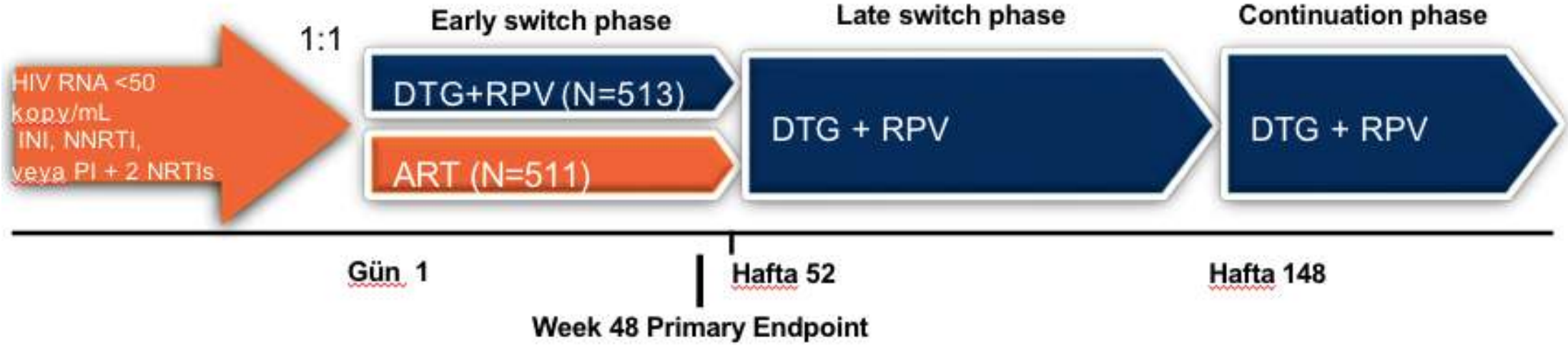
- Primer sonlanım: HIV-1 RNA ≥ 50 kop/mL 48. hft
- Sekonder sonlanım: HIV-1 RNA <50 kop/mL 48. ve 96. hft ve virolojik başarısızlık nedeni ile tedavi bırakılması (HIV-1 RNA ≥ 50 kop/mL , ardından HIV-1 RNA >200 kop/mL)

| Sonuç, n (%) | M184V/I (+) (n = 50) | M184V/I (-) (n = 50) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| HIV-1 RNA \geq 50 kopy/mL* | 1 (2) | 3 (6) |
| HIV-1 RNA <50 kopy/mL | 46 (92) | 44 (88) |
| Virolojik data yok | 3 (6) | 3 (6) |
| ▪ Yan etki nedeni ile tedavi bırakma | 1 (2) | 0 |
| ▪ Ölüm | 2 (4) [†] | 1 (2) [†] |
| ▪ Takipten çıkma | 0 | 1 (2) |
| ▪ Incarcerated | 0 | 1 (2) |

- Doğrulanmış virolojik başarısızlık yok
- Tespit edilen direnç yok
- 48. hafta

Dolutegravir+RPV

SWORD-1ve 2 Faz III Çalışması



SWORD-1ve 2 Faz III Çalışması

- DTG+RPV ile viral supresyonun devamı sağlanmış
- 3 yıllık süre sonunda NNRT direnci saptanırken INSTI direnci gelişmemiş
- 148 hafta sonunda DTG+RPV iyi güvenlik profili, az yan etki
- TDF bazlı rejimlerden DTG+RPV'ye geçiş yapılan olgularda tubuler fonksiyonda düzelme ve kemik turnoverinde azalma

Long Acting+ NRTI

ATLAS çalışması

- ATLAS → PI-NNRT- INSTI + 2NRTI ile CAB/RPV
- 1 kol bu rejimlerden CAB/RPV geçerken diğer kol aynen devam etmiş
- 48 ve 96. hafta verileri karşılaştırılmış
- 48. hft →
 - %1.6'sında CAB+RPV kolunda
 - %1'inde diğer kolda >50 kopy/mL HIV RNA
 - %3.6 (n:11) CAB+RPV diğer kolda %1.3 (n:4) yan etki nedeni tedavi bırakılmış
- Non-inferior

FLAIR çalışması

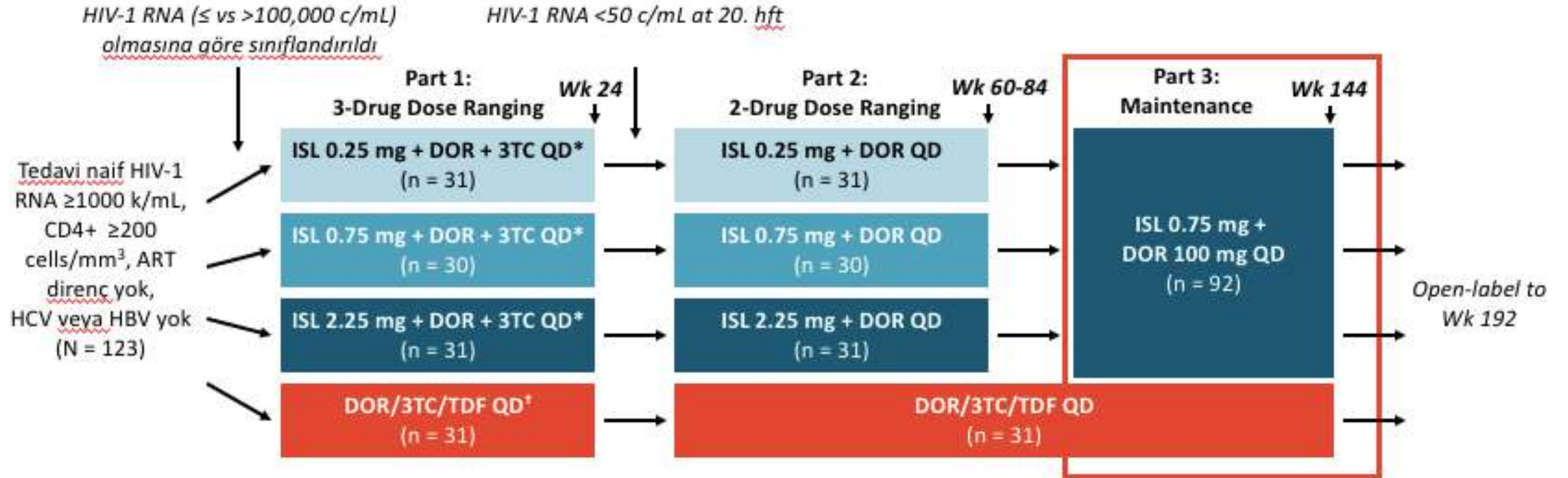
- Tedavi naif 629 hasta →DTG+ABC+3TC 20 hft
- 20 hft sonunda HIV RNA saptanamaz hale geldiğinde bir grup aynı tedavi ile devam diğer kol CBT+RPV ile devam
- 96 hft verileri
- HIV RNA> 50 kopya/ml
 - CAB+RPV kolunda %2.1 diğer kolda %2.5
- HIV RNA<50 kopya/mL
 - Viral supresyon %93.6 CAB+RPV diğer kolda % 93.3

Islatravir+ Doravirin

Islatravir+Doravirin

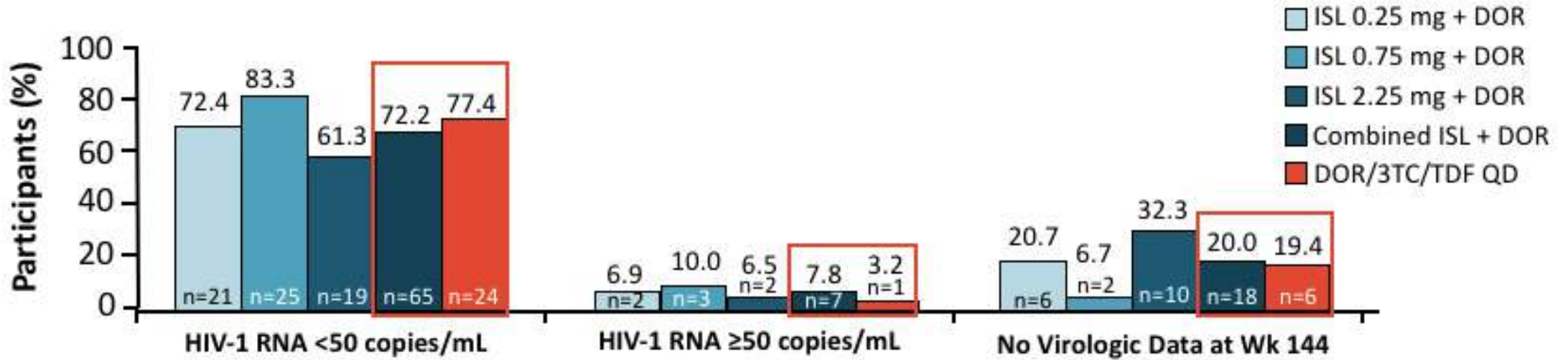
- Islatravir → Nukleozid revers transkriptaz translokasyon inhibitörü (NRTTI)
 - Dirençli HIV varyantlarında yüksek genetik bariyer özelliği ile etkili
 - DOR → NNRTI
- Faz 2b çalışma → ilaç dozu değerlendirmesi ve güvenilirlik, etkinlik çalışması

Islatravir + Doravirine Tedavi Naif HIV



96. hft sonuçları yüksek oranda etkili ve direnç yok

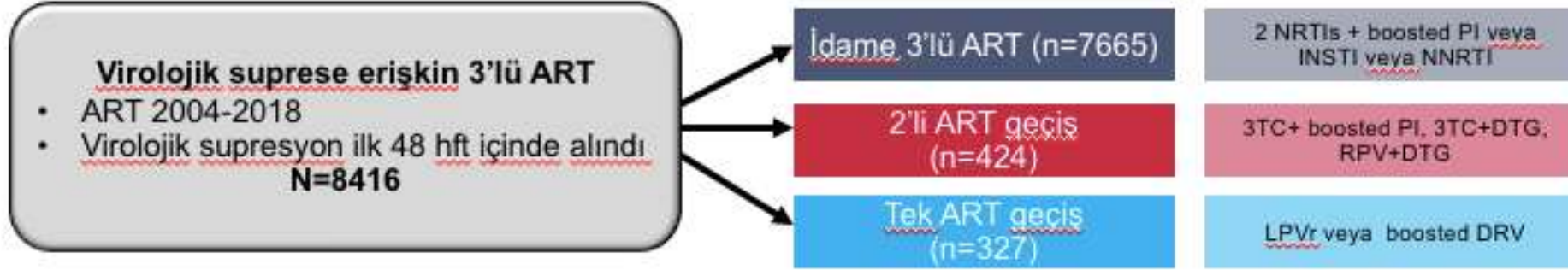
Virolojik Sonuç 144. hft



- HIV-1 RNA ≥ 200 kopy/mL olan veya dirençli örnek yok
- ISL 0.75 mg + DOR kolunda güçlü viral supresyon sağlanmış
- Direnç yok
- İyi tolere edilmiş
- Yan etki nedeni ile tedavi bırakma oranları düşük (%2.2 -- %3.2)
- Yan etki TT koluna göre daha düşük (%7.8--- %22.6)

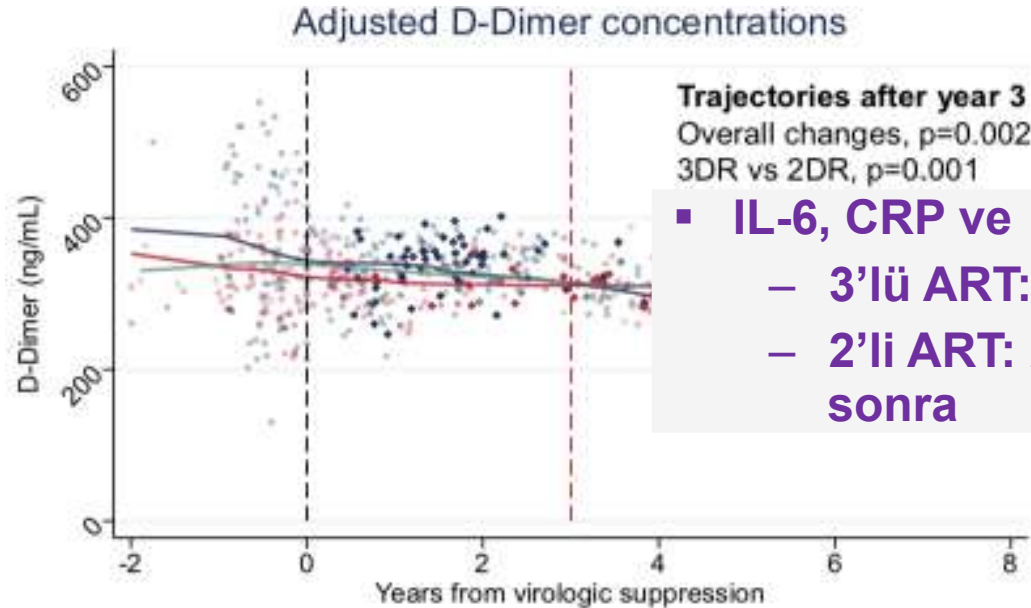
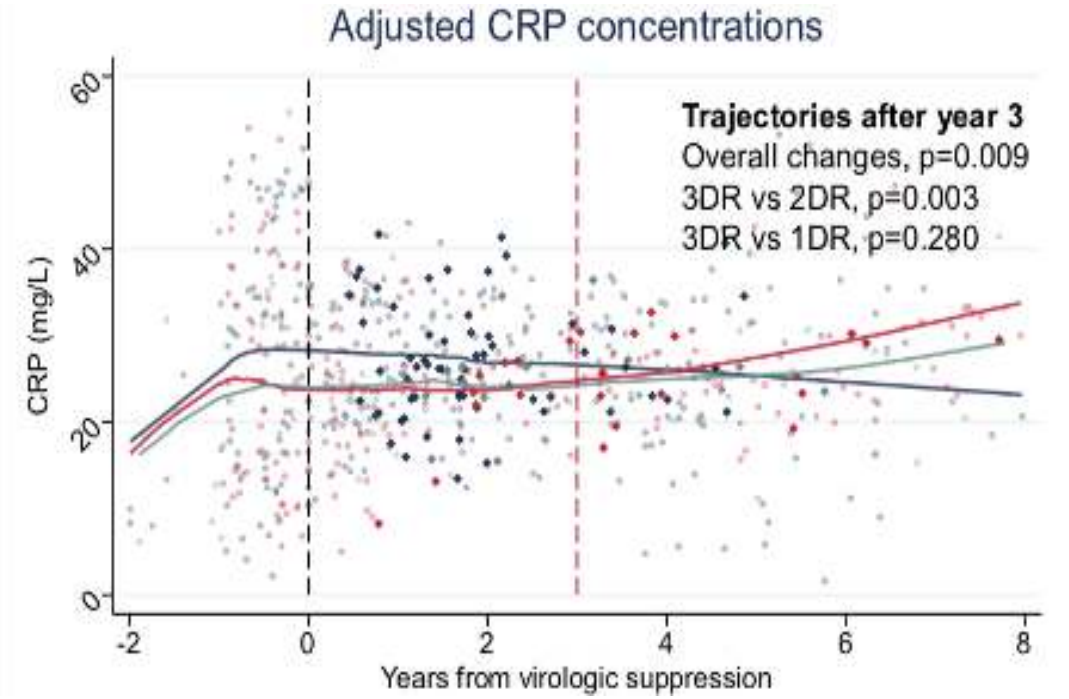
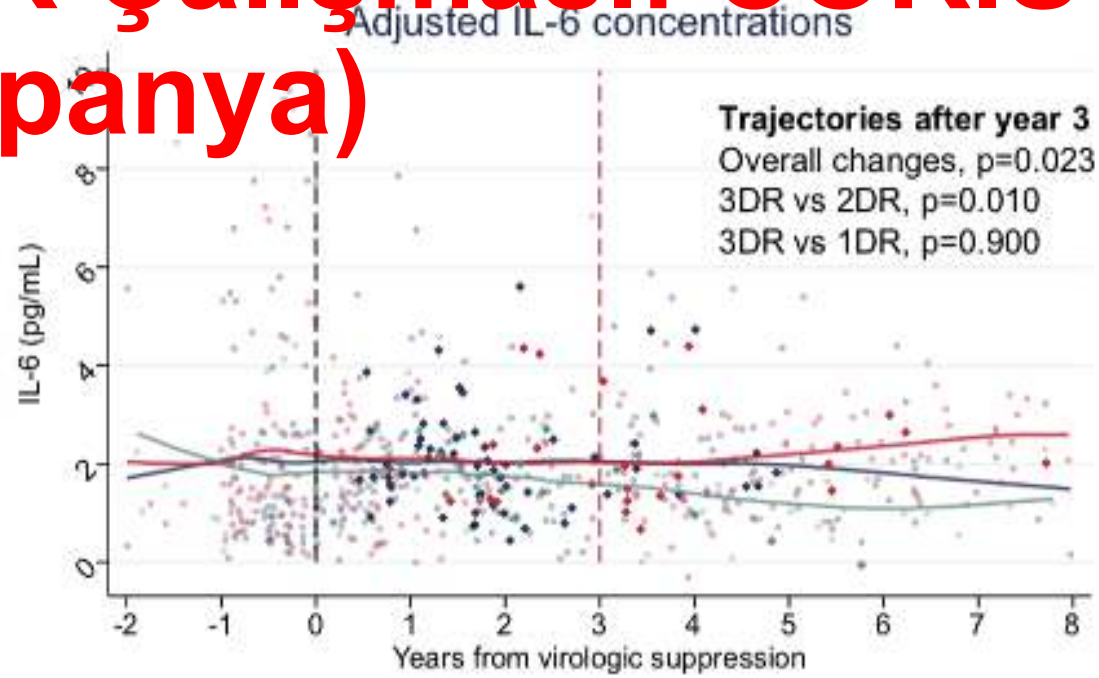
AIR Çalışması: CORIS (İspanya)

Virolojik yetmezlik ve klinik sonlanımı irdeleyen retrospektif analiz



| <u>Sonlanım</u> | <u>Bulgu</u> |
|-------------------------------------|---|
| <u>Virolojik başarısızlık</u> | <ul style="list-style-type: none">>3 kat risk tek ART ile 24 ay sonra3 ve 2'li ART arasında 24 ay sonrasında fark yok |
| <u>Ciddi AIDS dışı olay</u> | <ul style="list-style-type: none">Düşük sayıda ölüm ve klinik olayRejimler arası fark yok |
| <u>AIDS veya AIDS ilişkili ölüm</u> | |
| <u>Tüm nedenlere bağlı ölüm</u> | |

AIR Çalışması: CORIS (İspanya)



IL-6, CRP ve D-Dimer

- 3'lü ART: zaman içinde azaldı
- 2'li ART: 2'li ART'ye geçişten 2-3 yıl sonra arttı, özellikle 3 yıl sonra

İnflamasyon ve İmmün aktivasyon

- Başarılı bir ART altında hala HIV replikasyonu devam eder mi?
- Uygun ART'ye rağmen
 - Lenf nodları, GUT, SSS, testis HIV replikasyonu için önemli viral rezervuarlar
- Doku ve kanda ilaç konsantrasyonları arasında diskordans
- T hücre aktivasyonu saptanabilir viremi ile koreledir.
- Dual tedavilerdeki rezidüel viremi konusunda çok bilgi yok
- HIV ile ilişkili immün aktivasyonun baskılanması önemli

Kılavuz Önerileri

| IAS-USA 2020 | DHHS 2021 | EACS 2021 |
|---|--|---|
| BIC/FTC/TAF | BIC/FTC/TAF | BIC/FTC/TAF |
| DTG + FTC/TAF veya FTC [†] /TDF | DTG/3TC/ABC | DTG + ABC/3TC veya DTG/ABC/3TC |
| DTG/3TC | DTG + FTC/TAF veya FTC [†] /TDF | DTG + TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC |
| <input type="checkbox"/> Hızlı başlangıç için tavsiye edilir[‡] | RAL + FTC/TAF veya FTC [†] /TDF | RAL + TAF/FTC veya TDF/FTC veya 3TC |
| | DTG/3TC | DTG+3TC veya DTG/FTC |

Kılavuzların DTG/3TC tavsiyelerinde bazı kısıtlamalar bulunmaktadır

- DTG/3TC (veya DTG+3TC) hem genotip test sonuçları gelmeden ART başlanması gereken durumlarda,^{1,2,3} hem de aşağıdaki senaryolarda tavsiye edilmemektedir:
 - Kronik hepatit B koenfeksiyonu^{1,2,3}
 - PrEP sonrası verilmemelidir
 - HIV RNA düzeyi >500,000 c/mL^{1,2,3}
 - Aktif bir fırsatçı enfeksiyonun tedavisi¹
 - Belki CD4 <200/μL olması (net olmamakla birlikte)¹
- DTG/3TC kullanan hastaların tedaviye uyum ve virolojik yanıt açısından yakından izlenmesi gerekir¹

* EACS: Primer HIV enfeksiyonunda, genotip testi sonuçları gelmeden tedavi başlanırken TDF veya TAF, FTC ya DRV/b, DTG veya BIC kullanılmalıdır.

† 3TC ve FTC birbirinin yerine kullanılabilir

‡ Hızlı başlangıçta kullanılabilecek diğer rejimlere. DHHS'ye göre (DRV/r veya DRV/c) artı (TAF veya TDF)a artı (3TC veya FTC). EACS'a göre Plb ile TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC veya ABC/3TC kombinasyonu dahildir.

1. Saag MS et al. JAMA 2020 Oct 14 doi: 10.1001/jama.2020.17025

2. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV, Ağustos 2021

3. EACS. Guidelines Version 10.1, October 2021. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

