

# Tedavinin Dünü, Bugünü, Yarını Yarını



**PROF. DR. ULUHAN SİLİ**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

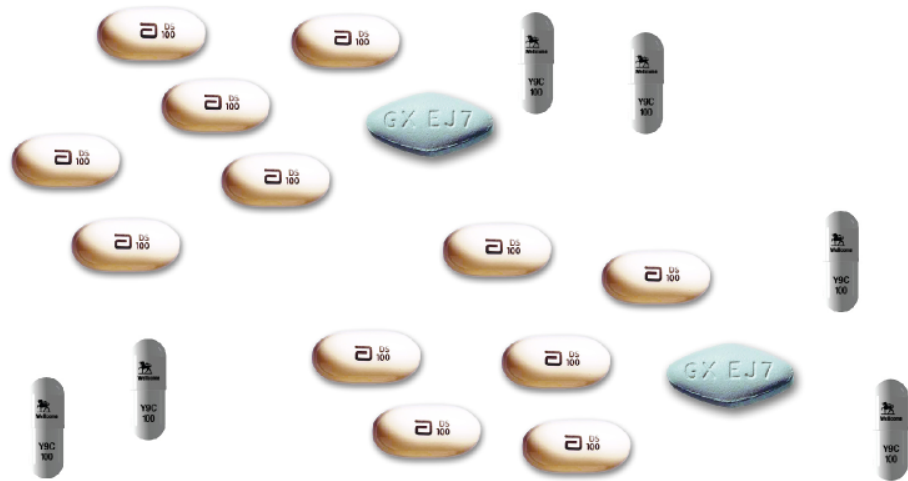
25 MAYIS 2022 10:40 – 11:00



**Tıp Fakültesi**

# Antiretroviral therapy for HIV infection

*In the 1990s*



**Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day**

*Today*



**As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs**

# HIV tedavisinin geleceği

- ▶ Herkeste etkili olmalı
  - ▶ ilaca dirençli mutantlar, HIV-1 ve HIV-2
- ▶ En az ilaçla
- ▶ Herkes için güvenli
  - ▶ yan etki profili olumlu, gebe ve çocuklarda da kullanılabilir, daha az yan etki izlemi gerekliliđi
- ▶ Herkes için seçenek
  - ▶ esnek uygulanabilen uzun etkililer, özgür (discrete) kullanım
- ▶ Her yerde uygulanabilmeli
  - ▶ uygun maliyetli, kolay saklanabilen, kolay uygulanabilen (evde, ofiste)

**CROI2022**  
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Speaker Info

*WEDNESDAY PLENARY SESSION*

*NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF  
HIV TREATMENT AND PREVENTION*

**Chloe L Orkin**  
Queen Mary University of London, London, United  
Kingdom

# HIV tedavisinin geleceği



National Institute of  
Allergy and  
Infectious Diseases

## Future Directions for HIV Treatment Research

3 tip ajan alışılmakta

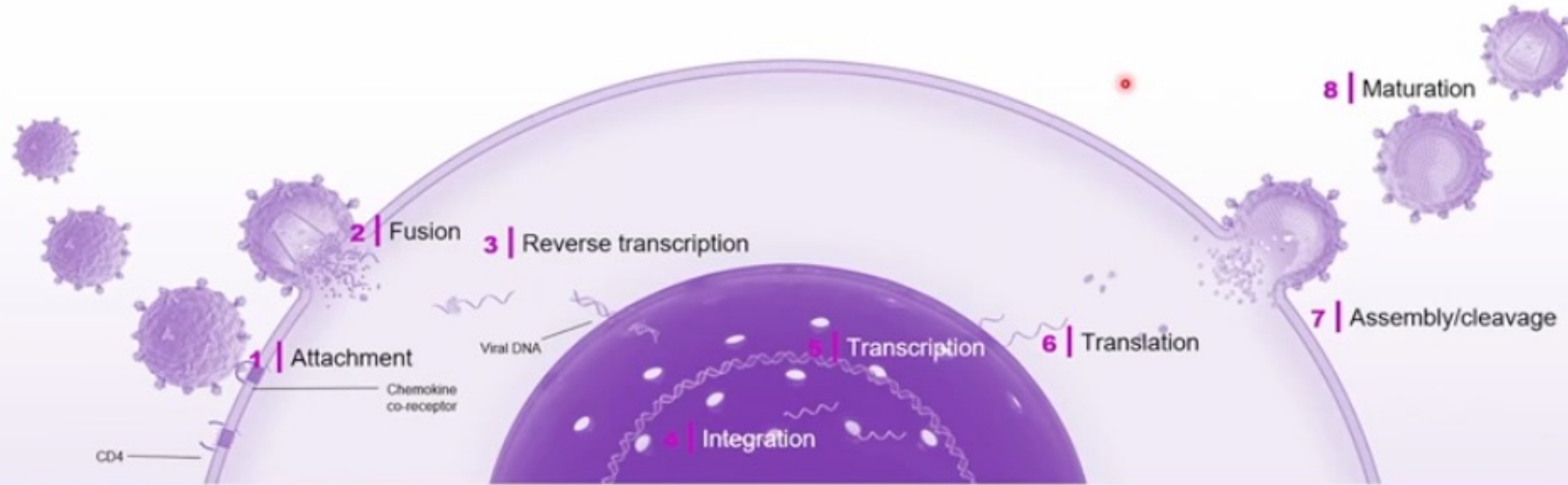
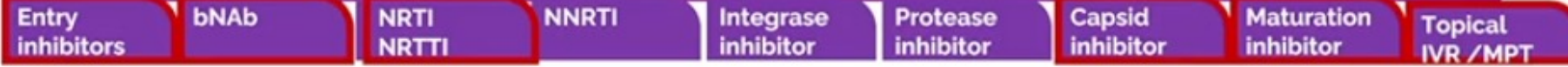
1. Uzun etkili ilaçlar

- ▶ günlük doz alımı yerine **haftada bir**, **ayda bir** veya **daha aralıklı** doz alımı
- ▶ uyumu daha kolay, daha az toksik ve daha maliyet etkin olabilir

2. Geniş nötralize edici antikolar

3. Terapötik HIV aşıları

# Classes in clinical development for treatment and prevention



H I V   L I F E   C Y C L E

# CROI2022

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

## Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF  
HIV TREATMENT AND PREVENTION

**Chloe L Orkin**

Queen Mary University of London, London, United  
Kingdom

## Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

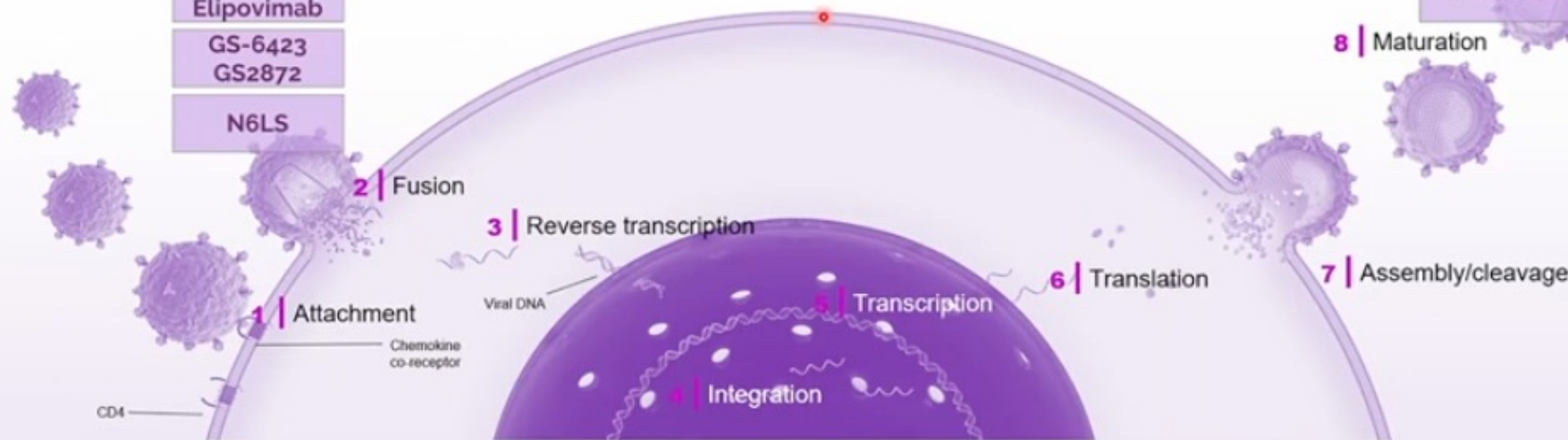
NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF HIV TREATMENT AND PREVENTION

**Chloe L Orkin**

Queen Mary University of London, London, United Kingdom

## Compounds in clinical development for treatment and prevention

| Entry inhibitor | bNAb                   | NRTI<br>NRTTI | NNRTI         | Integrase inhibitor | Protease inhibitor | Capsid inhibitor | Maturation inhibitor | Topical IVR /MPT      |
|-----------------|------------------------|---------------|---------------|---------------------|--------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Albuvirtide     | UB-421                 | Ilatravir     | Elsulfavirine | Bictegravir         | GS-1156            | Lenacapavir      | GSK254               | Dapivirine            |
|                 | Leronlimab (PRO-140)   | TAF implant   | ACC007        | S-365598            |                    |                  | GSK937               | MIV 150<br>PC1005 gel |
|                 | VRC 01/LS<br>VRC 07/LS |               |               |                     |                    |                  |                      | EVO-100 gel           |
|                 | PG121 +<br>Elipovimab  |               |               |                     |                    |                  |                      | MB66 film             |
|                 | GS-6423<br>GS2872      |               |               |                     |                    |                  |                      |                       |
|                 | N6LS                   |               |               |                     |                    |                  |                      |                       |

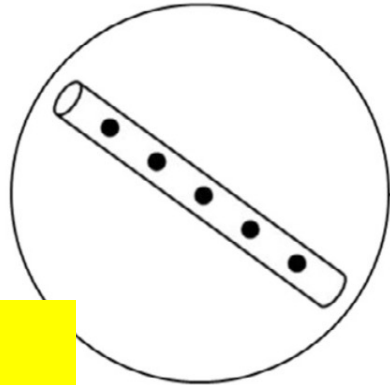


H I V L I F E C Y C L E

Clinically-used long-acting technologies

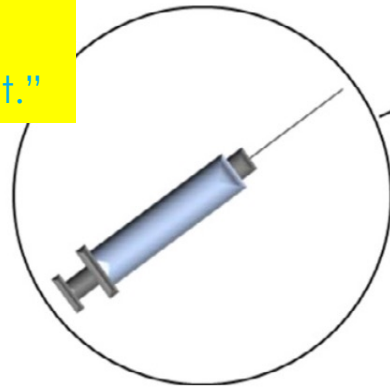
Experimental technologies in development

Several implant technologies but up to five years exposure demonstrated in humans

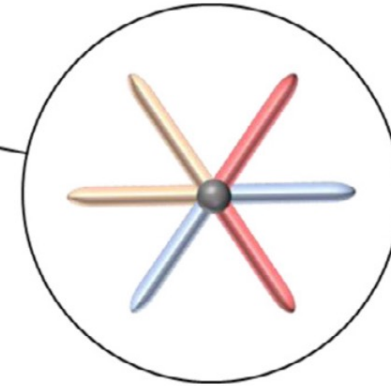


Thoueille P et al. 2021: "long half-life results from a combination of both the **suitable intrinsic properties** of the molecules and their **nanoformulation** development."

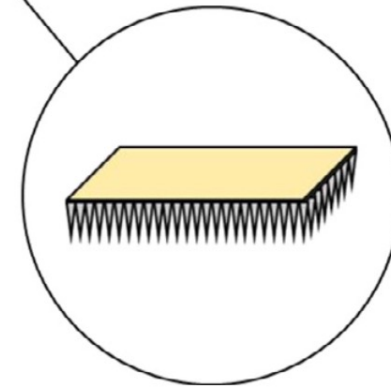
Injectables include many technologies and have demonstrated up to twice-yearly delivery in humans



Gastric-residence devices demonstrate up to once-weekly oral administration in preclinical species



Microarray patches have demonstrated up to once-weekly dermal delivery in preclinical species

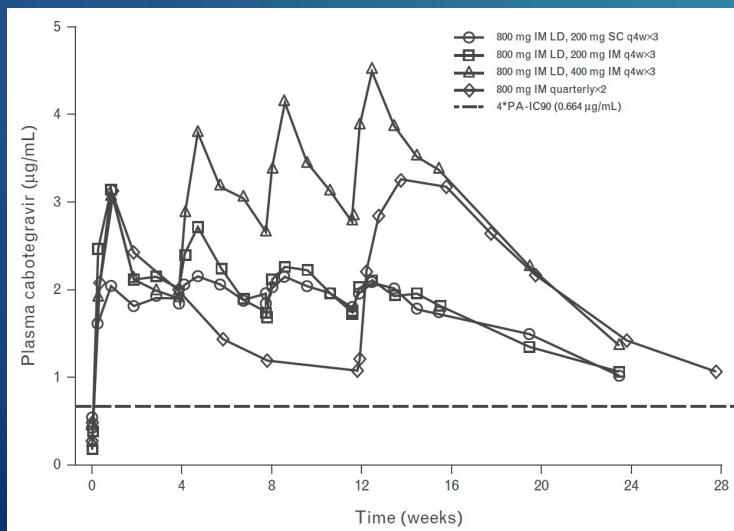
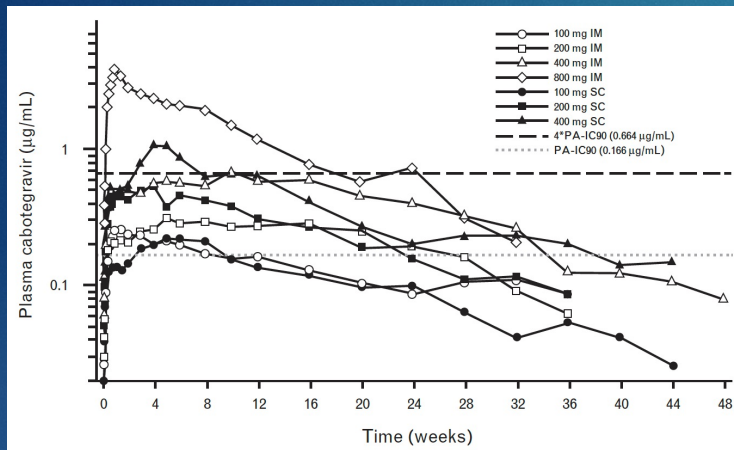


**Fig. 1.** Examples of long-acting and extended-release drug delivery technologies in preclinical and clinical development for the treatment and prevention of human deficiency virus (HIV) infection.

# Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir

Christine Trezza<sup>a</sup>, Susan L. Ford<sup>a</sup>, William Spreen<sup>a</sup>, Rennan Pan<sup>b</sup>,  
Stephen Piscitelli<sup>a</sup>

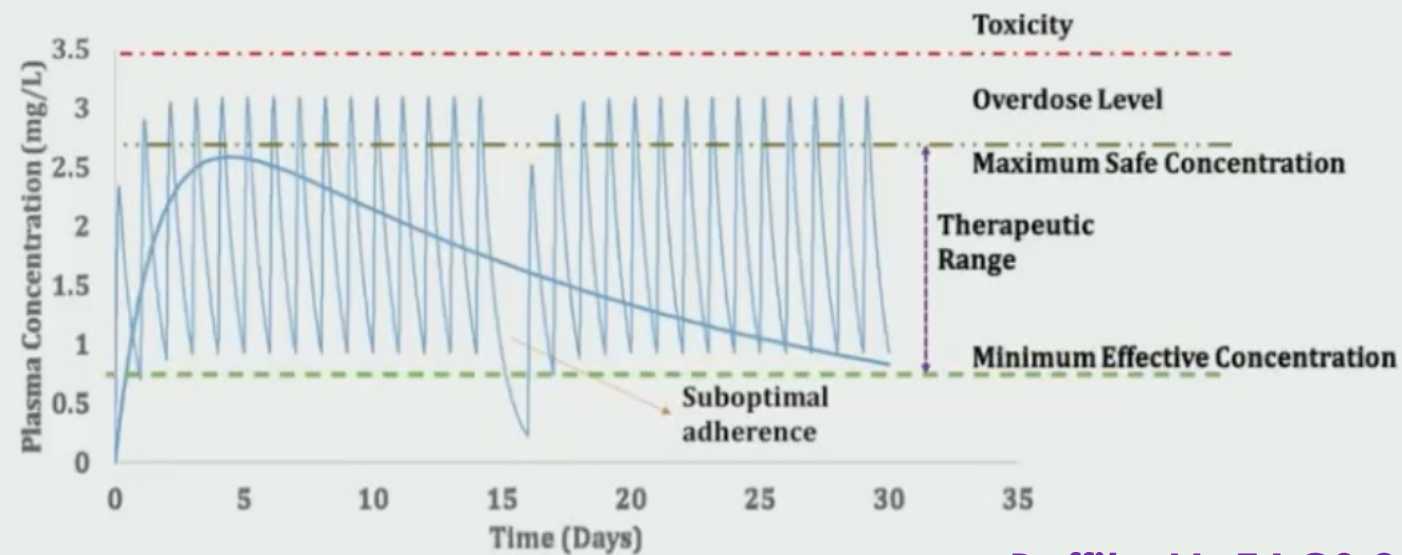
**Curr Opin HIV AIDS** 2015, 10:239–245



## Long-acting PK

### Long-acting drugs:

Are slowly absorbed and slowly excreted  
Persist in the circulation/tissues  
Are effective over a long period of time



Boffito M. EACS 2021



**Table 1**

Long-acting drugs in development for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Px) and treatment (Tx) by infusion, injection or implant.

| Antiretroviral class/agent                              | Formulation                | Development stage           |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)      |                            |                             |
| Islatravir (MK-8591)                                    | Implant/Oral               | Phase 1/2 (Px)              |
| TAF   | Implant                    | Phase 1/2 (Px)              |
| GS-9131   | Implant                    | Preclinical                 |
| Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) |                            |                             |
| Rilpivirine   | Injectable                 | Phase 3/NDA                 |
| Elsulfavirine   | Injectable                 | Preclinical                 |
| Protease inhibitors (PI)                                |                            |                             |
| Atazanavir  | Injectable                 | Preclinical                 |
| Ritonavir   | Injectable                 | Preclinical                 |
| Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)            |                            |                             |
| Cabotegravir  | Injectable                 | Phase 3/NDA, phase 2/3 (Px) |
| Dolutegravir  | Implant                    | Preclinical (Px)            |
| Raltegravir   | Injectable                 | Preclinical                 |
| Entry inhibitors  |                            |                             |
| Ibalizumab  | Intravenous                | FDA-approved (Tx)           |
| Leronlimab (PRO 140)                                    | Intravenous and Injectable | Phase 3                     |
| Albuvirtide   | Intravenous and injectable | Approved in China           |
| bnAbs (e.g. VRC01, VRC07)                               | Intravenous                | Phase 1/2/3                 |
| Combinectin   | Intravenous                | Phase 1                     |
| Capsid inhibitors                                       |                            |                             |
| Lenacapavir (GS-6207)                                   | Injectable                 | Phase 2                     |

NDA, New Drug Application; FDA, US Food and Drug Administration; bnAbs, broadly-neutralising antibodies.

# The LAIs Are Coming! Implementation Science Considerations for Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy in the United States: A Scoping Review

John T Kanazawa <sup>1</sup>, Parya Saberi <sup>2</sup>, John A Saucedo <sup>2</sup>, Karine Dubé <sup>1</sup>

- ▶ Uygulanabilirlik!
- ▶ Uzun etkililerin farklı katmanlarda yaşayan HIV hastaları tarafından kabul edilebilirliği
- ▶ Maliyet etkinliği?
- ▶ Hasta memnuniyeti?
- ▶ Hastaların bildirdiği sonuçlar?
- ▶ Uygulama için en uygun ortam?

# Lenacapavir

*Kapsid inhibitörü*

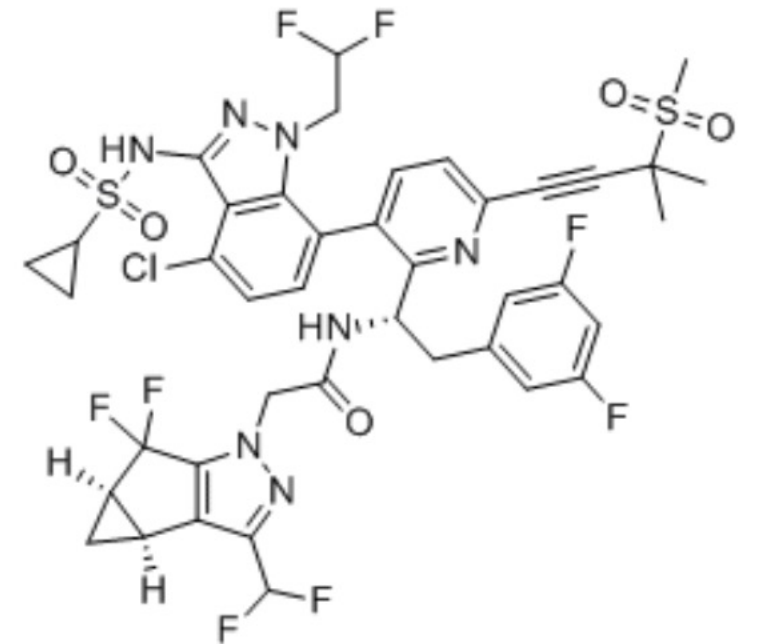
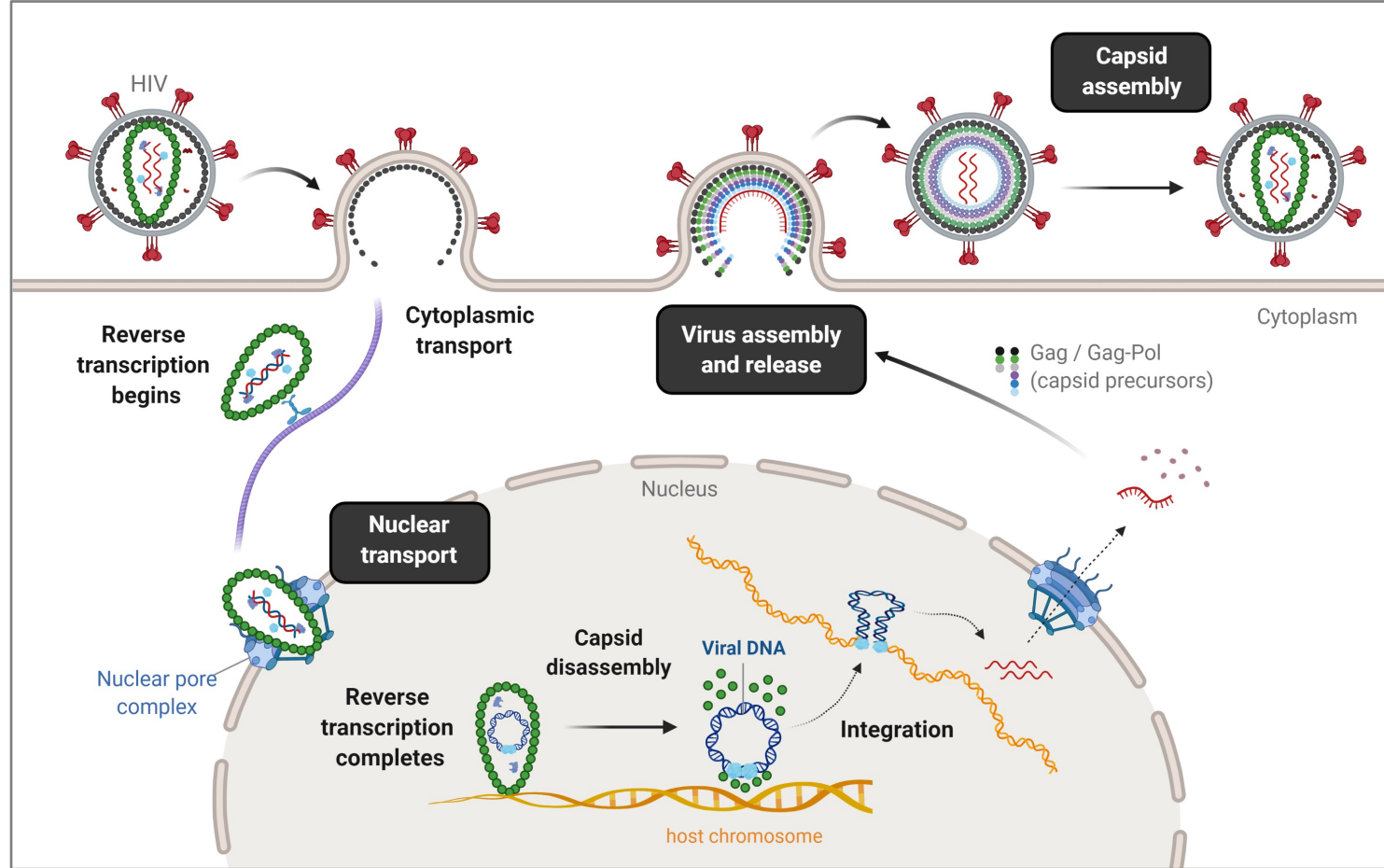
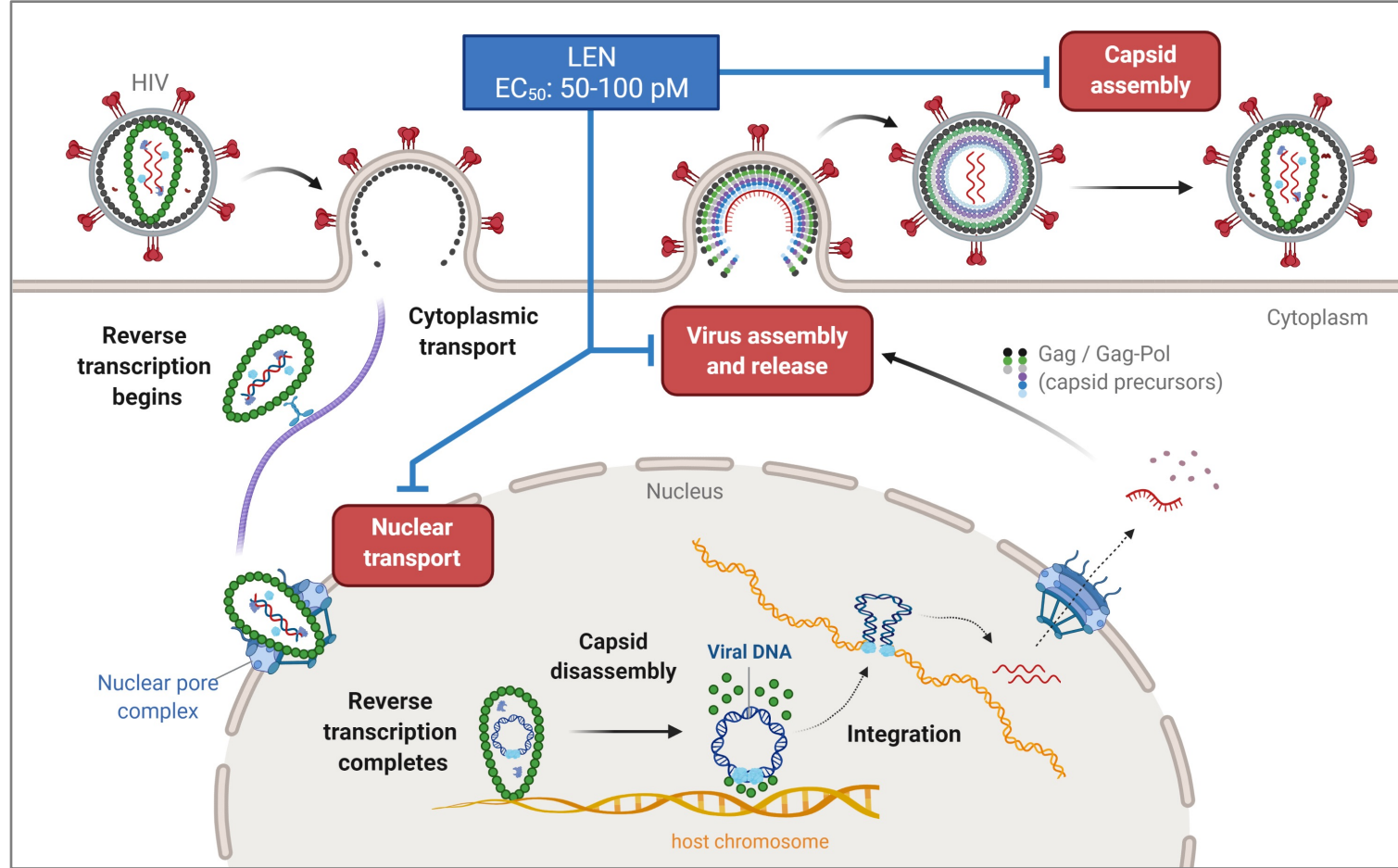


Figure 6. GS-6207.

## Kapsid, HIV Replikasyonu Döngüsünün Birden Çok Aşamasında Kritik Önem Taşır



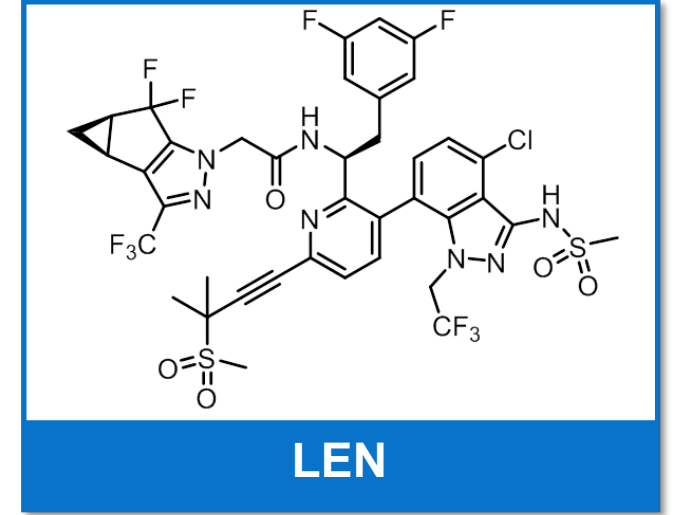
## LEN, HIV Replikasyon Döngüsünün Birden Çok Aşamasını Hedef Alır



**LEN, kapsid komplekslerinin stabilitesini ve/veya taşınmasını modüle ederek HIV yaşam döngüsündeki birçok sürecin inhibisyonuna yol açar**

## Genel Bakış

- Özellikleri, düşük dozda uzun etkili enjektabl kullanım için ideal
  - Pikomolar antiviral potens (mevcut ARV'lerden  $\geq 10$  kat daha potent)<sup>1</sup>
  - Öngörülen klirensi düşük (hepatik kan akışının  $< \%1$ 'i)<sup>2</sup>
  - Suda çözünürlüğü düşük (pH 2–7'de  $< 1 \mu\text{M}$ )<sup>2</sup>
- Nonklinik türlerde kanıtlanmış sürekli maruziyet<sup>2</sup>
- Olumlu *in vitro* farmakolojik profil:
  - Çok çeşitli HIV-1 izolatlarına karşı aktif\*<sup>1</sup>
  - LEN, mevcut ARV'lere kıyasla benzersiz bir *in vitro* direnç profili sergiler<sup>1</sup>
  - Gag polimorfizmleri ve proteaz mutasyonları bulunan klinik izolatlara karşı pikomolar aktivite ile kendini gösteren yüksek potens<sup>3</sup>
  - HIV ile yaşayan tedavi deneyimsiz ve deneyimli 1500 bireyde, LEN'e karşı *in vitro* dirençle ilişkilendirilen mutasyon görülmedi<sup>4</sup>



\* İnsan PBMC'sinde 15 HIV klinik izolatından oluşan panel

1. Yant SR, et al. CROI 2019. Seattle, WA. 480

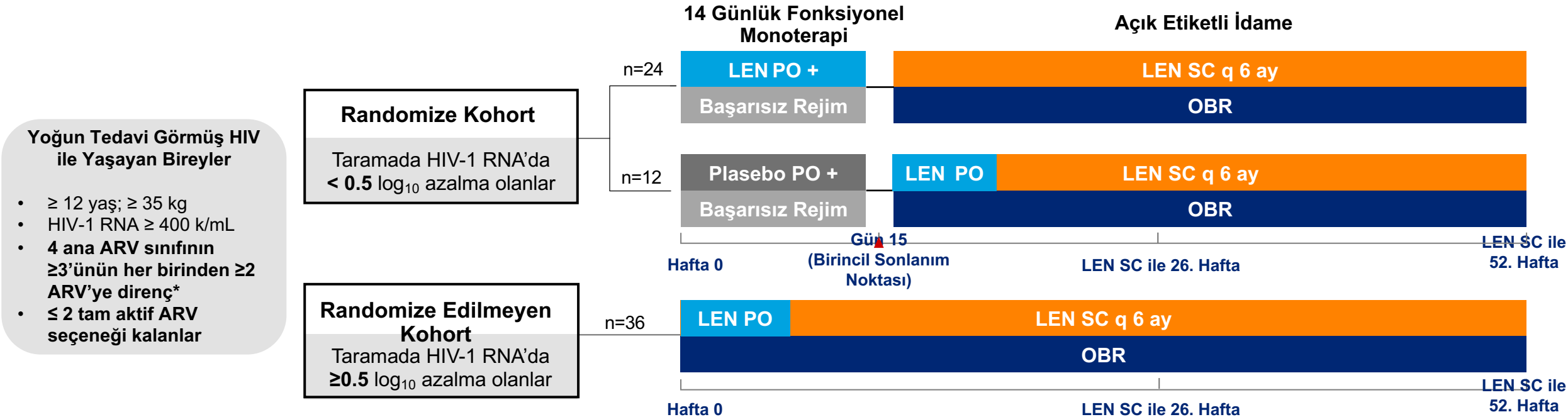
2. Zheng J, et al. LEAP 2019. Seattle WA

3. Margot N, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE13/22

4. Marcelin AG, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE13/15

# Önceden Yoğun Tedavi Görmüş HIV ile Yaşayan Bireylerde LEN

Çoklu ilaca dirençli, önceden yoğun tedavi görmüş HIV ile yaşayan bireylerde, başarısız olan rejime ek olarak LEN kullanımını değerlendiren Faz 2/3, kör, plasebo kontrollü çalışma (N=72)



## Çalışmanın Sonlanım Noktaları

- Birincil: randomize kohortta, başlangıçtan itibaren monoterapinin sonuna kadar HIV-1 RNA'da  $\geq 0.5 \log_{10}$  k/mL azalma olan katılımcıların oranı
- İkincil: randomize kohortta, 26. ve 52. haftalarda HIV-1 RNA  $< 50$  k/mL ve  $< 200$  k/mL olan katılımcıların oranı (FDA Snapshot)

**LEN doz rejimi:** Oral başlangıç (Gün 1: 600 mg [2 x 300 mg tablet]; Gün 2: 600 mg [2 x 300 mg tablet]; Gün 8: 300 mg), sonrasında 927 mg (2 x 1.5 mL) subkütan idame dozu, q 26 hafta

BL, başlangıç; K, kopya; HTE, yoğun tedavi görmüş; MDR, çoklu ilaç direnci; OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi; PO, ağızdan; SC, subkütan

\* NRTI, NNRTI, PI, INSTI

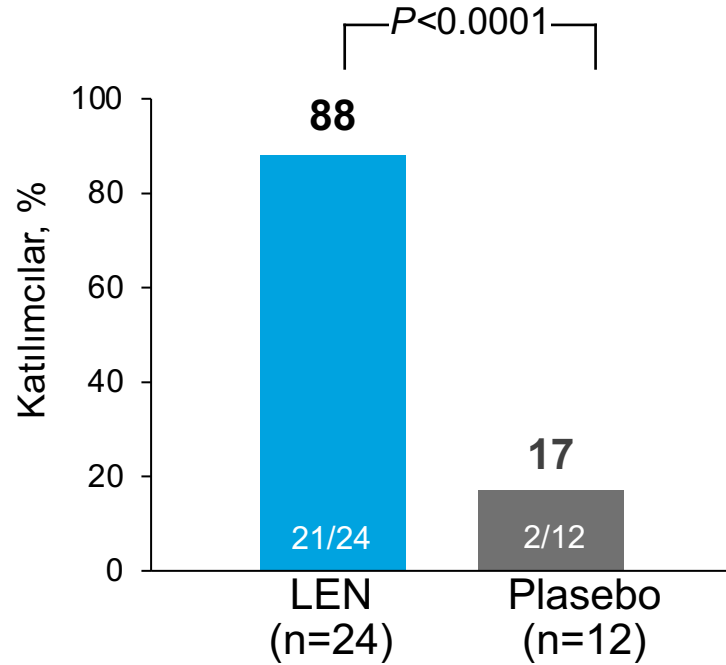
Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

ClinicalTrials.gov URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>

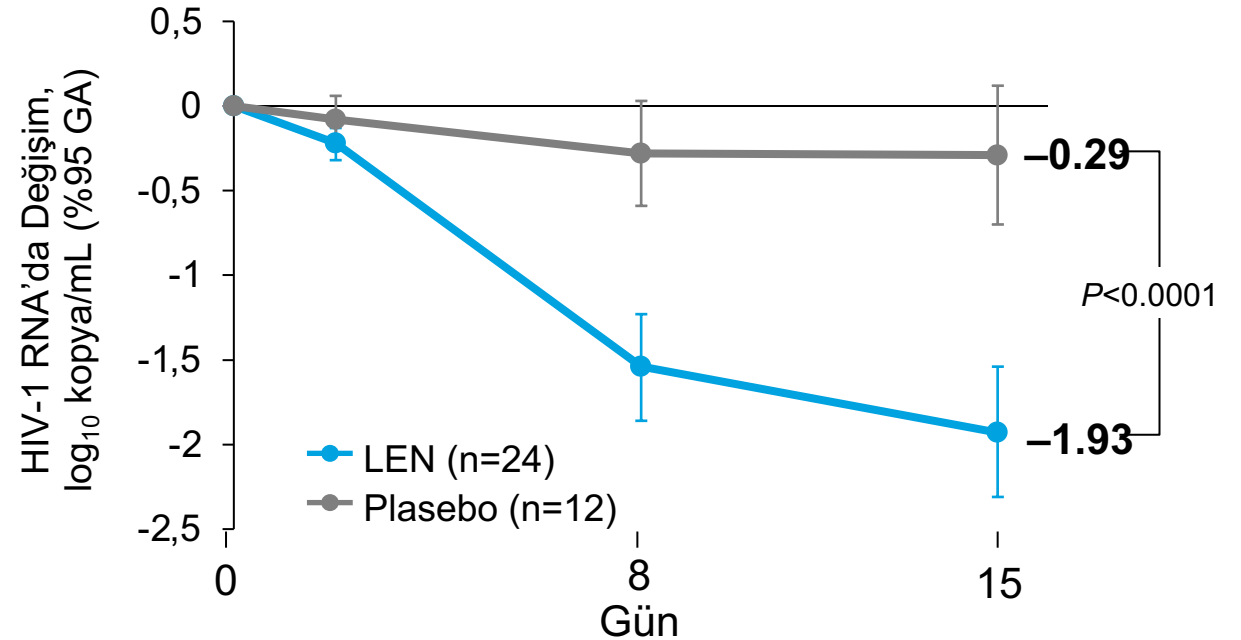
## Fonksiyonel Monoterapi Sırasında Antiviral Aktivite

### Birincil Sonlanım Noktası

HIV-1 RNA'da  $\geq 0.5 \log_{10}$  kopya/mL Azalma Görülenlerin Oranı



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

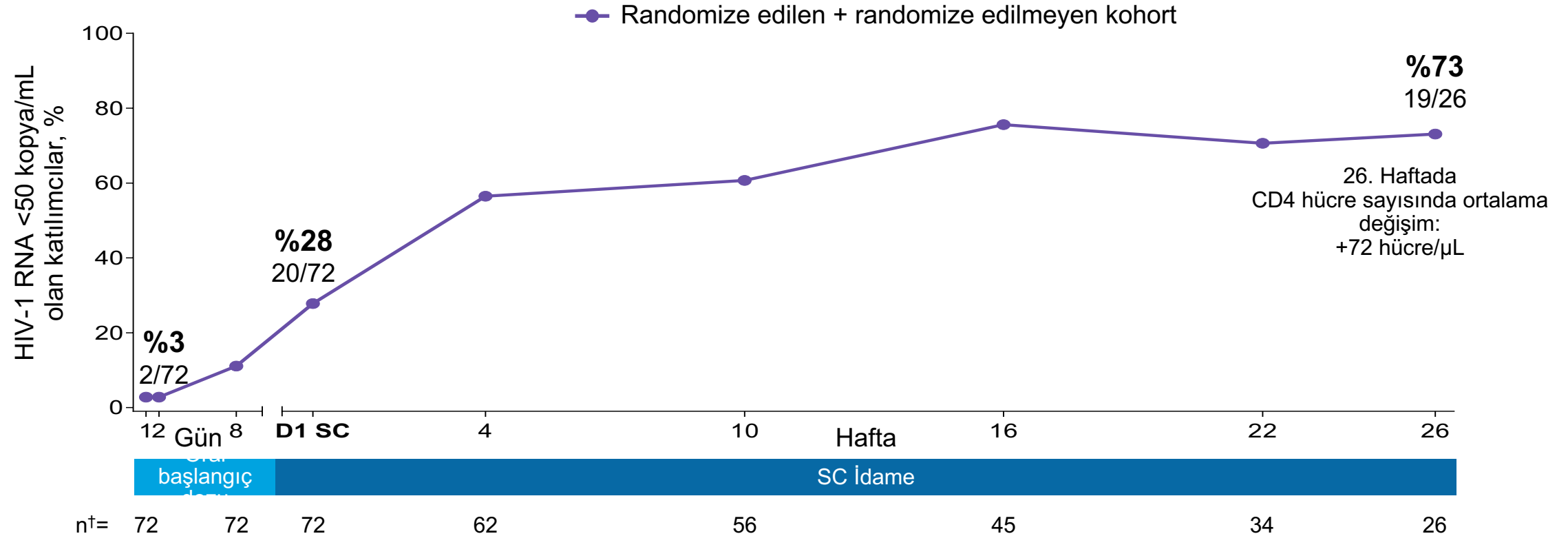


**LEN, başarısız olan bir rejime eklendiğinde potent antiviral aktivite gösterdi**



## SC LEN Alanlarda Virolojik Baskılama

### SC LEN + OBR Kullanan ve HIV-1 RNA <50 k/mL Olan Katılımcılar (M=F; n=72)\*



**LEN, optimize edilmiş bir arka plan rejimi ile birlikte kullanıldığında yüksek virolojik baskılama oranlarına ulaşıldı**

OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi

\* Şubat 2021 ara dönem veri kesim noktası; bu analizde tüm katılımcılar 26. Haftaya ulaşmadı

† Paydalar ≥1 doz SC LEN alan ve çalışma devam ederken veri kesim tarihinde HIV-1 RNA ölçümü mevcut olanlardır; D1 SC, SC LEN'in uygulandığı ilk gün; Kohort 2'deki 2 katılımcıda (randomize edilmeyen kohort) 1. Günde HIV-1 RNA <50 kopya/mL'ydi, ayrıca 1. Günden önce >0.5 log azalma bulunuyordu (muhtemelen tedaviye uyumun iyileşmesi kaynaklı).

## Tedaviyle Ortaya Çıkan Direnç

| Katılımcı | OBR'de tam aktif ajanlar*                                 | LEN Kullanılan Önceki Vizitlerde | Yeni Gelişen Kapsid Mutasyonları           | LEN Kullanılan Sonraki Vizitlerde                                       |
|-----------|---|----------------------------------|--|---|
| #1        | Yok   | Baskılanmış                      | M66I, N74D<br>(10. Haftada: 2870 kopya/mL) | OBR'de değişiklik yapılarak 26. haftada yeniden baskılandı <sup>+</sup> |
| #2        | DRV/COBI, <sup>†</sup> DTG, <sup>†</sup> RPV <sup>‡</sup> | Baskılanmış                      | M66I<br>(26. haftada: 561 kopya/mL)        | OBR'de <b>hiç değişiklik yapılmadan</b> 26. haftada yeniden baskılandı  |

- Yoğun tedavi görmüş, başlangıçta tedavi başarısızlığı ve çoklu ilaç direnci olan ve SC LEN alan 72 katılımcıdan 2'sinde kapsid mutasyonları gelişti
  - Mutasyonlar yüksek düzeyde LEN direncine yol açtı: EC<sub>50</sub>'de >884 ve 138 kat değişimi (vs WT)
  - M66I mutasyonu viral replikasyonu önemli ölçüde bozmaktadır (%1.5 replikasyon kapasitesi vs WT)

HTE, yoğun tedavi deneyimli; OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi; WT, vahşi tip

\*OBR'deki diğer ajanlar: Katılımcı #1 - MVC, T20, DTG BID, DRV/COBI, 3TC; Katılımcı #2 - F/TAF

<sup>†</sup> Günde iki doz (BID)

<sup>‡</sup> Fenotip RPV'ye duyarlılık gösterdi; ancak önceden Y181C mutasyonu varlığı, RPV'nin muhtemelen tam aktif olmadığını gösterir.

+ 3TC kesildi ve F/TAF başlandı

Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

## LEN'in Güvenliliği ve Tolerabilitesi

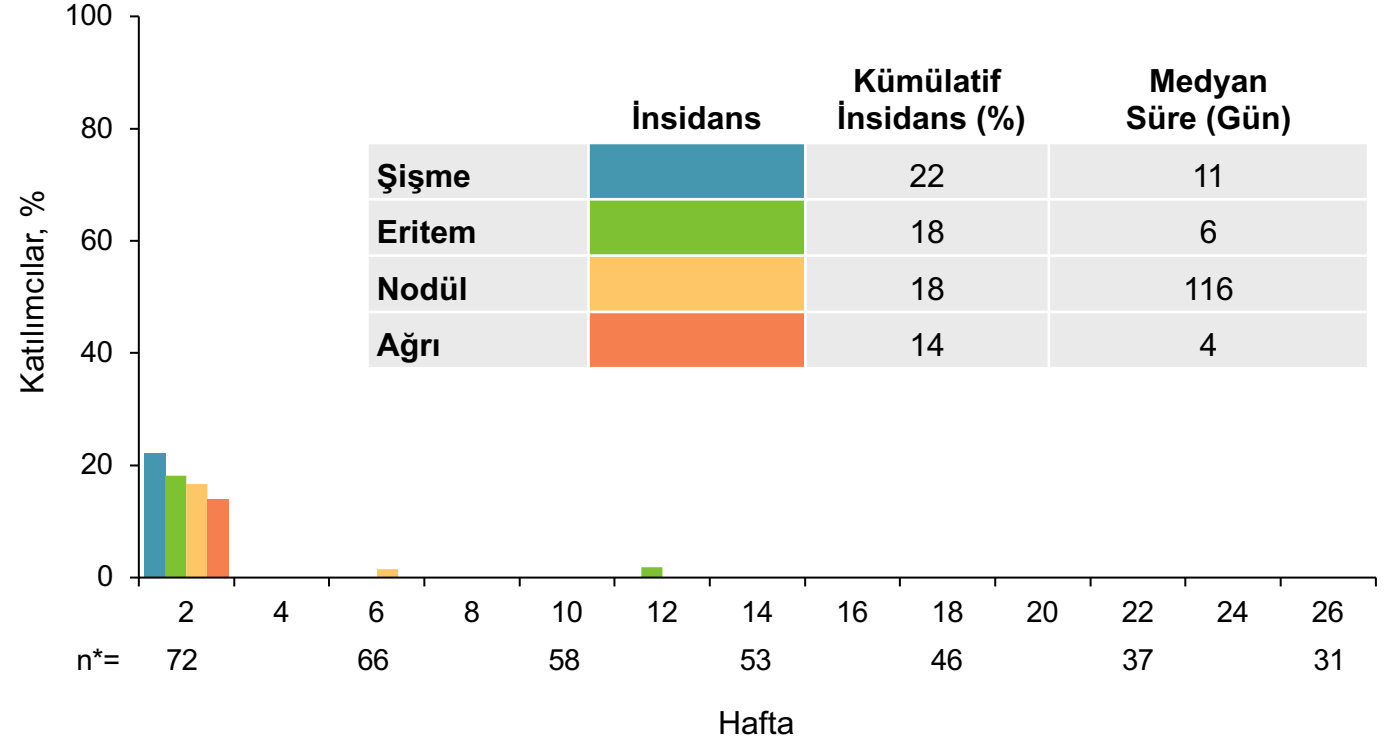
### Toplam Güvenlilik

- Çalışma ilacıyla ilişkili ciddi AO görülmedi
- Çalışma ilacının kesilmesine yol açan AO görülmedi

### Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları

- %46'sında (33/72) LEN ile ilişkili  $\geq 1$  enjeksiyon bölgesi reaksiyonu vardı
  - Reaksiyonların çoğu Derece 1'di (%82 [27/33]) ve birkaç gün içinde düzeldi
  - Derece 4 reaksiyon görülmedi; bir katılımcıda Derece 3 şişlik ve eritem vardı, sırasıyla 4 ve 8 gün içinde düzeldi
- Nodüller birkaç ay devam etti ve hepsi Derece 1'di
  - Katılımcıların %18'inde bildirildi (%72'sinde nodül bildirmedi)
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu nedeniyle tedavisi kesilen katılımcı olmadı

### Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları



**LEN iyi tolere edildi, tedavinin kesilmesine yol açan AO görülmedi; katılımcıların yarısından azında EBR gözlemlendi**

AO, advers olay; EBR, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu; CAO, ciddi advers olay

\*Çalışmada veya 2 haftalık dönemde çalışmadaki son tarihte yer alan katılımcıların toplam sayısı; Yalnızca LEN ile ilişkili AO'ları içerir, ilişkili olmayanları dışlar (örn. T20)

Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

# LEN'in Aktivitesi ve Direnç Karakterizasyonu

## Genel Bilgiler<sup>1</sup>

- *In vitro* direnç seçimleri, kapsiddeki 6 amino asitte ortaya çıkan 7 mutasyonu tanımladı<sup>2</sup>
  - L56I, M66I, Q67H, K70N, K74S/D, T107N
  - Mutasyonların hepsi LEN bağlanma bölgesi ile ilişkili
- Direnç, çoğu mutantta düşük replikasyon kapasitesi ile ilişkili
- 1500 HIV klinik izolatının analizinde LEN mutasyonlarına rastlanmadı<sup>3</sup>
  - PI ile tedavi başarısızlığı olan veya olmayan, tedavi deneyimsiz veya deneyimli
  - LEN'e karşı önceden var olan genotipik direnç yok

## LEN ile Seçilen Direnç<sup>1</sup>

| HIV-1 Kapsid Sekansı | PhenoSense Gag-Pro (tek döngü)* |                               |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                      | LEN Kat Değişimi†               | Replikasyon kapasitesi, % WT‡ |
| T107N                | 3.8                             | 32                            |
| Q67H                 | 4.8                             | 58                            |
| N74D                 | 16                              | ND                            |
| Q67H+N74S            | 20                              | 15                            |
| Q67H+T107N           | 87                              | ND                            |
| L56I                 | 204                             | 3.6                           |
| Q67H+M66I            | 1,594                           | ND                            |
| Q67H+N74D            | >2,700                          | ND                            |
| M66I                 | >2,700                          | 1.5                           |

WT, vahşi tip; ND, belirlenmedi; SC, tek döngü

\* Sonuçlar, tek ve çok döngülü test formatlarında ve primer hücreler ile hücre dizileri arasında tutarlıydı

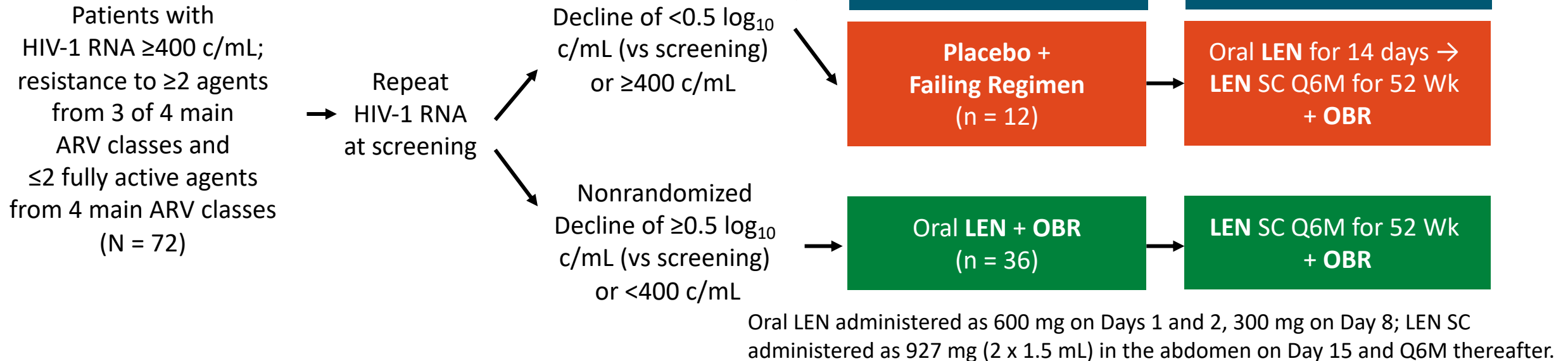
† Mutant/WT EC<sub>50</sub> oranı, PhenoSense Gag-Pro testinde SC reporter HIV-1 ile belirlendi

‡ Referans suş yüzdesi, PhenoSense Gag-Pro testinde SC reporter HIV-1 ile belirlendi

**LEN ile seçilen hem tek hem de çift mutasyonlar,  
LEN duyarlılığını ve fitness'ı azaltır**

# CAPELLA: Lenacapavir in People With Multidrug-Resistant HIV

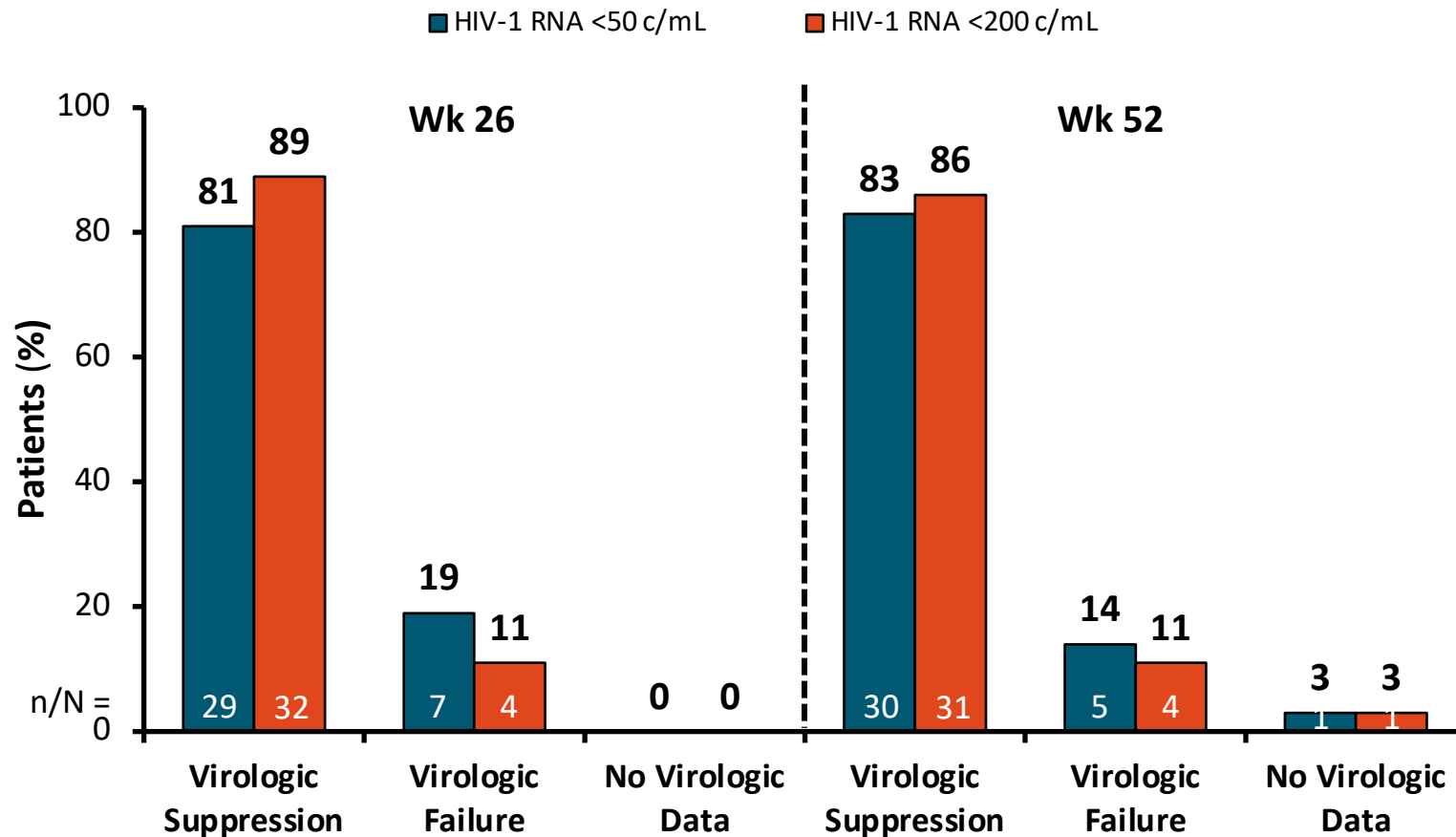
- Ongoing, 2-cohort phase II/III trial



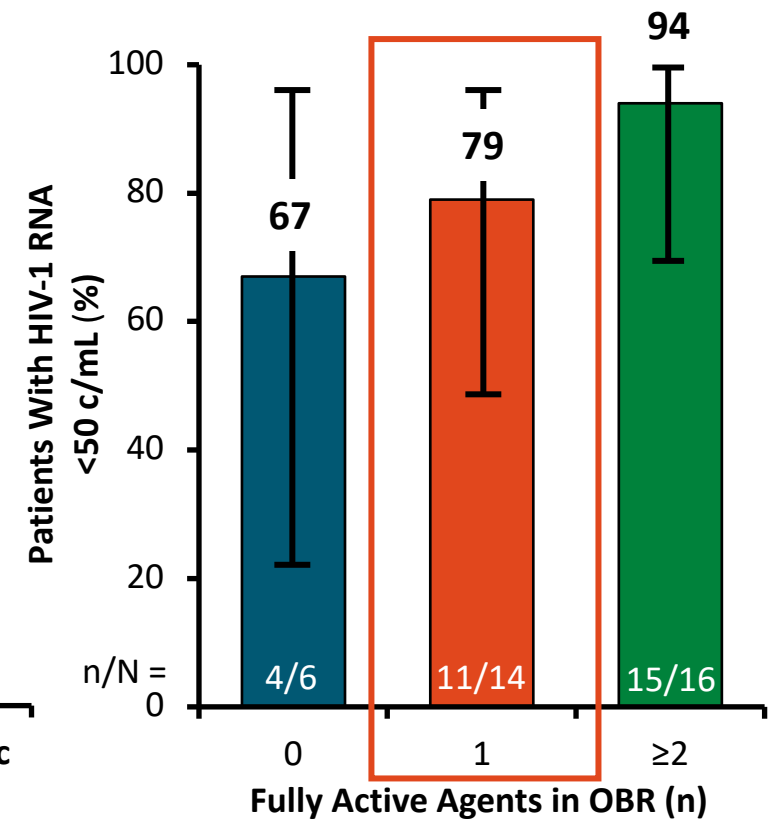
- Primary endpoint achieved in prior analysis:  $\geq 0.5 \log_{10}$  c/mL decline in HIV-1 RNA at Day 14 in randomized cohort
- Secondary endpoints: HIV-1 RNA  $<50$  c/mL,  $<200$  c/mL at Wk 26 and 52 in randomized cohort

# CAPELLA: Randomize Kohortta 52. Haftada Lenacapavir Etkinliği

FDA-Snapshot Algorithm, Randomized Cohort (n = 36)



Efficacy According to Active Agents in OBR, Randomized Cohort (n = 36)

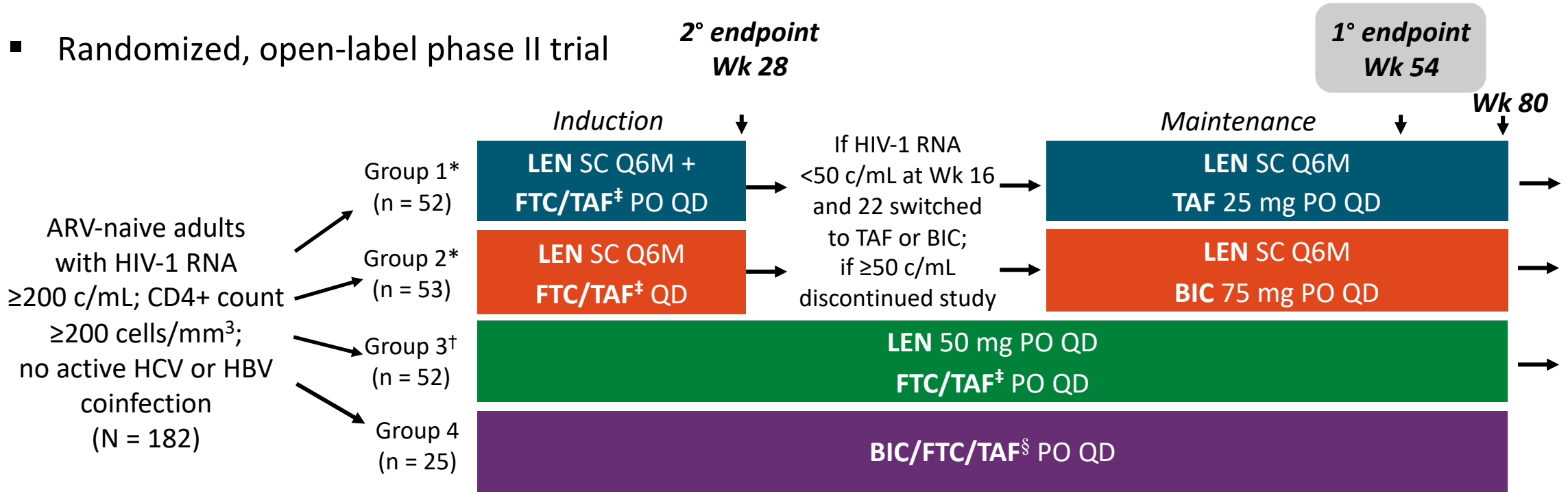


# CAPELLA: Randomize Kohortta Diğer Lenacapavir Etkinlik ve Güvenlik Sonuçları

- LEN direnci 4 hastada 26. haftaya kadar meydana geldi, ancak daha sonra olmadı
  - Hepsinin OBR'de tam olarak aktif ilacı yoktu veya OBR'ye yetersiz uyum vardı
- 52. Haftada CD4+ hücre sayısında ortalama değişiklik: +83 hücre/mm<sup>3</sup>
- Çok düşük CD4+ hücre sayısının (<50 hücre/mm<sup>3</sup>) insidansı başlangıçta %22 (8/36) iken 52. haftada %3'e (1/36) düştü
- CD4+ hücre sayısı  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> insidansı başlangıçta %25 (9/36) iken 52. haftada %60'a (21/36) yükseldi
- LEN SC ile ISR'ler en yaygın AE
  - ISR'lerin çoğu 1. veya 2. derecedeydi
  - 2 hastada 3. derece ISR vardı
  - All nodules were grade 1, except 1 patient with 2 AEs of grade 2 nodules after second and third injections (both resolved in 3 days)
- İkinci ve üçüncü enjeksiyonlardan sonra 2 AE 2. derece nodülü olan 1 hasta dışında (her ikisi de 3 günde düzeldi) tüm nodüller 1. derecedeydi
- LEN klinik deneyleri, borosilikat şişelerle uyumluluk konusundaki endişeler nedeniyle şu anda beklemede

# CALIBRATE: Tedavi Naif Hastada Lenacapavir

- Randomized, open-label phase II trial



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

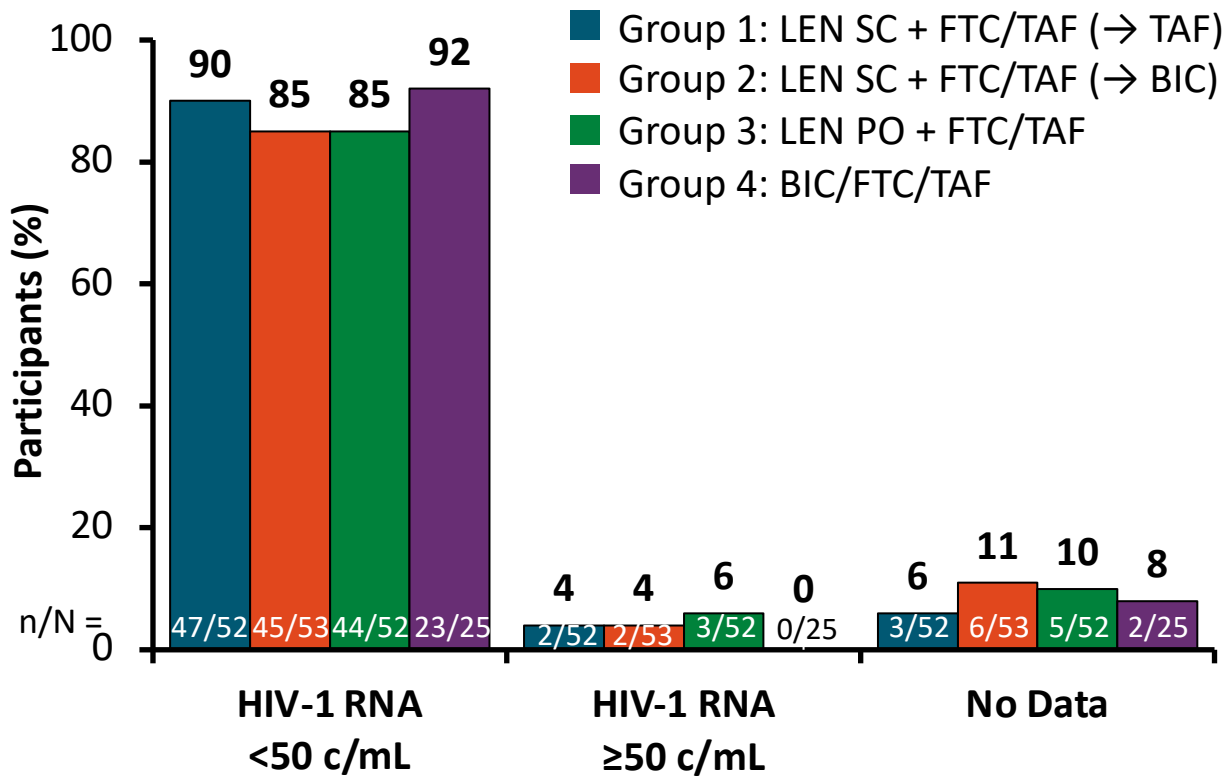
<sup>†</sup>LEN 600 mg Days 1 and 2, then 50 mg from Day 3. <sup>‡</sup>FTC/TAF 200/25 mg. <sup>§</sup>BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

- Primary outcome:** proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 54

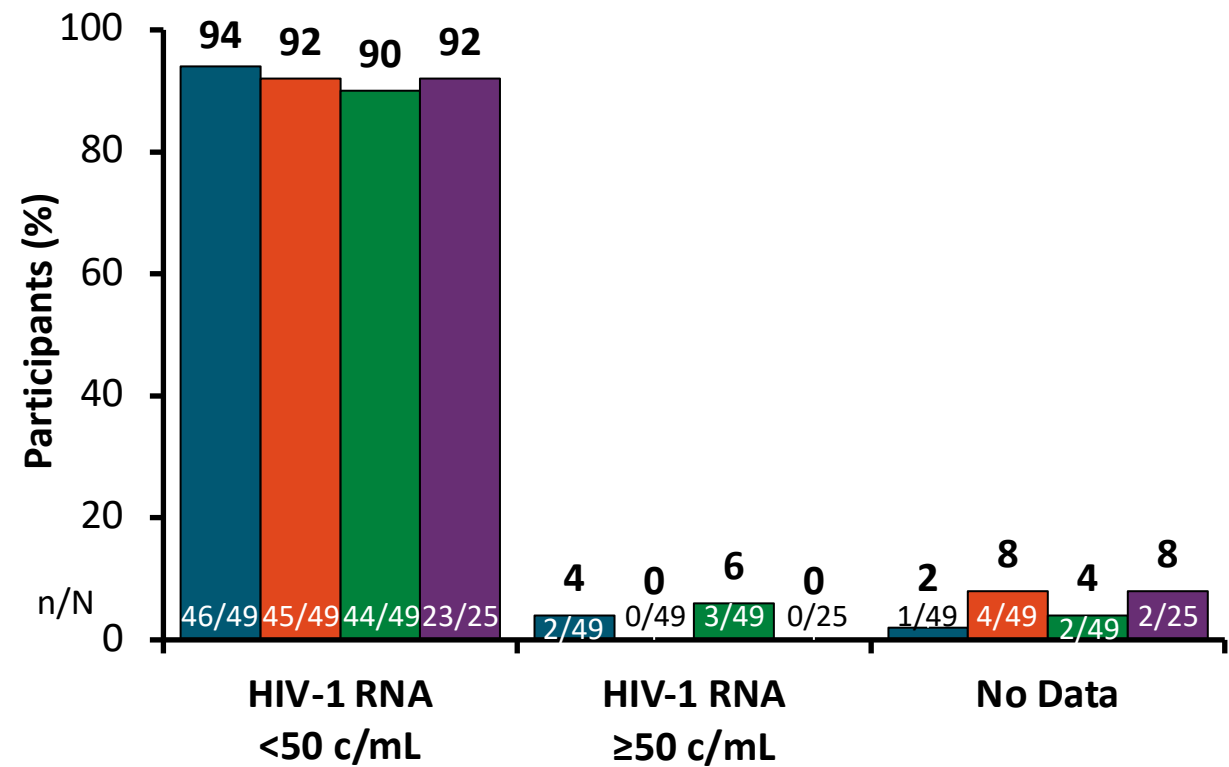


# CALIBRATE: 54. hafta Virolojik Sonuçlar

## Virologic Outcomes by FDA Snapshot (ITT)



## Virologic Outcomes by FDA Snapshot (Patients Virologically Suppressed at Wk 28)



# CALIBRATE: Direnç ve Güvenlik

- 2/157 (%1.5) hastada LEN direnci ortaya çıktı

|   | Regimen                         | Resistance   | Adherence   |
|---|---------------------------------|--|---|
| 1 | LEN SC + FTC/TAF → BIC at Wk 10 | Q67H + K70R in CA (LEN fold change = 20) + M184M/I in RT | M184I suggests incomplete adherence to FTC/TAF          |
| 2 | LEN PO + FTC/TAF at Wk 54       | Q67H in CA (LEN fold change: 7)                          | Nonadherent to FTC/TAF based on pill count, drug levels |

- Her ikisi de daha sonra INSTI + 2 NRTI rejimiyle yeniden baskılandı

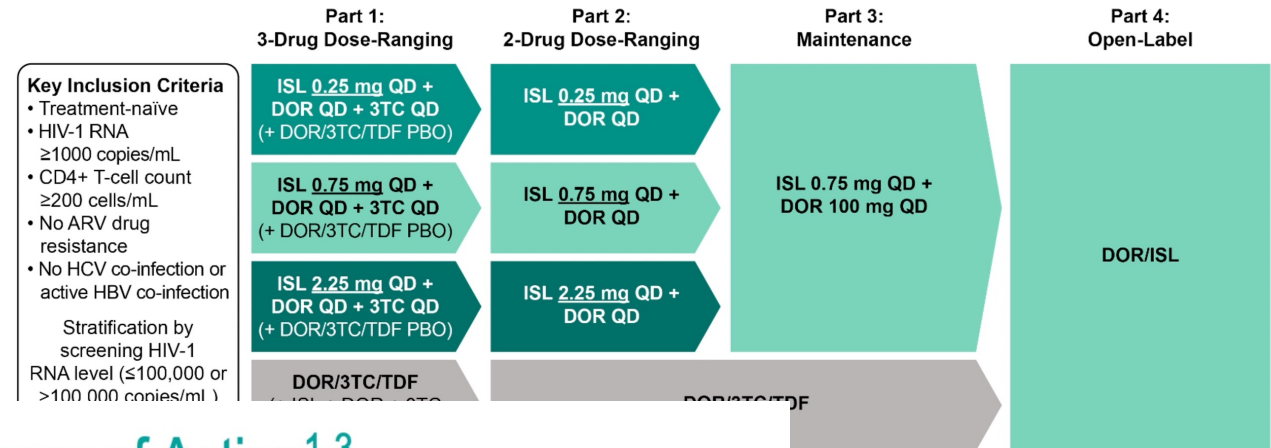
- LEN uygun güvenlik profili ile iyi tolere edilir
  - Çalışma ilacıyla ilgili SAE veya 4. derece AE yok
  - En sık görülen AE'ler: baş ağrısı ve mide bulantısı (her biri %13)
- ISR'ler çoğunlukla 1. veya 2. derecedir; 1 hastada 3. derece ISR
- ISR'ler nedeniyle 3 kesilme (1. derece endurasyon veya eritem ve şişme nedeniyle)

# Safety Analysis of Islatravir in Combination With Doravirine in Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection Through 96 Weeks

## MK-8591 Protocol 011: Phase 2 Dose-Ranging Trial of ISL+DOR<sup>a</sup>

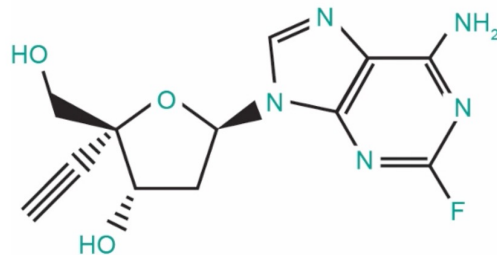
D. Cunningham,<sup>1</sup> J.-M. Molina,<sup>2</sup> Y. Yazdanpanah,<sup>3</sup> A. Afani Saud,<sup>4</sup> C. Chahin,<sup>5</sup> Eves,<sup>6</sup> D. Hepler,<sup>6</sup> C. Hwang,<sup>6</sup> R. Lahoulou,<sup>7</sup> T.A. Correll<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pueblo Family Physicians Ltd, Phoenix, United States, <sup>2</sup>Saint-Louis Hospital and <sup>3</sup>Bichat Hospital, Paris, France, <sup>4</sup>University of Chile, Santiago, Chile, <sup>5</sup>Hospital H Temuco, Chile, <sup>6</sup>Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, United States, <sup>7</sup>MSD France,



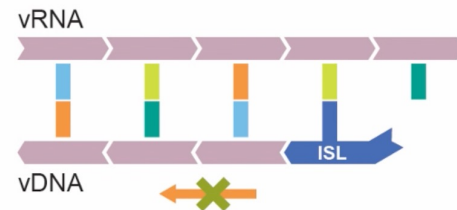
## Islatravir (ISL) Has Multiple Mechanisms of Action<sup>1-3</sup>

Nükleosid RT translokasyon inhibitörü (NRTTI)  $EC_{50} = 68$  pM



Multiple mechanisms contribute to the high potency of ISL against HIV-1 (including drug-resistant variants) and its high barrier to resistance

### Translocation Inhibition

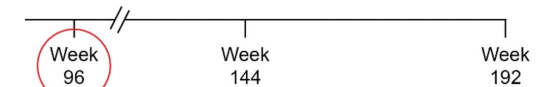


- Translocation inhibition prevents opening of the RT nucleotide binding site
- Nucleotides cannot be incorporated into vDNA
- **Viral replication is inhibited**

### Delayed Chain Termination



- ISL changes vDNA structure such that nucleotide incorporation is prevented
- Because ISL is not in the RT active site, it is not susceptible to resistance-conferring mutations
- **Viral replication is inhibited**



Legend: QD, once daily; TDF, tenofovir disoproxil fumarate. Participants with HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 96 were eligible to enter Part 2 at Week 24. Participants with HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL at Week 17.

July 18-21, 2020  
Presented at the  
Virtual event (https://www.ias)

**Gilead and Merck Initiate Phase 2 Study Evaluating an **Oral Weekly** Combination Regimen of Investigational Lenacapavir and Investigational Islatravir for HIV-1 Treatment in Virologically Suppressed Adults**

*– This Clinical Study is the First from Merck and Gilead’s Collaboration to Develop Potential Long-Acting HIV Treatment Options –*

<https://www.businesswire.com/news/>

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05052996

Actual Study Start Date ⓘ : October 5, 2021  
Estimated Primary Completion Date ⓘ : August 2022  
Estimated Study Completion Date ⓘ : September 2026

# Islatravir

**CROI2022**  
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

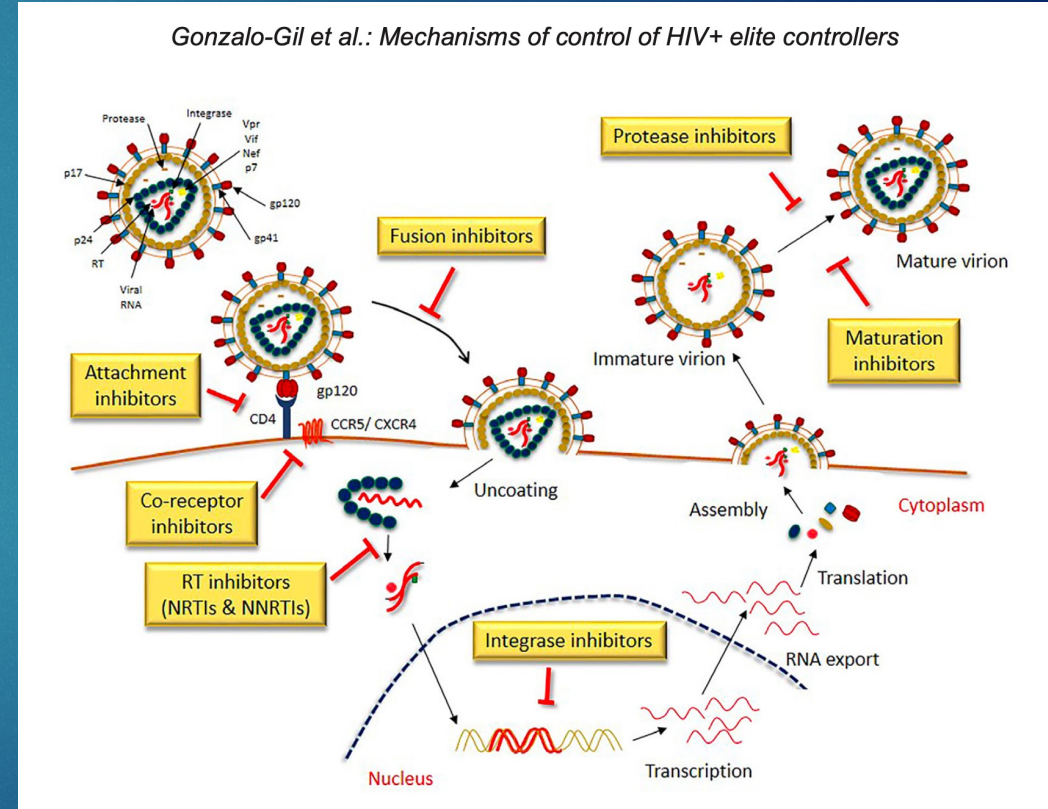
NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF  
HIV TREATMENT AND PREVENTION

**Chloe L Orkin**  
Queen Mary University of London, London, United  
Kingdom

- ▶ Tedavi
  - ▶ islatravir + doravirine günde 1 kez p.o.
  - ▶ islatravir + MK8507 (NNRTI) haftada 1 kez p.o.
- ▶ Tedavi (işbirliği)
  - ▶ islatravir + lenacapavir haftada 1 kez p.o. uzun etkili enjeksiyon
- ▶ Korunma (PrEP)
  - ▶ islatravir ayda 1 p.o. yılda 1 implant
- ▶ FDA: ISL klinik denemelerini tam veya kısmi durdurma kararı aldı
  - ▶ tedavi denemelerinde CD4 sayısında düşme gözlemlendi
  - ▶ PrEP denemelerinde toplam lenfosit sayısında düşme gözlemlendi
  - ▶ klinik olarak lenfopeni veya lökopeni yok
  - ▶ diğer güvenlik parametrelerinde sorun yok
- ▶ Şu aşamada ISL'nin geleceği belirsiz
  - ▶ mekanizma?
  - ▶ adenizon analogu olması? TDF/ DDI kullanıldığında benzer gözlem

# Olgunlaşma (Maturation) inhibitörleri

- ▶ Virüs döngüsünün geç evresinde protein işlenmesini engeller
  - ▶ proteaz inhibitörleri proteaza bağlanarak olgunlaşmayı önlerken olgunlaşma inhibitörleri gag proteinine bağlanarak önler
- ▶ CROI 2022
  - ▶ MI 254 p.o. faz 2 tek başına veya FTC + DTG ile beraber
  - ▶ MI 937 faz 2 uzun etkili enjekte edilen SC veya IM  $\geq 2$  ayda 1 uzun etkili CAB ile beraber
- ▶ GSK3640254
  - ▶ faz 2: naif hasta; tek başına, doza bağlı viral yükte  $1.5 - 2 \log_{10}$  düşme
  - ▶ iyi tolere edilmiş



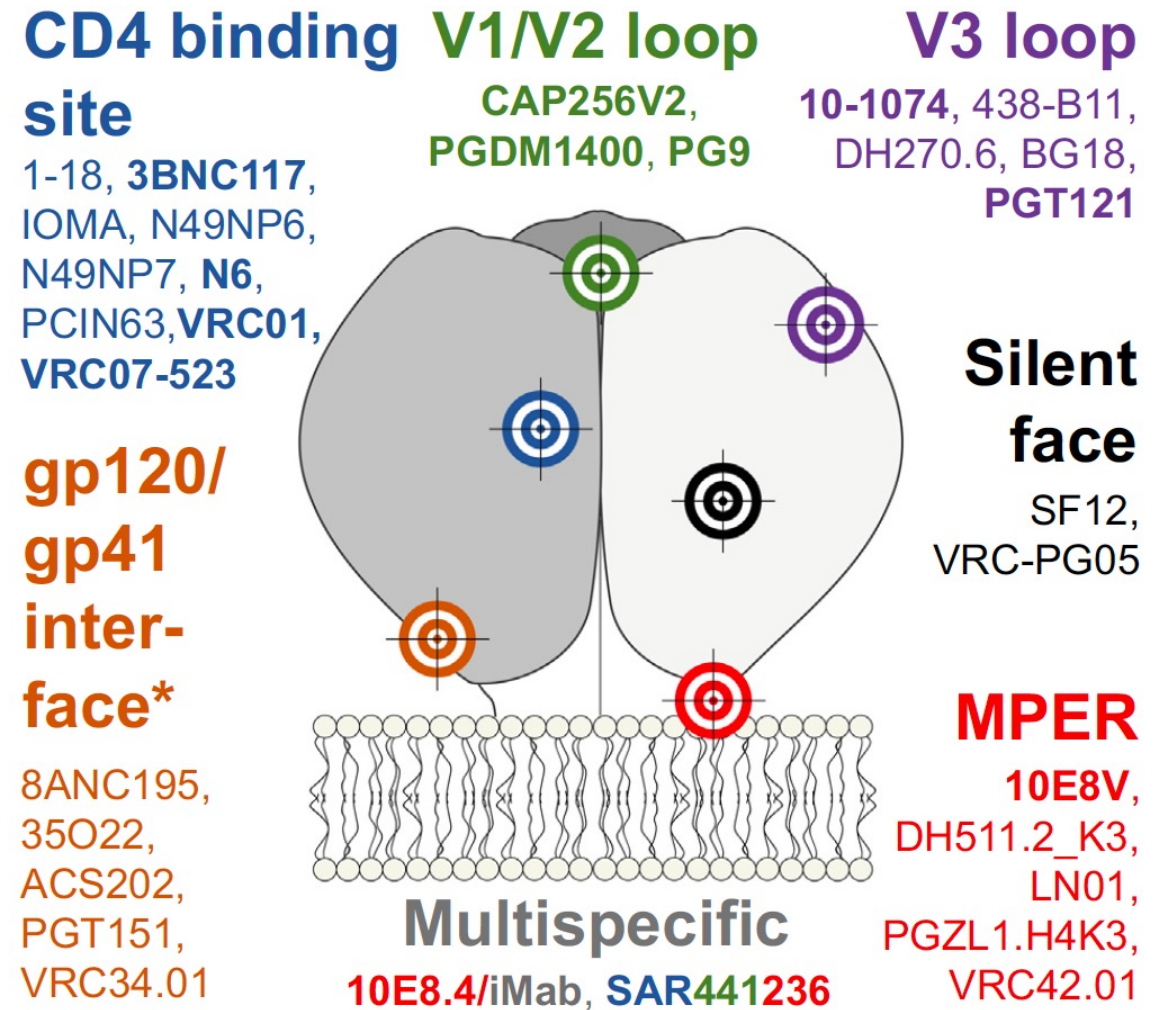
## Broadly neutralizing antibodies against HIV-1 and concepts for application

Henning Gruell<sup>1</sup> and Philipp Schommers<sup>1,2</sup>

Current Opinion in Virology 2022

CROI 2022

- ▶ uzun etkili, 6 ayda bir enjeksiyon
- ▶ direnç problemi
  - ▶ en az 3 antikorun kombinasyonu gerekli
- ▶ PrEP
  - ▶ antikor aracılı korunma denemesi
  - VRC01 HIV-1 enfeksiyonundan korumadı (subtip problemi)



Current Opinion in Virology

Broadly HIV-1-neutralizing antibodies.

Selection of broadly HIV-1-neutralizing antibodies and epitopes on HIV-1 Env. Antibodies in bold have advanced into clinical trials. Color code of multispecific antibodies refers to epitopes of the different components. \* Not discussed in this review.

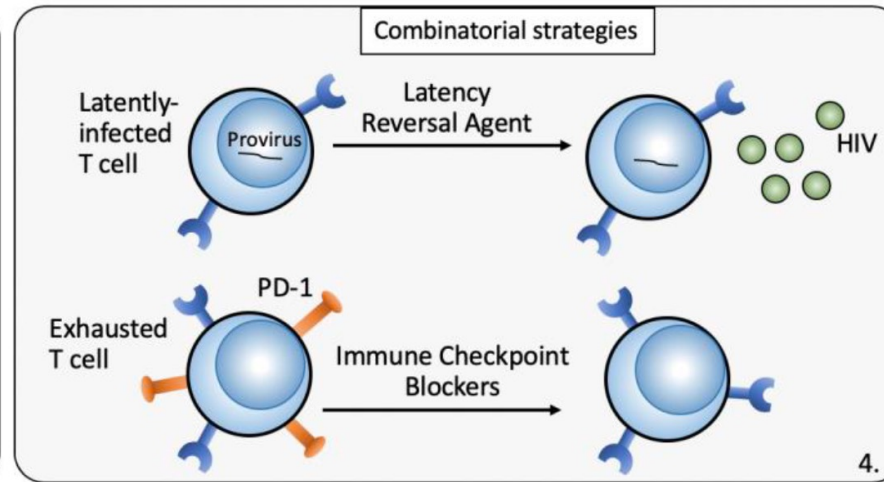
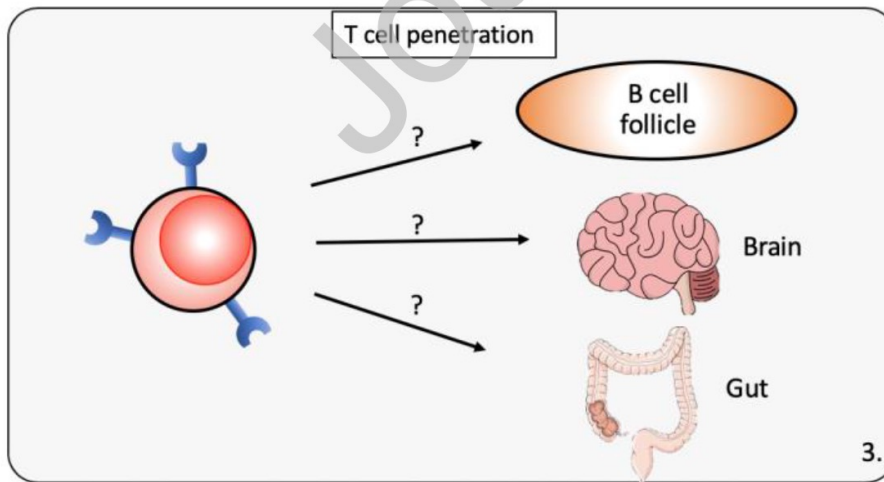
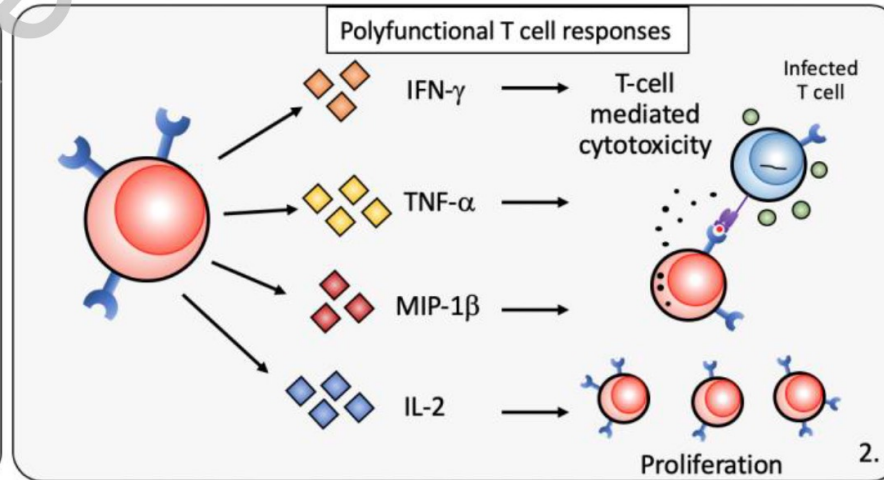
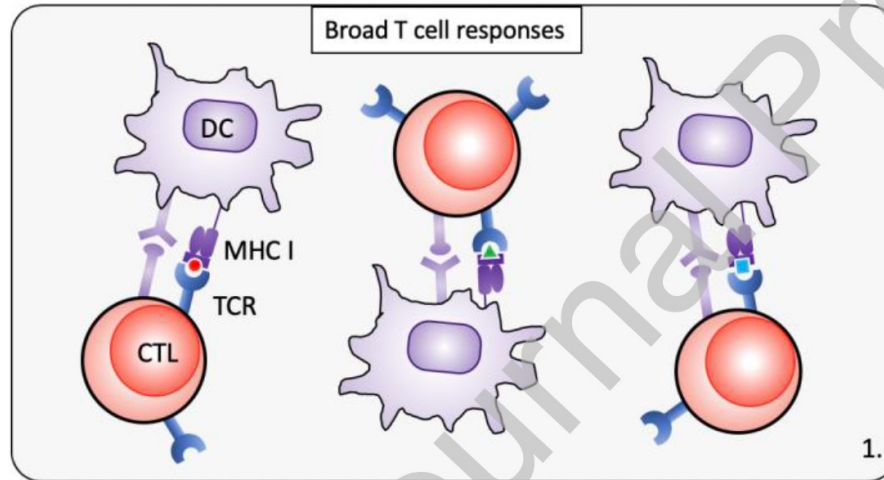
# Therapeutic Vaccines for the Treatment of HIV

Zhilin Chen<sup>1</sup>, Boris Julg<sup>1,2</sup>

- 1. Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA
- 2. Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

# Translational Research

9 April 2020

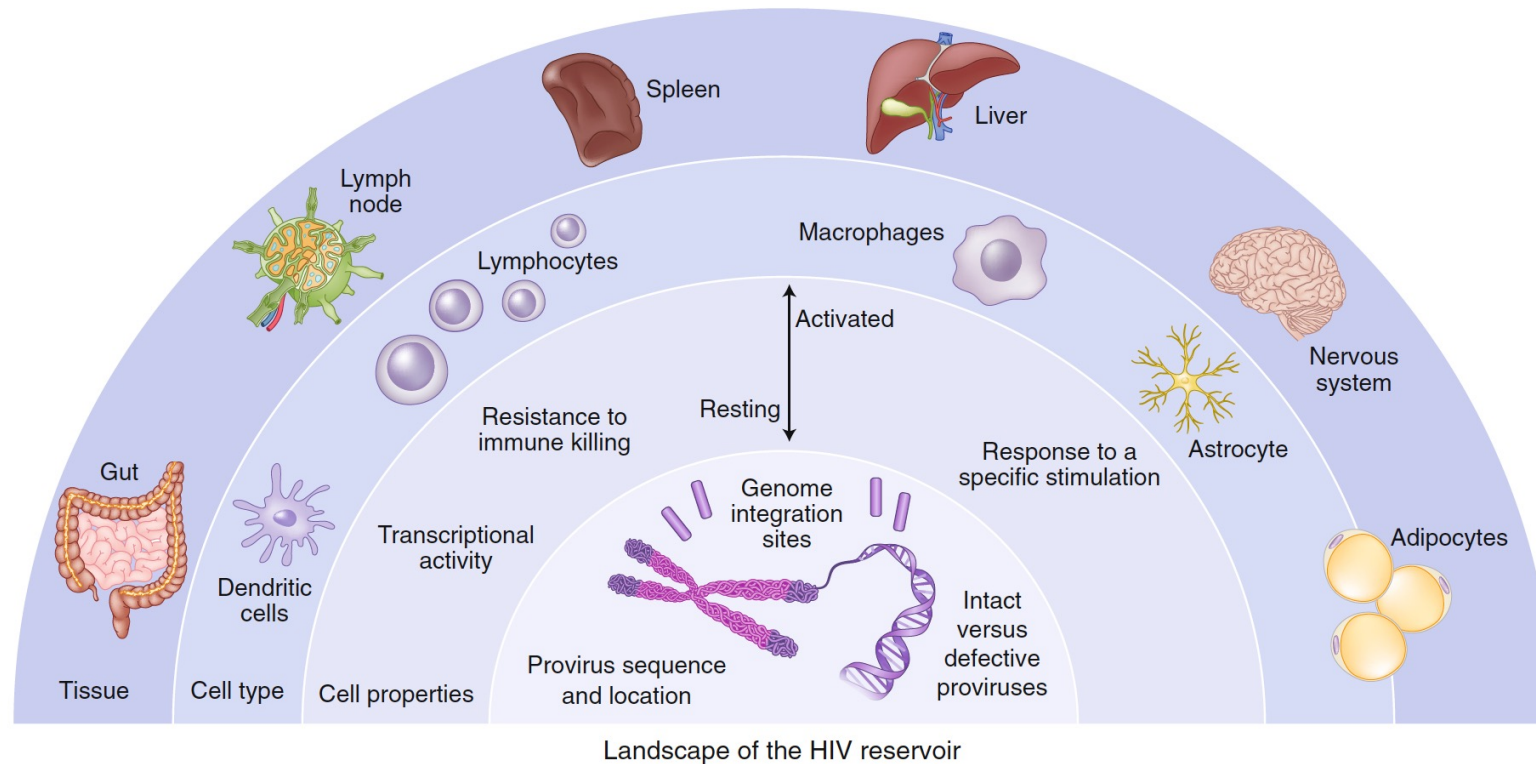




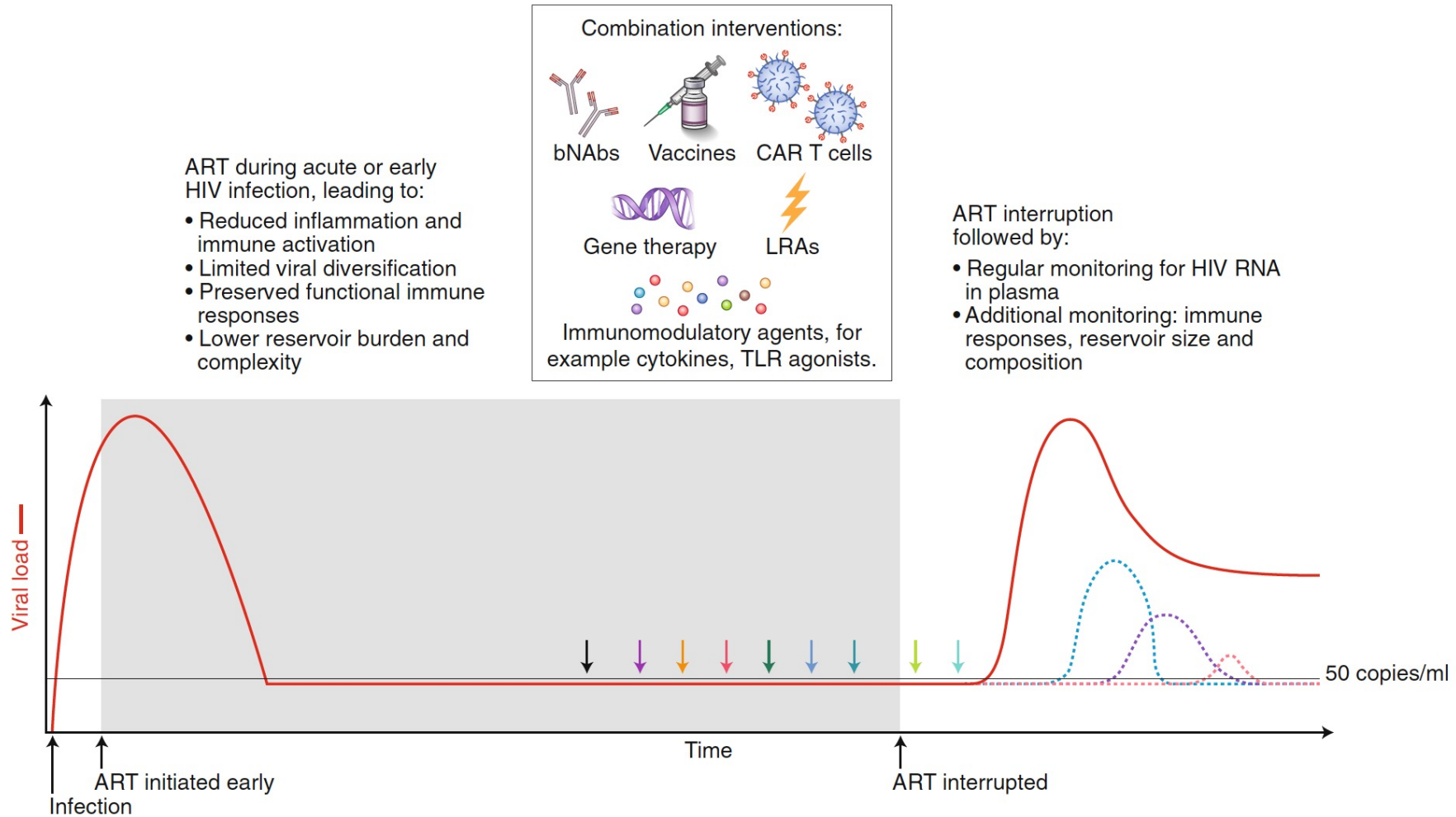


## Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

Steven G. Deeks<sup>1</sup>, Nancie Archin<sup>2</sup>, Paula Cannon<sup>3</sup>, Simon Collins<sup>4</sup>, R. Brad Jones<sup>5</sup>, Marein A. W. P. de Jong<sup>6</sup>, Olivier Lambotte<sup>7</sup>, Rosanne Lamplough<sup>8</sup>, Thumbi Ndung'u<sup>9,10,11</sup>, Jeremy Sugarman<sup>12</sup>, Caroline T. Tiemessen<sup>13</sup>, Linos Vandekerckhove<sup>14</sup>, Sharon R. Lewin<sup>15,16,17</sup> and The International AIDS Society (IAS) Global Scientific Strategy working group\*



**Fig. 1 | Multidimensional nature of the HIV reservoir.** The HIV reservoir can be defined across a number of dimensions, including: (1) anatomical and microanatomical locations, (2) cell type (for example, CD4<sup>+</sup> T cell or macrophage), (3) cell functional profile (activated or resting; resistance to killing), (4) pool of proviruses with a particular functional profile (for example, interferon-alpha resistant) or (5) triggering event (for example, response to stimulation with a particular antigen), and (6) integration-site features of the rebounding virus.

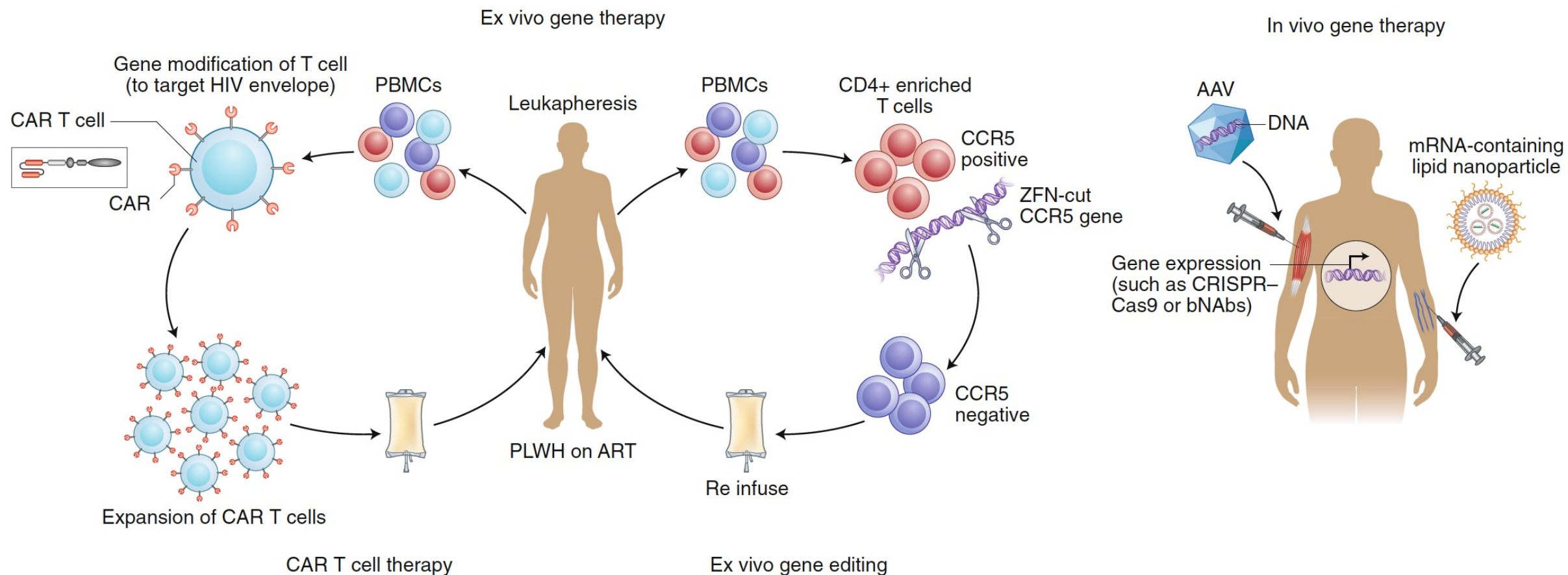


**Fig. 3 | Strategies for immunotherapy.** Strategies that will enhance immune-mediated clearance of latently infected cells include early initiation of ART and the administration of combined interventions at the time of suppressive ART (colored arrows) or during the treatment interruption phase, which will allow for increased antigen presentation. Given that there is no biomarker that can predict viral rebound, analytical treatment interruptions are used to determine whether the intervention has had a clinically meaningful impact. The overarching goal is to either delay viral rebound by at least months or years or reduce the set point of virus replication (that is, the stable level of viral load that the body settles at), preferably to a level of <200 copies/ml. The dashed colored lines represent different potential favorable outcomes from a cure intervention. bNAbs, broadly neutralizing antibodies; LRA, latency reversing agent; TLR, Toll-like receptor.



## Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

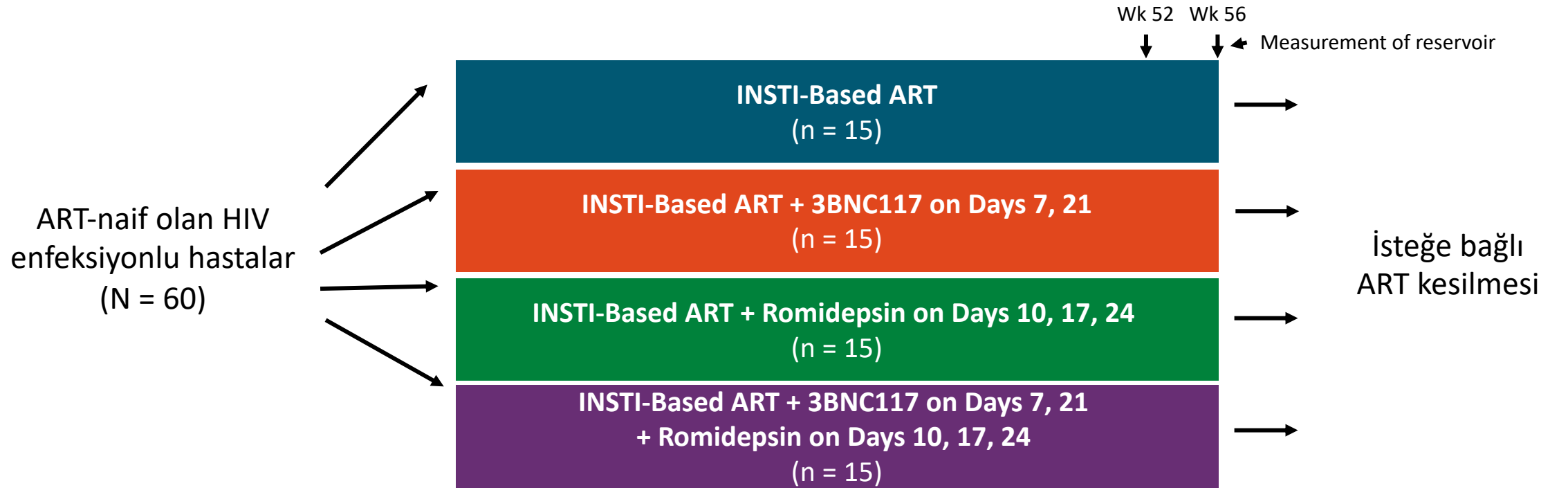
Steven G. Deeks<sup>1</sup>, Nancie Archin<sup>2</sup>, Paula Cannon<sup>3</sup>, Simon Collins<sup>4</sup>, R. Brad Jones<sup>5</sup>, Marein A. W. P. de Jong<sup>6</sup>, Olivier Lambotte<sup>7</sup>, Rosanne Lamplough<sup>8</sup>, Thumbi Ndung'u<sup>9,10,11</sup>, Jeremy Sugarman<sup>12</sup>, Caroline T. Tiemessen<sup>13</sup>, Linos Vandekerckhove<sup>14</sup>, Sharon R. Lewin<sup>15,16,17</sup> and The International AIDS Society (IAS) Global Scientific Strategy working group\*



**Fig. 4 | Strategies for gene therapy.** Examples of ex vivo (left) and in vivo (right) gene therapy approaches that have been tested in people with HIV on

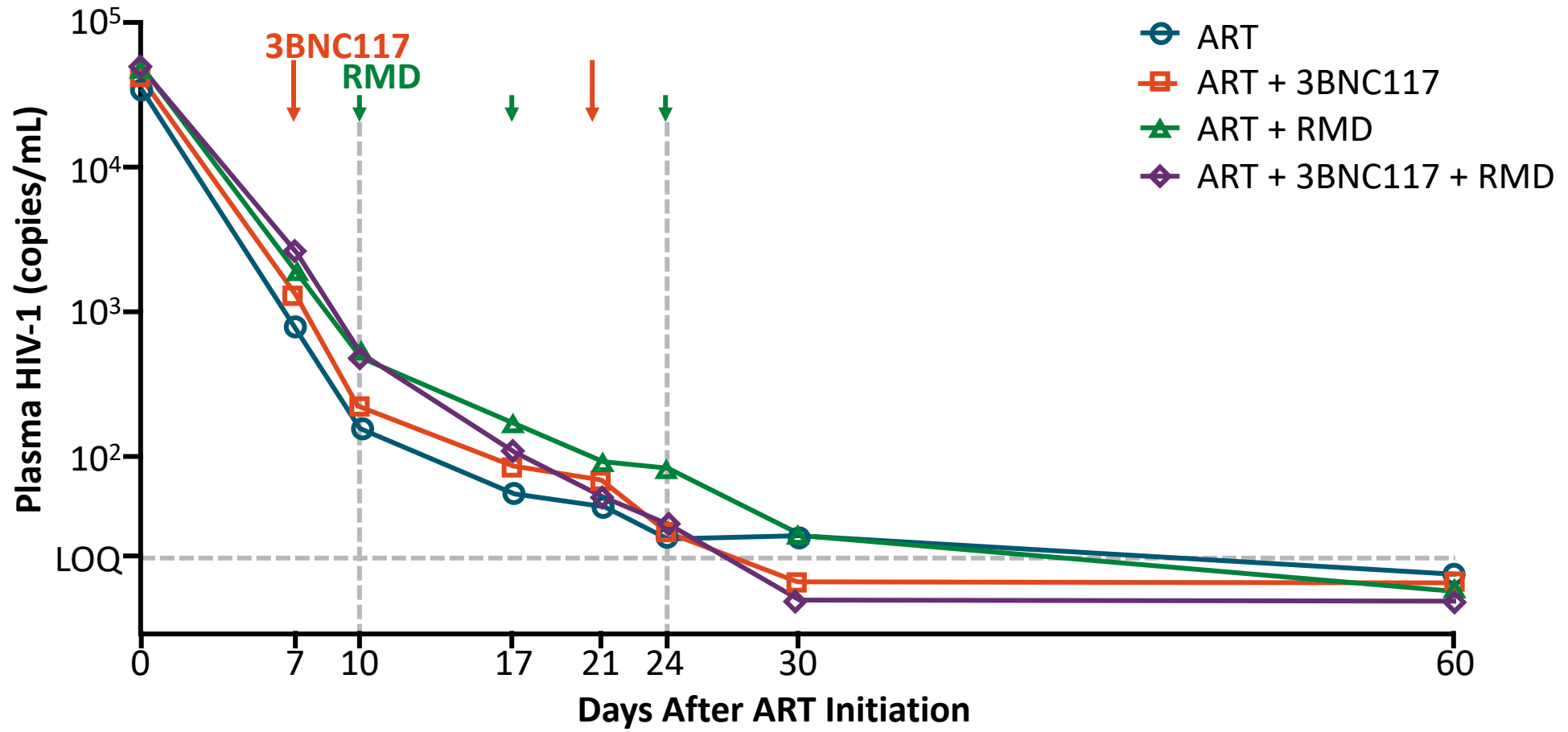
# eCLEAR: Çalışma tasarımı

- 3BNC117 (geniş nötralizan antikor) ve/veya romidepsin (histon deasetilaz inhibitörü) + INSTI bazlı ART'nin viral rezervuar boyutu üzerindeki etkisinin açık etiketli randomize klinik çalışması

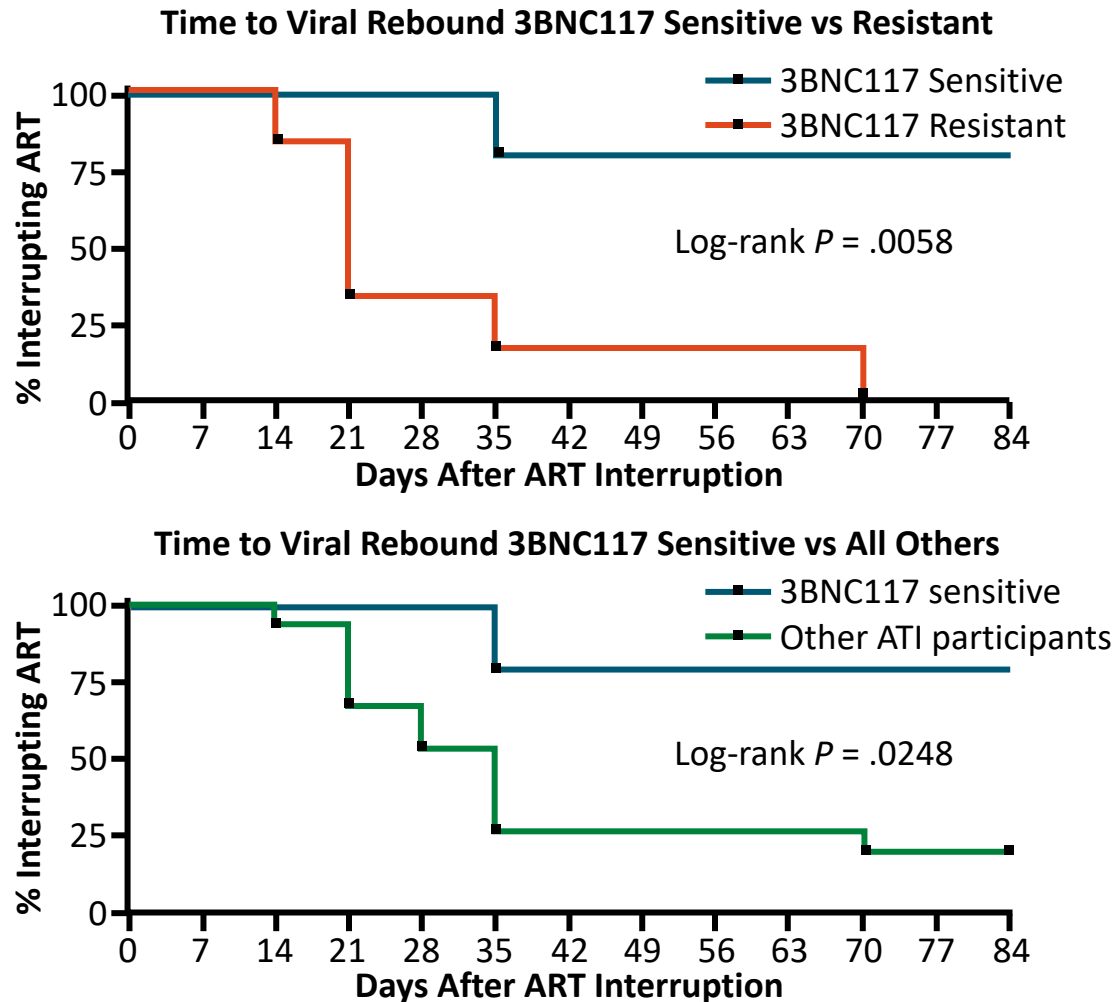


- Sonlanım noktası: plazma ve hücre içi HIV-1 RNA ve p24 azalması, ART kesilmesinden sonra doğrulanmış plazma HIV-1 RNA > 5000 kopya/mL'ye kadar geçen süre

# eCLEAR: Plasma Viral Kinetics



# eCLEAR: 3BNC117'ye Duyarlı Kişilerde ART Kesilmesinden Sonra Saptanamayan HIV-1 RNA



- ART interruption  $\geq 400$  days after starting ART,  $n = 20$ 
  - HIV-1 RNA, CD4+ cell count obtained in each wk
  - Viral rebound defined as confirmed 2 consecutive HIV-1 RNA  $>5000$  copies/mL
- Among cohort that received 3BNC117 + romidepsin, continuous undetectable plasma HIV-1 RNA in 1 participant at end of data collection period (3.7 yr after stopping ART)

# IMPAACT P1107: Kordon Kanı Nakli Öncesi ve Sonrasında HIV-1'in Sürekliliği

- 2 prior cases of HIV-1 cure following transplantation
  - 2009: White male with AML who received adult donor CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 bone marrow cells (10/10 HLA match); HIV-1 remission lasted >12 yr<sup>1</sup>
  - 2019: Latino male with Hodgkin lymphoma who received adult donor CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 homozygous PBMCs (9/10 HLA match); HIV-1 remission ongoing at 30 mo<sup>2</sup>
- IMPAACT P1107: observational study of HIV-1 persistence pre and post cord blood transplantation with CCR5 $\Delta$ 32 donor cells for other underlying diseases (eg, cancer, hematopoietic diseases)<sup>3</sup>
  - Inventory of 300 previously screened CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 cord blood units used for transplantation
  - Transplant data from CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)

# IMPAACT P1107: CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 Haploidentik/ Kordon Nakli ile HIV-1 Remisyona Sokulmuş Olgu Sunumu

- 59-yr-old female of mixed race
  - Diagnosed with HIV-1 in 2013
  - Diagnosed with high-risk AML in 2017
- Underwent CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 cord/haploidentical transplant (5/8 HLA match CBU + PBMCs from relative) in 2017
  - Induction chemotherapy = fludarabine/melphalan/ATG + TBI with 400 cGy
  - 100% sustained engraftment of cord blood by Day 100 post transplant
  - Durable AML remission 4 yr, 6 mo post transplant
- ART stopped 37 mo post transplant



# IMPAACT P1107: Transplantasyon Sonrası HIV-1'in Kalıcılığı

- Undetectable HIV-1 DNA, 2-LTR DNA, replication competent reservoir, and plasma HIV-1 RNA post transplant
  - Trace 2-LTR circles detected only at 12 wk post ATI
- 14 mo off ART with no viral rebound (no ARVs in plasma)
- Engrafted cells show:
  - Ex vivo resistance to CCR5- and CXCR4-tropic HIV-1 infection
  - Ex vivo resistance to autologous latent reservoir isolates (CCR5 clade B virus)
- Loss of HIV-1-specific antibody responses observed at Wk 55 post transplant, maintained through 52 wk post ATI

# Özet

- ▶ HIV tedavisinin geleceğinde uzun etkili tedaviler gözüküyor
  - ▶ parenteral mi, enteral mi?
  - ▶ bu tedavilere ulaşılabilirlik!
- ▶ Eskilerin yanı sıra yeni sınıf ilaçlar da geliştirilmekte
  - ▶ kapsid inhibitörü: lenacapavir
  - ▶ NRTT(translocation)I: islatravir
  - ▶ olgunlaşma inhibitörleri
  - ▶ naiflerde olduğu kadar dirençli hastalarda kullanım potansiyeli
- ▶ Geniş nötralize edici antikolar geliştiriliyor
- ▶ Fonksiyonel kür denemeleri devam ediyor
  - ▶ hematopoietik kök hücre transplantasyonu ile 3. hasta kür edildi

# Tedavinin Dünü, Bugünü, Yarını Yarını

## İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!

**PROF. DR. ULUHAN SİLİ**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

[uluhan@hotmail.com](mailto:uluhan@hotmail.com)



**Tıp Fakültesi**