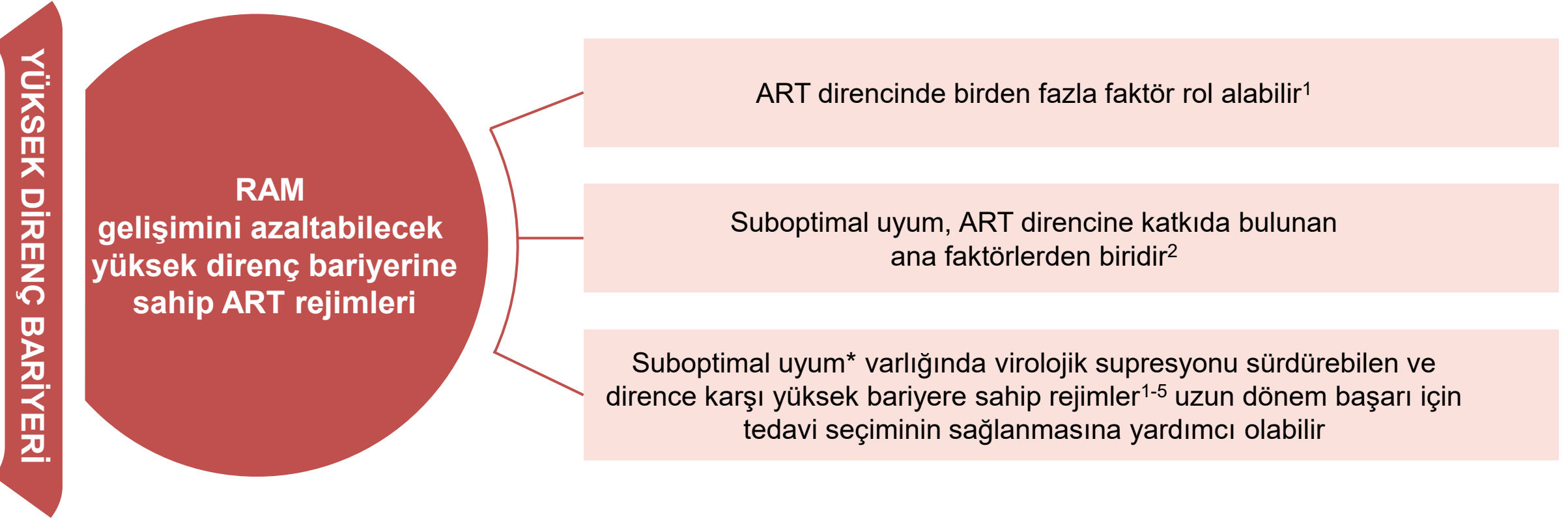


Dr. Elif TÜKENMEZ TİGEN

*BIKTARVY® İle
Sıfır Direnç*



Yüksek Direnç Bariyeri



*Tüm antiretroviral tedaviler reçete edildiği şekilde uygulanmalı ve doz atlanmamalıdır.

1. Carr A, et al. *Antivir Ther.* 2023;28:13596535231201162; 2. Gardner EM, et al. *AIDS.* 2009;23:1035-46; 3. Antela A, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:2501-18; 4. Taramasso L, et al. *Pharmacol Res.* 2023;196:106898; 5. Shuter J. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:769-73

ART Direncinde Birden Fazla Faktör Rol Alabilir¹⁻³



ART seçimi¹

- Düşük direnç bariyeri
- Suboptimal bağışlayıcılık^{2,*}
- Monoterapi[†]
- Uzun farmakokinetik kuyruk
- Suboptimal konsantrasyon ve potens
- Yetersiz emilim
- Gıda gereksinimi
- İlaç-ilaç etkileşimleri

Bireysel faktörler¹

- Önceki tedavi başarısızlığı
- Komorbiditeler
- ART öncesi yüksek viral yük
- ART öncesi düşük CD4 sayısı
- Suboptimal uyum



HIV faktörleri¹

- Hızlı hataya-eğimli replikasyon
- Genetik rekombinasyon
- Daha önce RAM gelişimi

Diğer¹

- ART erişiminde tutarsızlık
- Sosyoekonomik nedenler



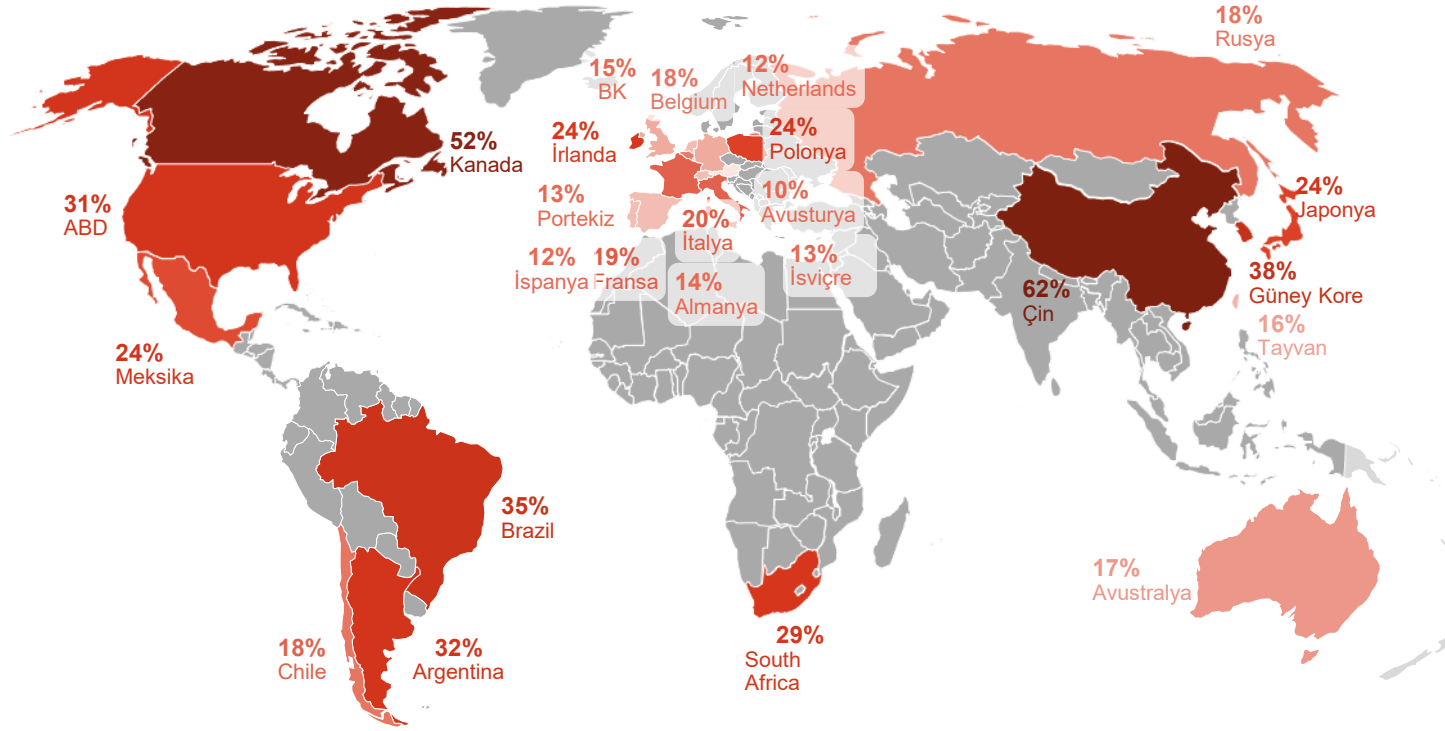
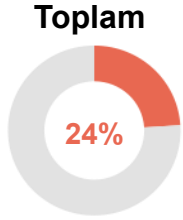
İlaç direnci, ART başarısızlığına önemli bir katkıda bulunmaya devam etmektedir ve HIV epidemisinin 2030 yılına kadar sona erdirilmesinin önünde bir engeldir⁴

^{*}Bağışlayıcılık bir rejimin suboptimal bağlılığı rağmen virolojik baskılamayı sağlama ve sürdürme yeteneğini tanımlar; [†]Monoterapide kullanım endikasyonu olan ART mevcut değildir.

1. Carr A, et al. *Antiviral Ther.* 2023;28:13596535231201162; 2. Shuter J. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:769-73; 3. Benson C, et al. *AIDS Behav.* 2020;24:3562-72; 4. Temereanca A, Ruta S. *Front Microbiol.* 2023;14:1133407

Suboptimal ART Uyumu Klinik Pratikte Sıklıkla Gözlenmektedir¹

Suboptimal Uyum Bildiren HIV ile Yaşayan Bireylerin Oranı^{1,*}



Suboptimal uyum:

- Aşağıdakiler neden olabilir:
 - Yetersiz ilaç maruziyeti²
 - Tedavi ile ilişkili direnç gelişimi²
- Düşük virolojik supresyon oranları ile ilişkilidir^{1,3}



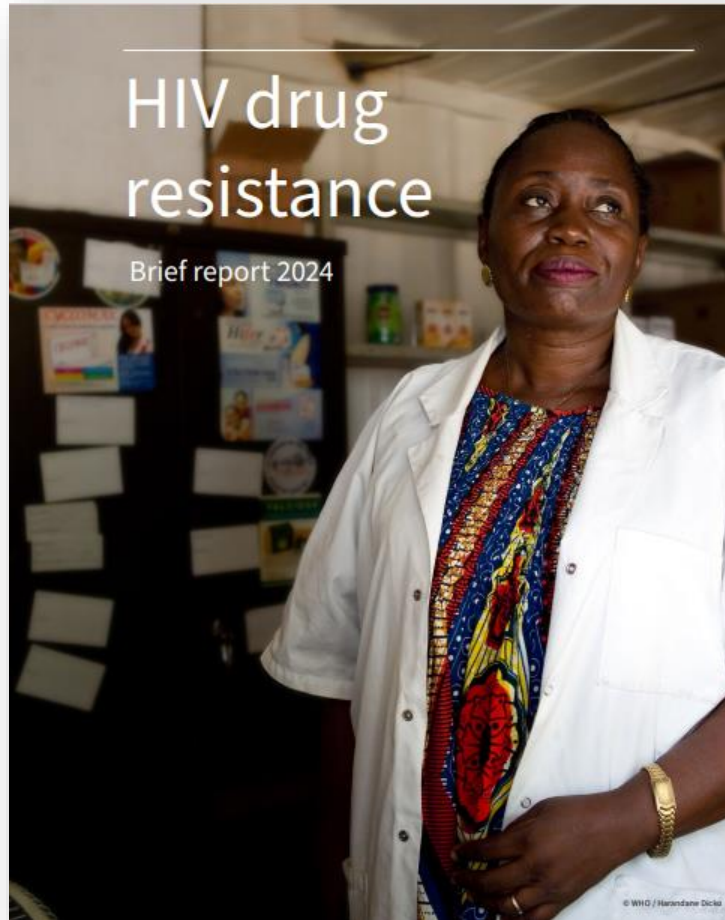
Hem kişinin hem de başkalarının sağlığı üzerindeki etkileri (cinsel partnerlere HIV bulaşma olasılığının artması)⁴

Schematic developed based on data from De Los Rios P, et al. *Prev Med.* 2020;139:106182

*Defined as missing ART ≥5 times within the past month among 2389 people with HIV surveyed across 25 countries in 2019

1. De Los Rios P, et al. *Prev Med.* 2020;139:106182; 2. Gardner EM, et al. *AIDS.* 2009;23:1035-46; 3. Bezabhe WM, et al. *Medicine.* 2016;95:e3361; 4. Robbins RN, et al. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:423-33

ART direnci, bireyi ve toplumu etkileyebilir ve tedavi seçeneklerini tehlikeye atabilir¹



THE LANCET

HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis



Tom Loosli, Stefanie Hossmann, Suzanne M Ingle, Hajra Okhai, Katharina Kusejko, Johannes Mouton, Pantxika Bellecave, Ard van Sighem, Melanie Stecher, Antonella d'Arminio Monforte, M John Gill, Caroline A Sabin, Gary Maartens, Huldrych F Günthard, Jonathan A C Sterne, Richard Lessells*, Matthias Egger*, Roger D Kouyos*

Summary

Background The widespread use of the integrase strand transfer inhibitor (INSTI) dolutegravir in first-line and second-line antiretroviral therapy (ART) might facilitate emerging resistance. The DTG RESIST study combined data from HIV cohorts to examine patterns of drug resistance mutations (DRMs) and identify risk factors for dolutegravir resistance.

Lancet HIV 2023; 10: e733–41

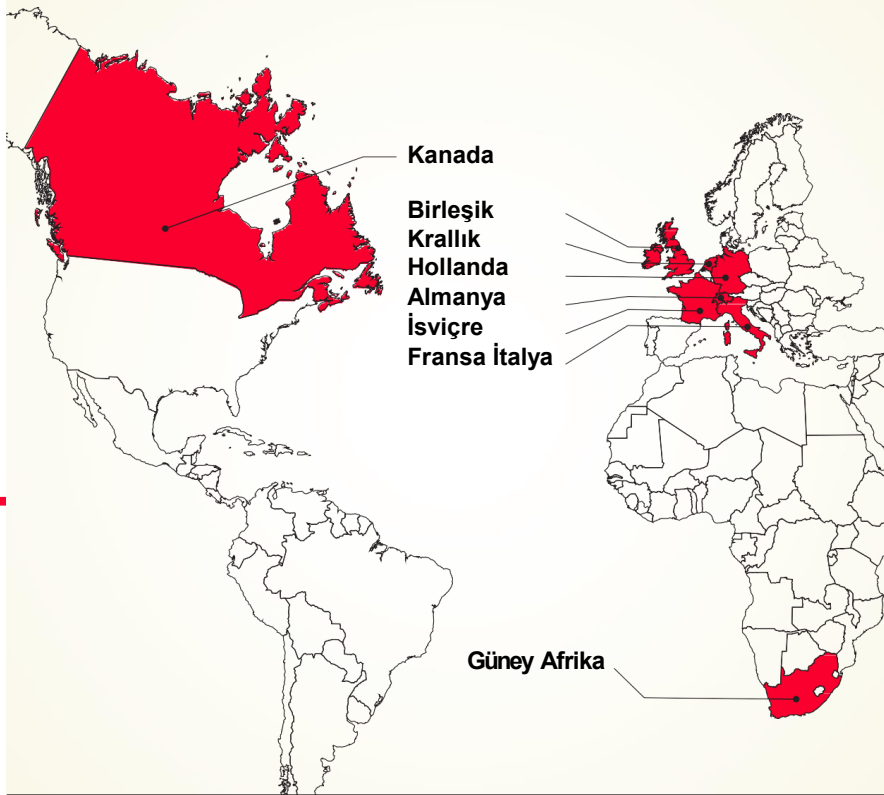
Published Online
October 10, 2023
[https://doi.org/10.1016/S2666-5263\(23\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5263(23)00101-1)

from HIV cohorts to examine patterns of drug resistance mutations (DRMs) and identify risk factors for dolutegravir resistance. The DTG RESIST study combined data from HIV cohorts to examine patterns of drug resistance mutations (DRMs) and identify risk factors for dolutegravir resistance.

October 10, 2023
Published Online
[https://doi.org/10.1016/S2666-5263\(23\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5263(23)00101-1)



DTG RESIST yüksek ve orta gelirli batı ülkelerini içeren geniş kapsamlı bir çalışmadır



Loosi et al. Lancet HIV. 2023

DTG kullanan viremik bireyleri içeren
8 kohort (n=599)

DTG temelli ART kullanan ve genotipik direnç testi ve
≥1 yıl önceki klinik verileri olan **viremik bireyler** (2013-2021)

Başlangıç özellikleri¹

- %69 erkek
- DTG rejimi
 - %85 DTG temelli 3 ilaçlı rejim
 - %12 DTG temelli ikili tedavi
- %32'sinde ilk birinci jenerasyon INSTI maruziyeti
- DTG temelli tedavinin medyan süresi 1.4 (0.58–2.7) yıl



DTG RESIST:

DTG direnç riski, DTG+3TC kullanımı veya NRTI direnci varlığında artmıştır¹

Dolutegravir direnci gelişme olasılığını etkileyen faktörler (OR* %95 GA)

ART rejimi

DTG temelli üçlü rejim (referans)	–
DTG + 3TC	9.21 (2.20–38.55)

Daha önce ilk jenerasyon INSTI maruziyeti

Yok (referans)	–
Var	1.45 (0.64–3.29)

NRTI direnci

Duyarlı (referans)	–
Muhtemelen düşük ve düşük	5.23 (1.32–20.71)
Orta ve yüksek	13.44 (4.55–39.68)
RT sekanslanmadı	1.61 (0.50–5.19)

0.1 1.0 10.0 100.0

DTG + 3TC ile DTG direnç riski: DTG-temelli 3'lü ART rejimine kıyasla

9.2 kat artmıştır¹

aOR: 9.2 (%95 GA: 2.2, 38.6)

Orta/yüksek düzey NRTI direnci durumunda, NRTI duyarlı olanlara kıyasla DTG direnç olasılığı

13.4 kat artmıştır¹

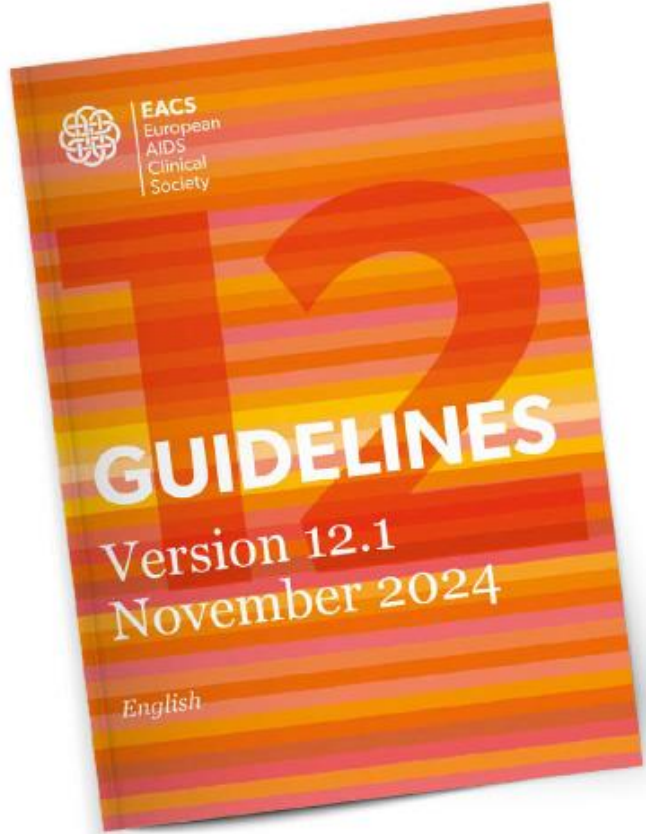
aOR: 13.4 (%95 GA: 4.6, 39.7)

Viremik bireylerin %6'sında (36/599) DTG direnci saptandı¹

*Cinsiyet, başlangıç yaşı, DTG temelli rejimde geçirilen süre, HIV-1 alt tipi, ART türü (≥3 ilaca dayalı kombinasyon ART, DTG + 3TC ikili tedavi, diğer DTG ikili tedavi veya monoterapi), birinci nesil INSTI'lere maruz kalma, HIV-1 viral yükü, viral yük test sıklığı ve NRTI'lere direnç için ayarlanmış çoklu değişkenli analiz. OR, odds oranı.
Ref.: 1. Loosli T, et al. Lancet HIV. 2023;10:E733-41.



EACS Tedavi Kılavuzu Güncellemesi



Virolojik Olarak Baskılanmış Kişiler için Geçiş Stratejileri

Kılavuzlar artık 2 NRTI'nın (direnç sebebiyle) tam etkinliği olmasa bile BIC ve DTG içeren rejimlere geçmenin mümkün olduğunu belirtmektedir.



EACS Kılavuzu-Virolojik Olarak Baskılanmış Kişilerde Switch Prensipleri

EACS 12.0

In case of prior virologic failures, with or without evidence of resistance, switches have to be planned especially carefully when they result in a lower barrier to resistance of the regimen. A PI/b may only be switched to an NNRTI, INSTIs RAL if full activity of the 2 NRTIs in the new regimen can be assumed based on resistance data, ARV history and HIV-VL results before switching (see 2.) **Due to the higher barrier to resistance of DTG and BIC, it is currently unclear if a switch to DTG- or BIC-based regimens also requires full activity of 2 NRTIs in the combination**

•Virolojik başarısızlık geçmişi olan hastalarda rejim değişiklikleri çok dikkatli planlanmalıdır.

•Eğer yapılacak değişiklik, **direnç bariyeri daha düşük** bir rejime geçişi içeriyorsa (örneğin PI bazlı bir rejimden başka bir ilaç sınıfına geçiş), riskler daha da artabilir.

•PI bazlı rejimden NNRTI veya bazı INSTI'lere (örneğin RAL) geçiş yapılacaksa:

- Yeni rejimdeki **2 NRTI'nin (nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri)** tamamen aktif olduğundan emin olunmalıdır.
- Bu değerlendirme, hastanın direnç testlerine, ART geçmişine ve tedavi değişikliği öncesindeki viral yük sonuçlarına dayanmalıdır.

DTG ve BIC'nin dirence karşı daha yüksek bariyeri nedeniyle, DTG veya BIC bazlı rejimlere geçişin kombinasyondaki 2 NRTI'nin de tam aktivitesini gerektirip gerektirmediği şu anda belirsizdir.

EACS 12.1

Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

It is possible to switch to BIC or DTG containing regimens even without full activity of 2 NRTIs

Virolojik Baskılanmış Kişiler İçin Tedavi Değişikliği Stratejileri

BIC veya DTG içeren rejimlere, **iki NRTI'nin tam aktivitesi olmadan da** geçiş yapmak mümkündür.



BIKTARVY® INSTI temelli rejimler arasında dirençle ilişkili mutasyon gelişimi en düşük olan rejimdir

- DTG veya BIC bazlı tedavi rejimlerinde başarısızlık yaşayan HIV ile yaşayan kişilerde yeni ortaya çıkan INSTI RAM'ları nadir ve NRTI RAM'ları az sayıda tespit edilmiştir.
- Tedavi başarısızlığı (VF) durumunda** yeni ortaya çıkan INSTI veya NRTI RAM (direnç ilişkili mutasyon) oranları şu şekilde gözlemlenmiştir:
 - BIC/FTC/TAF ile %4
 - DTG/ABC/3TC ile %8.5
 - DTG/3TC ile %18
 - DTG/RPV ile %39

Virolojik başarısızlık: iki artışı HIV-1 plasma viral yük > 50 k/mL

Emergent resistance-associated mutations at first- or second-line HIV-1 virologic failure with second-generation INSTIs in two- and three-drug regimens: the Virostar-1 study

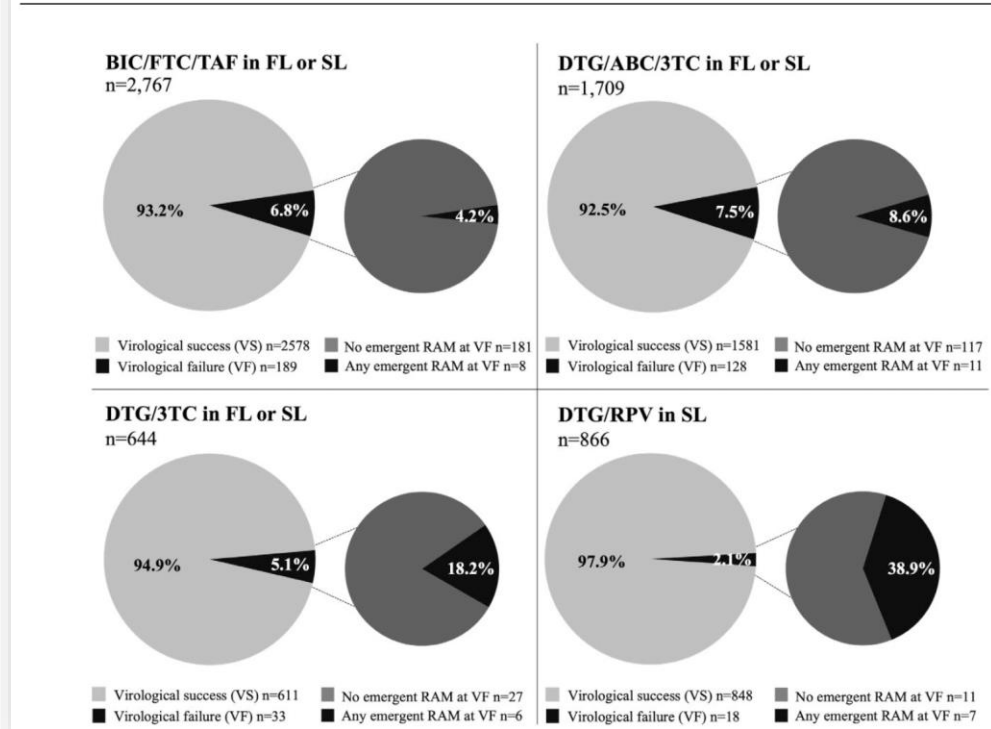
Anne-Geneviève Marcelin^{1*}, Cathia Soulie¹, Marc Wirden¹, Guillaume Barriere², François Durand², Charlotte Charpentier³, Diane Descamps³ and Vincent Calvez¹

¹Sorbonne Université, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Virologie, Paris, France; ²Medical Department, Gilead Sciences, S.A.S., Boulogne-Billancourt, France; ³Université Paris Cité, INSERM, IAME, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Virologie, Paris, France

*Corresponding author. E-mail: anne-genevieve.marcelin@aphp.fr

Received 16 June 2024; accepted 8 October 2024

Emergent HIV resistance with second-generation INSTIs regimens



BIKTARVY®: Düşük uyuma karşı **yüksek bağışlayıcılığa sahiptir**¹



N=281

BIKTARVY kullanmaya başlayan tedavi naiv veya deneyimli kişiler

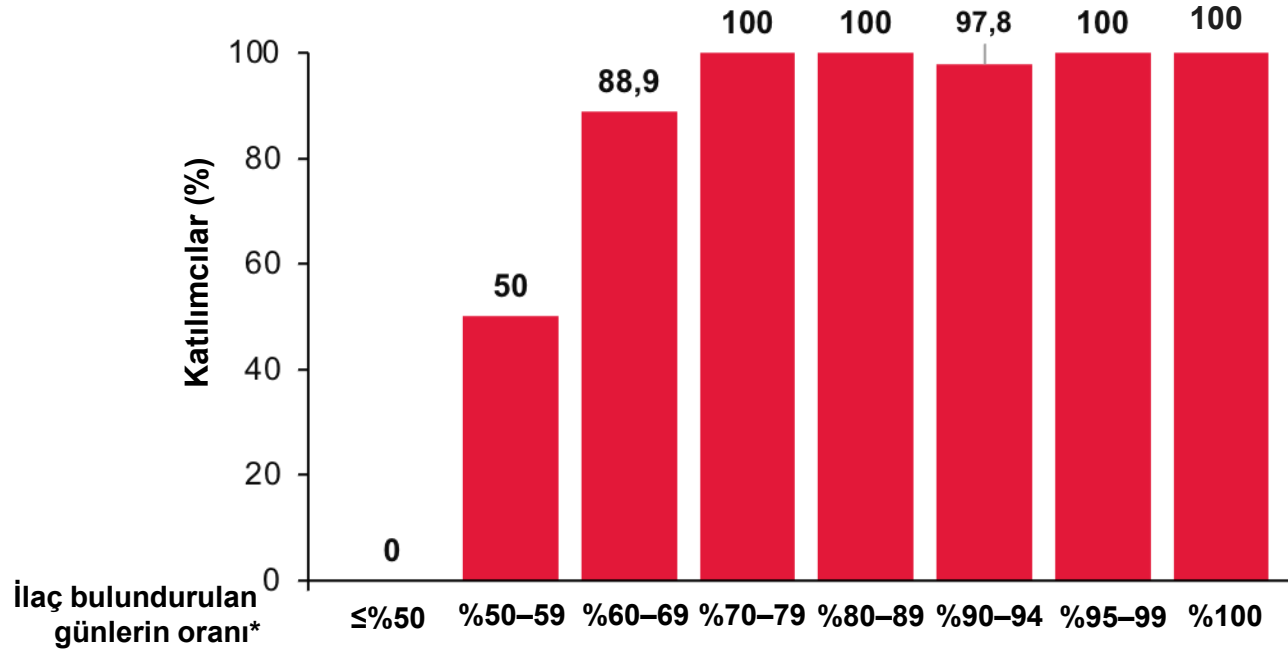


Ocak 2020 ve Mart 2022

Sonlanımlar

BIKTARVY'nin bağışlayıcılığını değerlendiren tek merkezli, seçilmemiş kohortlar. Bağışlayıcılık, suboptimal uyum düzeyine rağmen, önceden tanımlanmış virolojik eşiklerden birine ulaşma ve bu eşikleri koruma olasılığı olarak tanımlanır.

Uyum düzeyine göre virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <200 k/mL)



%70 uyum düzeyi ile yüksek virolojik yanıt korunmaktadır¹

* 3. basamak bir hastanede gerçekleştirilen çalışmada tedavi uyumu, hastane eczanesinin elektronik kayıtları üzerinden takip süresi boyunca hastaların ilaçlarını bulundurma oranı ile hesaplanmıştır

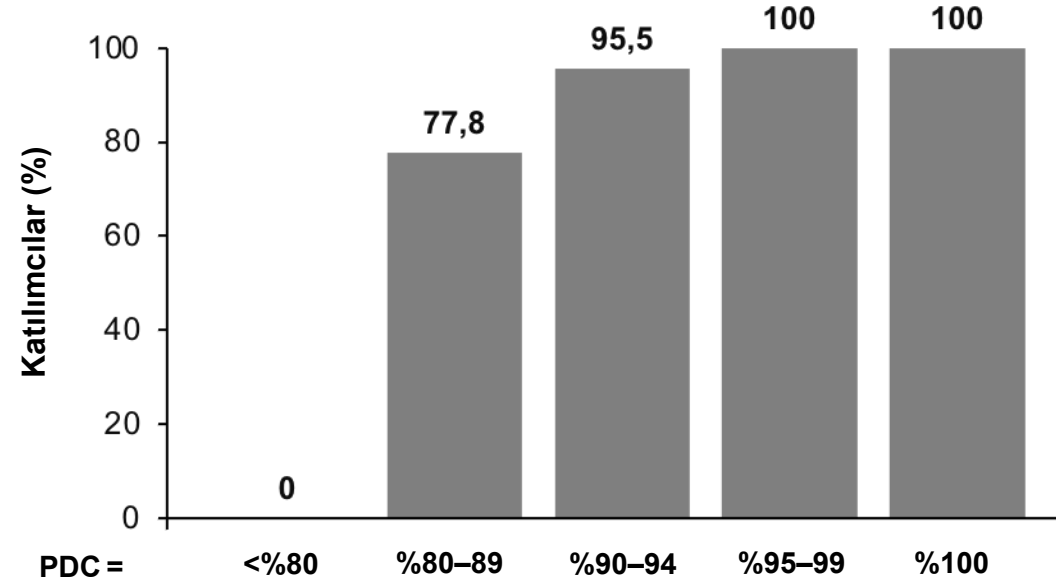
1. Maggiolo F, et al. J Int Assoc Provid AIDS Care 2022; 21:23259582221140208.



DTG/3TC
başlanan tedavi
naiv veya tedavi
deneyimli
bireyler
N=240

DTG/3TC ile uyum düzeyi **%80'e düştüğünde** virolojik baskılanma azalmaktadır¹

Uyum düzeyine göre virolojik sonuçlar (HIV-1 RNA <200 k/mL)



Bağışlayıcılık, suboptimal uyum düzeylerine rağmen, önceden tanımlanmış virolojik eşiklerden birine ulaşma ve bu eşikleri koruma olasılığı olarak tanımlanır.

Uyum düzeyi hastaların takip süresince ilaç bulundurma düzeyine göre hesaplanmıştır.

1. Maggiolo F, et al. *J Int Assoc Provid AIDS Care*; 2022; 21:23259582221101815.



BIKTARVY'ye geçiş ile persistan düşük düzey viremili kişilerde yüksek virolojik yanıt sağlanmıştır



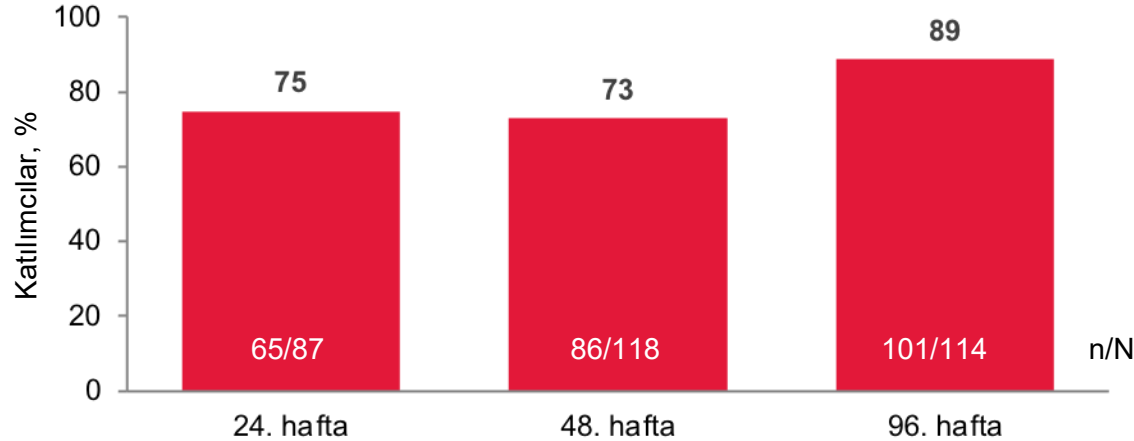
N=123

Persistan düşük düzey viremisi (50–500 k/mL) olan ve BIKTARVY'ye geçen kişiler

Sonuçlarımlar

48 ve 96. haftalarda virolojik supresyon (HIV-1 RNA <50 k/mL; tedaviden ayrılan veya eksik veriler analize dahil edilmemiştir (M=E) ; CD4 ve CD8 hücre sayısı

HIV-1 RNA <50 k/mL

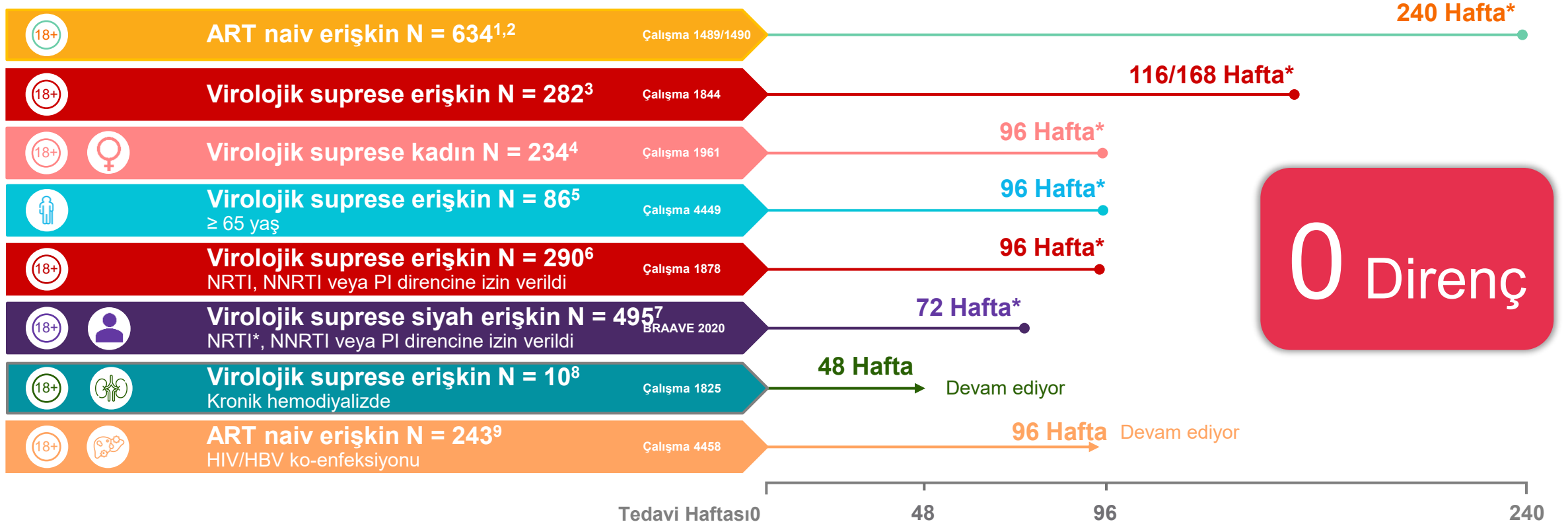


96. haftada başlangıca kıyasla CD4 sayısında ufak artışlar, CD8 sayısında ufak düşüşler ve CD4/CD8 oranında hafif artış gözlenmiştir



BIKTARVY®: >3500 katılımcıyla yapılan Faz çalışmalarında, 2-5 yıl boyunca direnç gelişmemiştir#

BIKTARVY® ile tedavi edilen birey sayısı



#Toplam sayıya çalışmaların açık etiketli fazındaki katılımcılar dahildir.

*Çalışma tamamlandı

1. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-2072; 2. Sax P, et al. Lancet 2017;390:2073-2082; 3. Molina JM, et al. Lancet HIV 2018;5:e357-e365; 4. Kityo C, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2019;82:321-328; 5. Maggiolo F, et al. HIV Med 2022;doi:10.1111/hiv.13319; 6. Daar E, et al. Lancet HIV 2018;5:e347-e356; 7. Hagins D, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;88:86-95; 8. Eron JJ, et al. Lancet HIV 2018;6:e15-e24; 9. Avihingsanon A et al. IAS 2023



OLGU

- 56 yař kadın hasta
- HIV tanı tarihi 2016
- CD4 %2-56
- HIV RNA 904.000 kopya/mL
- Direnç yok



Tarih	Aralık 2016	Mart 2017	Eylül 2017
CD4	56-%2	112-%7	140-%5
HIV RNA	904.000	1611	33963
ART	Stribild	Stribild	Stribild

Tedavi uyumsuz



Nisan 2017 Direnç Testi

- NRTI → M184V
- NNRT → yok
- PI → yok

abacavir (ABC)	Low-Level Resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Susceptible
didanosine (DDI)	Potential Low-Level Resistance
emtricitabine (ETC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (<u>TDF</u>)	Susceptible

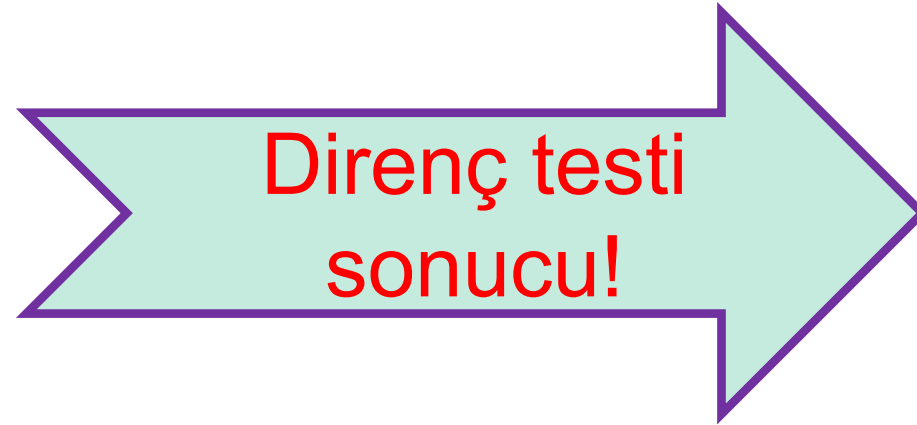


GIS yan
etkisi

Tarih	Aralık 2016	Mart 2017	Eylül 2017	Aralık 2017
CD4	56-%2	112-%7	140-%5	112-%4
HIV RNA	904.000	1611	33963	46003
ART	Stribild	Stribild	Stribild	Combivir/ Kaletra



Tarih	Aralık 2016	Mart 2017	Eylül 2017	Aralık 2017	Ocak 2018
CD4	56-%2	112-%7	140-%5	112-%4	195-%5
HIV RNA	904.000	1611	33963	46003	22107
ART	Stribild	Stribild	Stribild	Combivir/ Kaletra	Genvoya



Mart 2018 Direnç Testi

- NRTI → K70KN, M184V
- NNRT → yok
- PI → yok
- INSTI → E92Q

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
abacavir (ABC)	Intermediate Resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Low-Level Resistance
didanosine (DDI)	Low-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	Low-Level Resistance

Mutation Scoring: IN

INSTI	BIC	DTG	EVG	RAL
H51Y	5	5	15	15
E92Q	10	10	60	30
Total	15	15	75	45



Tarih	Aralık 2016	Mart 2017	Eylül 2017	Aralık 2017	Ocak 2018	Mart 2018	Nisan 2018
CD4	56-%2	112-%7	140-%5	112-%4	195-%5	116-%4	
HIV RNA	904.000	1611	33963	46003	22107	25487	890
ART	Stribild	Stribild	Stribild	Combivir/ Kaletra	Genvoya	Genvoya/ Prezista 800	Genvoya/ Prezista 800



Biktarvy geçiř

Tarih	Nisan 2018	Ekim 2018	Haziran 2019	Mart 2024	Temmuz 2025
CD4			290-%10	456-%19	470-%21
HIV RNA	890	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ART	Genvoya/ Prezista 800	Genvoya/ Prezista 800	Genvoya/ Prezista 800	Biktarvy	Biktarvy



Özet

- ART direncinde birden fazla faktör rol oynayabilir; örneğin rejimin suboptimal bağışlayıcılığı, kişinin suboptimal ART uyumu, vb...
 - BIKTARVY®: Düşük uyuma karşı yüksek bağışlayıcılığa sahiptir
- BIKTARVY® INSTI temelli rejimler arasında dirençle ilişkili mutasyon gelişimi en düşük olan rejimdir
- BIKTARVY® ruhsat çalışmalarında 5 yıl sonunda **sıfır direnç** görülmüştür.

