

Đánh giá Bao quát Phòng chống HIV và Giải quyết các Khoảng trống Nghiên cứu HPTN

Tiến sĩ Nirupama Sista

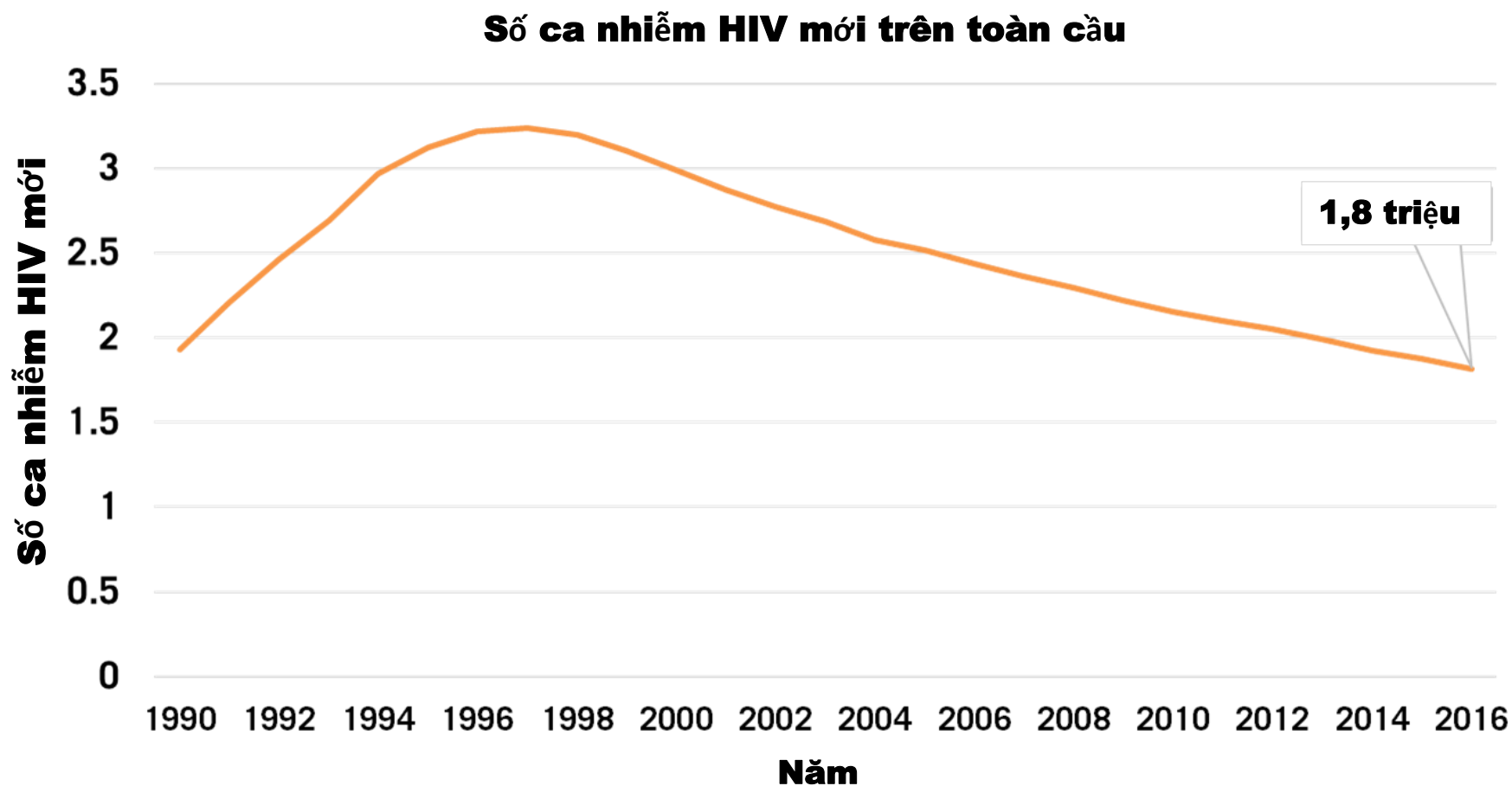
Giám đốc, Trung tâm Chỉ đạo và Vận hành HPTN

Mạng lưới Thử nghiệm Phòng chống HIV

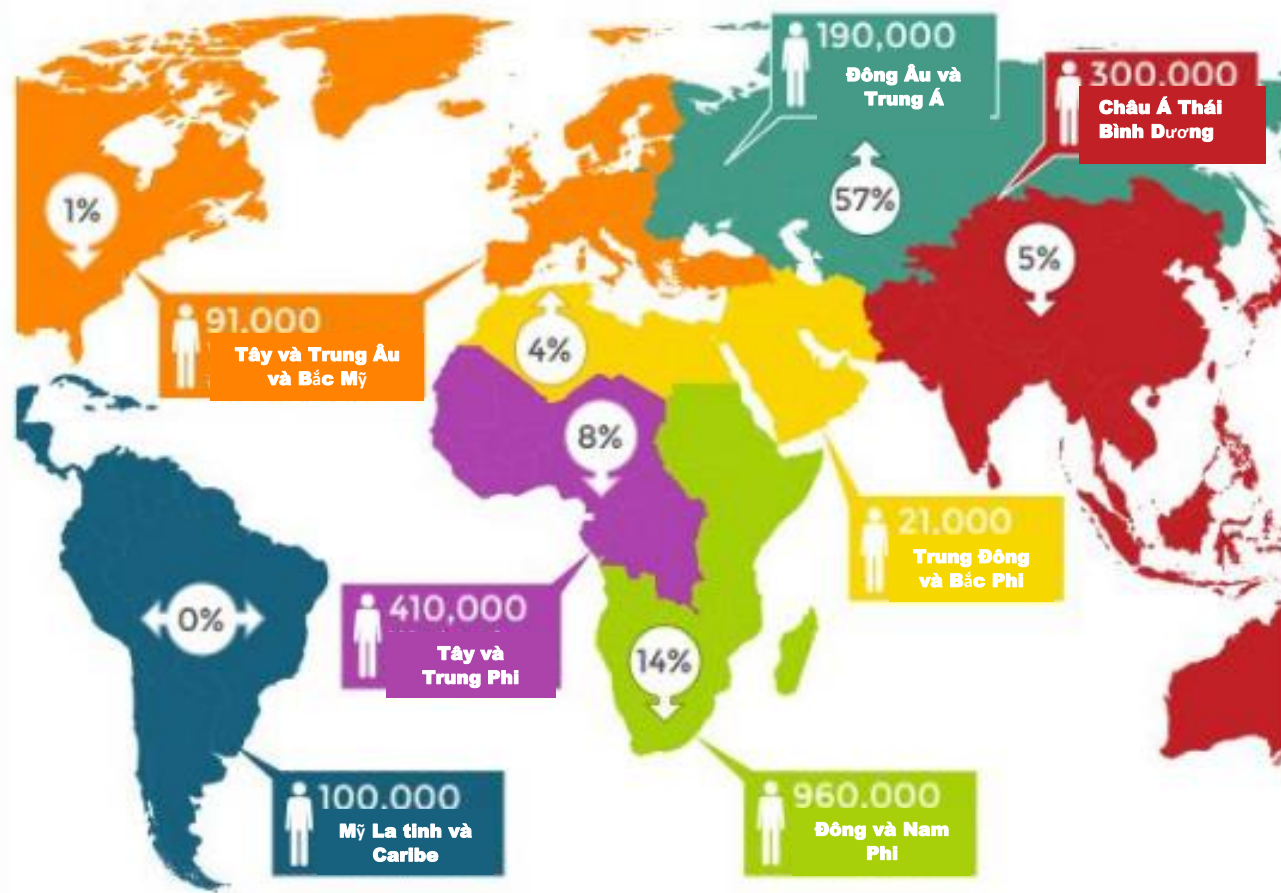
Dàn ý

- Tổng quan về Lĩnh vực Phòng chống HIV
- Tổng quan về Chương trình Khoa học của HPTN
- Đưa các ưu tiên nghiên cứu vào nghiên cứu khảo sát
- Bảng Ý tưởng nghiên cứu của HPTN

Giảm số ca nhiễm mới



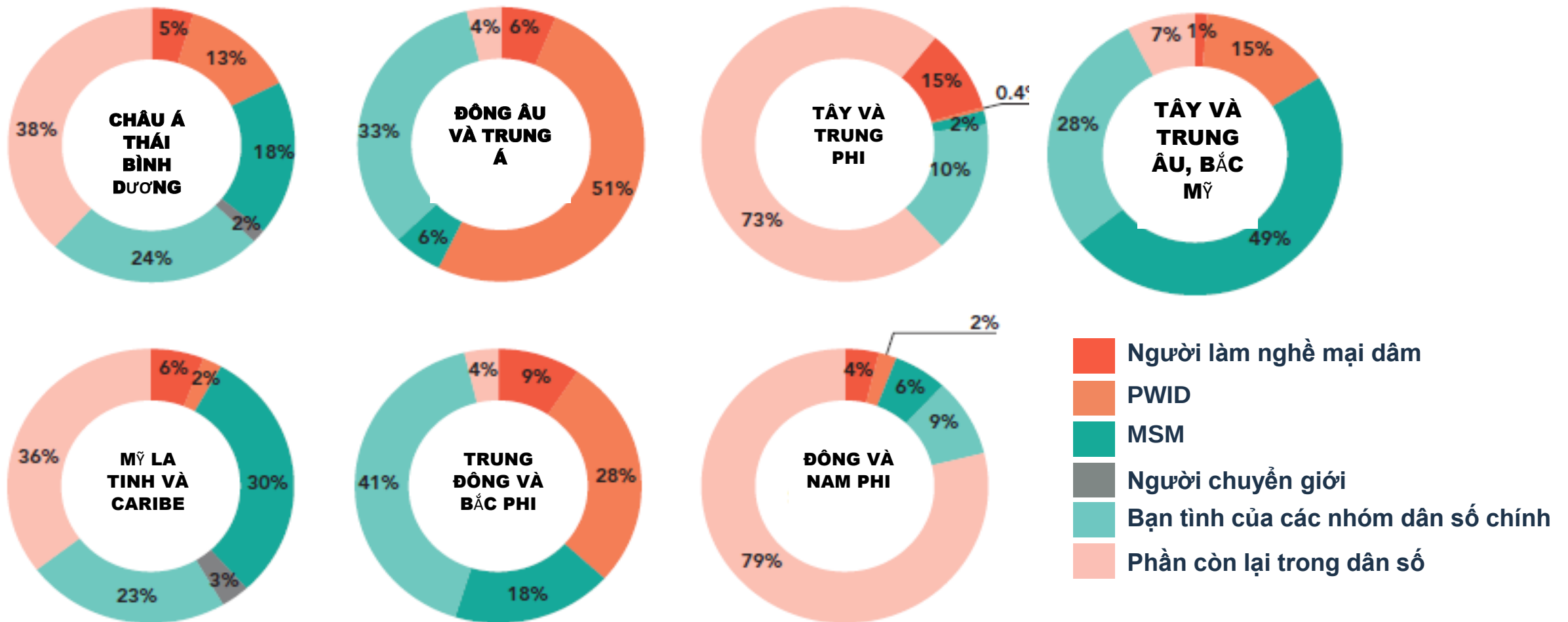
Các Điểm nóng Địa lý



> 40.000 ca nhiễm mới mỗi tuần

36,7 triệu
người sống chung với HIV
(UNAIDS 2016)

Ưu tiên và các nhóm dân số chính



Phương pháp và Công cụ Phòng chống HIV

Giảm Nguy cơ lây truyền

- Biện pháp bảo vệ rào chắn
- Sàng lọc máu và các sản phẩm máu
- Giảm thiểu tác hại đối với PWID
- Liệu pháp Kháng Retrovirus
 - PMTCT
 - Truyền bệnh ngang
- Điều trị STI

Giảm Nguy cơ Nhiễm bệnh

- Biện pháp bảo vệ rào chắn
- Tụ nguyện cắt bao quy đầu (VMMC)
- Biện pháp dự phòng trước phơi nhiễm (PrEP)
- Biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm
- Vắc-xin
- Điều trị STI

Thay đổi Hành vi

- Khuyến khích sử dụng bao cao su và xét nghiệm HIV
- Các biện pháp can thiệp cá nhân
- Các biện pháp can thiệp dựa trên cộng đồng
- Các biện pháp can thiệp theo cơ

Các Sản phẩm Phòng ngừa Y sinh



Hiệu quả đã
Chứng minh

VMC
TasP
PrEP Đường
uống

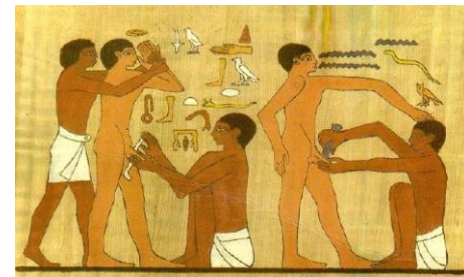
Đang đề
trình xin
Phê duyệt

Vòng tránh
thai đặt ở
âm đạo

Đang Nghiên
cứu

Vắc-xin
PrEP Dạng tiêm
AMP
Cấy ghép

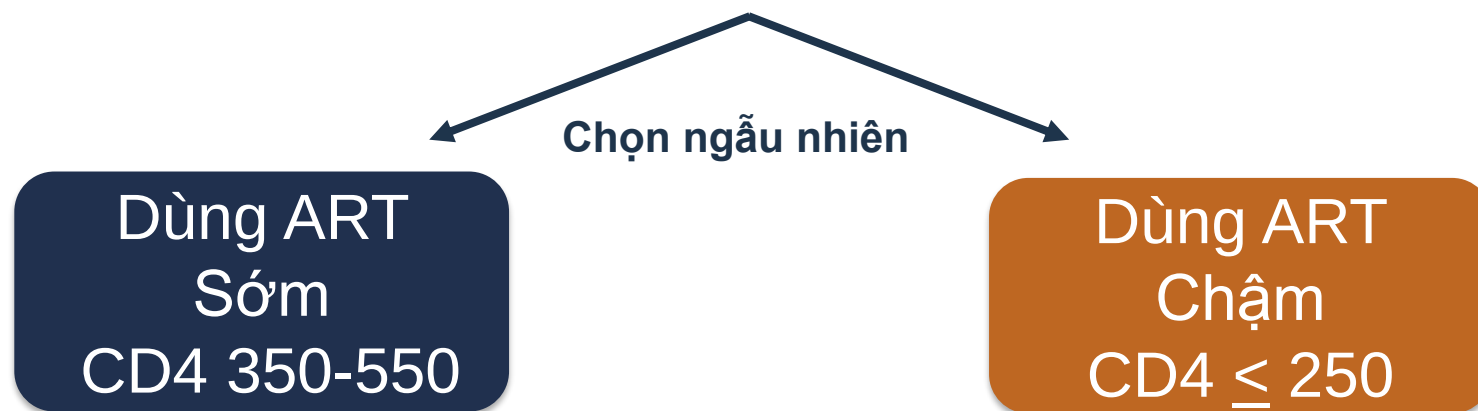
Có thể sử dụng phương pháp tự nguyện cắt bao quy đầu để phòng chống nhiễm HIV không?



- **Thiết kế:** RCT đánh giá liệu cắt bao quy đầu có thể phòng chống nhiễm HIV ở nam không
- **Các Nghiên cứu:**
 - ANRS 1265 (Nam Phi): Nam 18-24 tuổi (n= 3.274)
 - Rakai, Uganda: 15-49 tuổi (n=4.996)
 - Kisumu, Kenya: 18-24 tuổi (n=2.784)
- **Kết quả:** Nam giới đã cắt bao quy đầu có tỷ lệ nhiễm HIV thấp hơn **51-60%** so với nam giới trong nhóm không cắt bao quy đầu.

HPTN 052 – Sử dụng phương pháp ART để Phòng ngừa ở các Cặp đôi Bất xứng Huyết thanh

Các cặp đôi ổn định, khỏe mạnh, bất xứng huyết thanh, có quan hệ tình dục
Số lượng CD4: 350 đến 550 tế bào/mm³



Tiêu chí đánh giá chính về lây truyền
Nhiễm bệnh từ bạn tình có vi-rút

Tiêu chí đánh giá lâm sàng chính
Các biến cố lâm sàng giai đoạn 4 theo WHO, lap phổi, nhiễm vi khuẩn nặng và/hoặc tử vong

HPTN 052: Điều trị để Phòng ngừa



1.763 cặp đôi bất xứng huyết thanh (97% người dị tính)

- Bạn tình nhiễm HIV: 890 nam, 873 nữ

+ 39 lây truyền HIV

28 trường hợp nhiễm
HIV từ bạn tình

Dùng ART ngay lập
tức:
1 ca truyền nhiễm

Dùng ART chậm:
27 ca truyền
nhiễm



Tỷ lệ bảo vệ 96%

ARV có thể được sử dụng dự phòng để ngăn ngừa nhiễm HIV không?



- Thiết kế: RCT được tiến hành ở quần thể âm tính với HIV đánh giá thuốc dự phòng trước phơi nhiễm đường uống

	% mẫu máu phát hiện có tenofovir	Hiệu quả bảo vệ khỏi HIV trong so sánh ngẫu nhiên
iPrEx	51%	44%
PrEP cho bạn tình Nhánh FTC/TDF	81%	75%

Hiệu quả tương quan với mức độ tuân thủ

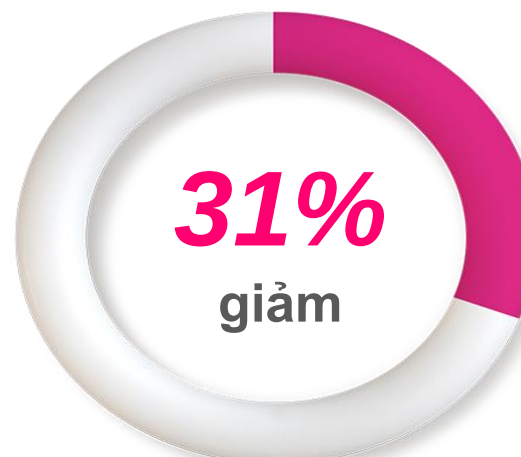
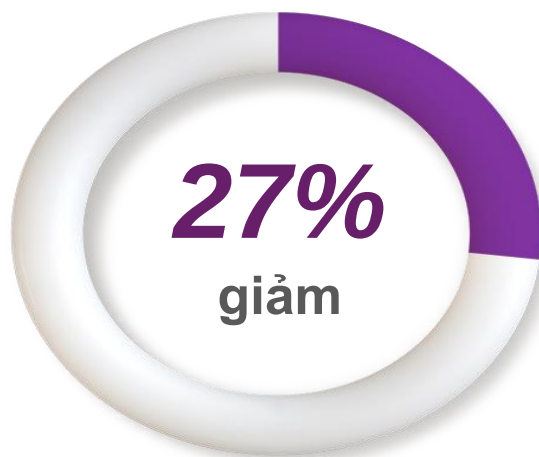
Donnell và cộng sự CROI 2012
Grant và cộng sự N Engl J Med 2010

Có thể sử dụng vòng âm đạo để đưa thuốc PrEP bôi trên da cho phụ nữ không?

- Vòng âm đạo (VR) có chứa dapivirine (DPV) đang được đánh giá dưới dạng biện pháp dự phòng trước phơi nhiễm (PrEP) để phòng ngừa nhiễm HIV cho phụ nữ



ASPIRE



Biện pháp Can thiệp về Hành vi để Phòng ngừa Nhiễm HIV



- Giảm các hành vi có nguy cơ
- Tăng các hành vi bảo vệ
- Tăng sử dụng và tuân thủ đối với các sản phẩm y sinh

Giảm thiểu Tác hại

- Chương trình Trao đổi Kim tiêm và Ống tiêm
 - Liệu pháp Hỗ trợ Y tế
- ## **Tư vấn**

Biện pháp can thiệp về kinh tế xã hội

HPTN 068: Ảnh hưởng của Chuyển giao Tiền mặt Trong Phòng chống HIV ở Phụ nữ Trẻ tại Nam Phi

Tuyển chọn	2.537  13-20 tuổi
Biện pháp can thiệp	Biện pháp kiểm soát
1.263	1.274
Chuyển giao tiền mặt với điều kiện phải đến trường	Không có tiền mặt



IAS 2015
vancouver, canada



Kết quả chính: Tỷ lệ Nhiễm HIV Sơ kỳ

HPTN 068: Các Phát hiện Chính

Kết quả về Tỷ lệ nhiễm bệnh

- **Tỷ lệ Nhiễm HIV Tổng thể 1,8%**
 - Trong số những người 16 tuổi: 1%
 - >20 tuổi: 5%
- **Không có chênh lệch trong tỷ lệ nhiễm HIV**
- **Không có chênh lệch trong tỷ lệ nhiễm HSV-2**

Kết quả Đi học

- **Số học sinh đi học ở trường trung học trong cả hai nhánh nghiên cứu đều cao**
 - Nguy cơ nhiễm HIV ở học sinh bỏ học cao gấp ba lần ở học sinh vẫn đi học
- **Ghi danh và đi học là biện pháp bảo vệ tránh nhiễm HIV cho dù ở nhánh nghiên cứu nào**

Tối ưu hóa Hiệu quả Can thiệp

Biện pháp Can thiệp về Hành vi



NSP



OST

Bao cao su



Tư vấn



Biện pháp Can thiệp về Y sinh



TasP



PrEP



VMMC

Chiến lược Kết hợp & Tích hợp



Tổng quan về Chương trình Khoa học của HPTN

- Chương trình Chiến lược Tích hợp
 - TasP (HPTN 071, HPTN 074, HPTN 078)
- Chương trình PrEP
 - Tối ưu hóa PrEP đường uống (HPTN 073, HPTN 082)
 - PrEP mới (HPTN 083, HPTN 084, HPTN 086, AMP, các I bNAb giai đoạn I khác)
- Tính khả thi trong Tuyển chọn
 - HPTN 075

HPTN 071 - PopART

- RCT dựa trên cộng đồng, đánh giá tác động của gói phòng chống HIV kết hợp đối với tỷ lệ nhiễm HIV
- Tổng cộng ước tính 1 triệu đối tượng đã tham gia xét nghiệm ĐIỀU TRỊ để PHÒNG NGỪA ở cấp độ Cộng đồng

Nhánh A/B	Nhánh C
Can thiệp PopART toàn diện ART không phụ thuộc vào số lượng CD4 hay giai đoạn lâm sàng	Chăm sóc chuẩn ở cấp độ cung cấp dịch vụ hiện tại, bao gồm ART không phụ thuộc vào số lượng CD4 hay giai đoạn lâm sàng

Kết quả chính: Tỷ lệ nhiễm HIV được đo lường trong đoàn hệ quản thể (PC)

- 2.500 người trưởng thành được chọn từ mỗi nhóm cộng đồng (khoảng 52.000)
- Theo dõi tại các thời điểm 12, 24 và 36 tháng

HPTN 071 Can thiệp PopART

- Thành phần của Nhánh Can thiệp do Bác sĩ Chăm sóc HIV trong Cộng đồng (Community HIV Care Provider, CHiP) thực hiện:
 - Cung cấp dịch vụ tư vấn và xét nghiệm HIV hàng năm qua một chiến dịch đến tận nhà
 - Kết nối những người nhiễm HIV với dịch vụ chăm sóc tại trung tâm y tế địa phương
 - Cung cấp ART cho tất cả những ai nhiễm HIV, không phụ thuộc vào số lượng CD4+ hoặc giai đoạn lâm sàng
 - Khuyến khích tự nguyện cắt bao quy đầu (VMMC) ở nam giới có kết quả xét nghiệm HIV âm tính
 - Quảng bá các dịch vụ phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con (PMTCT) cho phụ nữ mang thai nhiễm HIV
 - Giới thiệu sang điều trị bệnh lây nhiễm qua đường tình dục
 - Cung cấp bao cao su trong cộng đồng
 - Sàng lọc và giới thiệu điều trị bệnh lao (TB)

HPTN 074: Có thể sử dụng TasP để phòng ngừa nhiễm HIV ở PWID không?

Một nghiên cứu so sánh biện pháp can thiệp tích hợp bao gồm ART hỗ trợ cho chăm sóc chuẩn đối với PWID

Kết quả:

- 502 đối tượng và 806 bạn tình được tuyển chọn với tỷ lệ ở lại nghiên cứu cao
- Các đối tượng trong nhánh can thiệp có kết quả tốt hơn:
 - Tỷ lệ sử dụng ART, ức chế vi-rút, sử dụng MAT *cao hơn*
 - Tỷ lệ tử vong *thấp hơn*
- Bạn tình của các đối tượng tham gia trong nhánh can thiệp có tỷ lệ tử vong thấp hơn.
- Mọi trường hợp nhiễm HIV xảy ra với các bạn tình đều ở nhánh SOC:.

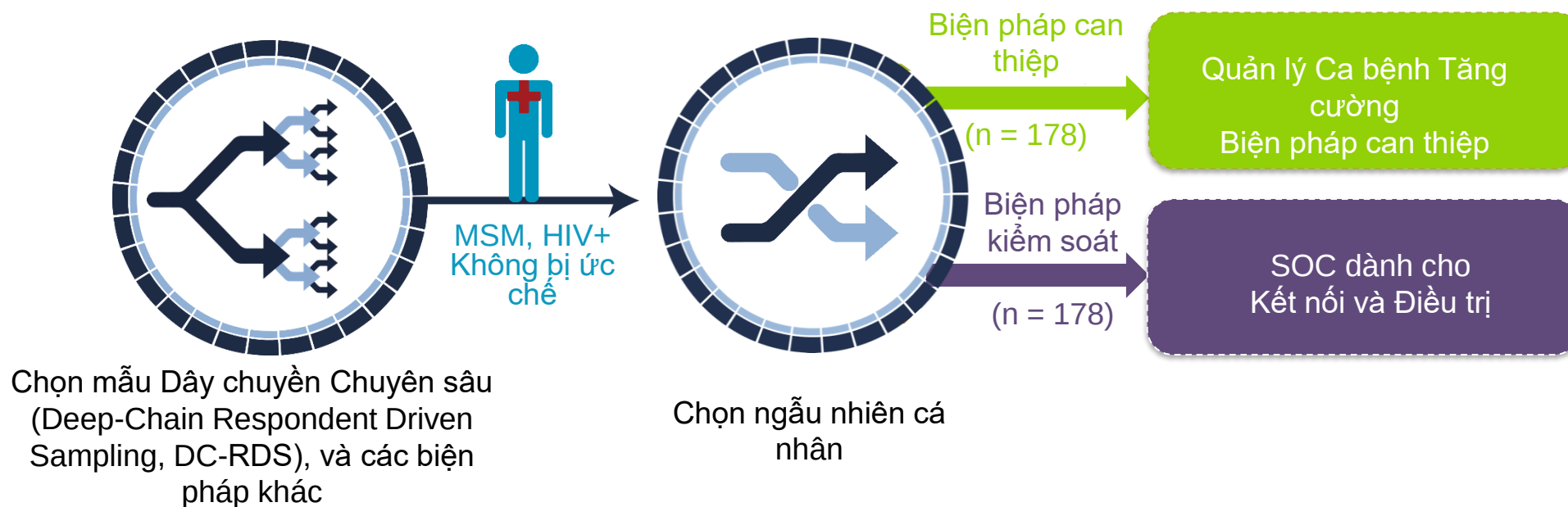


Biện pháp can thiệp	Chăm sóc chuẩn
125 HIV +	375 HIV +
188 Bạn tình HIV -	563 Bạn tình HIV -
15 Tháng Tuyển chọn 12 Tháng Theo dõi	

HPTN 078: Chiến lược tích hợp sử dụng TasP có thể được áp dụng để giúp MSM nhiễm HIV đạt được và duy trì ức chế vi-rút?

Tăng cường Tuyển chọn, Kết nối với Dịch vụ Chăm sóc và Điều trị cho Nam đồng tính (MSM) Nhiễm HIV ở Hoa Kỳ

Thiết kế Nghiên cứu



HPTN 073: Chúng ta có thể tối ưu hóa PrEP đường uống cho MSM da đen không?

- **Nghiên cứu được thiết kế để trả lời:**
 - Tính khả thi trong việc tuyển chọn và giữ chân đoàn hệ gồm các MSM Da đen âm tính với HIV là như thế nào?
 - Tính khả thi, khả năng chấp nhận và hiệu quả của biện pháp can thiệp Điều phối Chăm sóc Lâm sàng Phối hợp (Coordinated Clinical Care Coordination, C4) nhằm tăng cường mức sử dụng và tuân thủ PrEP đường uống hàng ngày là như thế nào?
- **Các Phát hiện**
 - Có khả năng tuyển chọn và giữ chân MSM Da đen tại Hoa Kỳ
 - Triển khai C4 là khả thi và có thể chấp nhận
 - C4 đi kèm với mức sử dụng và tuân thủ PrEP đường uống
 - Thu hút sự tham gia của Hội kín Những người da đen HPTN có ưu điểm trong thiết kế và triển khai nghiên cứu

HPTN 082: Chúng ta có thể tối ưu hóa PrEP đường uống cho phụ nữ trẻ không?

HPTN 082: Đánh giá PrEP đường uống hàng ngày dưới dạng chiến lược phòng ngừa chính dành cho phụ nữ trẻ châu Phi



Quần thể Nghiên cứu

Phụ nữ không nhiễm bệnh
Độ tuổi 16-25

Johannesburg & Cape Town
Nam Phi
Harare, Zimbabwe

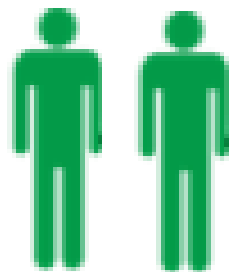
Mục tiêu Tuyển chọn

- **400 phụ nữ chấp nhận dùng PrEP khi tuyển chọn**
- **≤ 200 phụ nữ từ chối dùng PrEP khi tuyển chọn**

Các Mục tiêu Chính:

Đánh giá tỷ lệ và đặc điểm các phụ nữ chấp nhận so với từ chối dùng PrEP
Đánh giá mức độ tuân thủ dùng thuốc PrEP thông qua nồng độ thuốc ở phụ nữ trẻ

HPTN 075: Có thể tuyển chọn MSM Châu Phi vào nghiên cứu phòng ngừa không?



**Tính khả
thi &
Khả năng
chấp nhận**

Kết quả Sơ bộ:

- Tuyển chọn và giữ chân MSM từ khu vực châu Phi cận Sahara là điều khả thi
- Với sự chuẩn bị đầy đủ, có thể triển khai các nghiên cứu như vậy để giảm thiểu tác hại cho xã hội
- Triển khai nghiên cứu với nhóm dân số này cho phép nhận được sự chấp nhận từ nhân viên y tế và CAB.

Các Thuốc Tác dụng Dài hạn để Phòng ngừa HIV

**Các thuốc ARV dạng
tiêm tác dụng dài hạn**



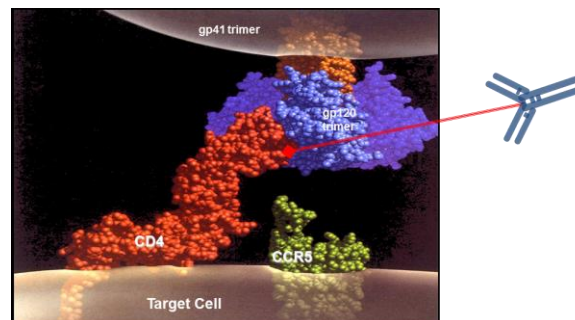
Cabotegravir:

HPTN 083

HPTN 084

HPTN 086

**Kháng thể vô hiệu hóa
diện rộng**



VRC01:

HVTN 703/HPTN 081

HVTN 704/HPTN 085

Các BNAbs khác

HVTN 127/HPTN 087

HVTN 129/HPTN 088

HVTN 130/HPTN 089

Cấy ghép



SLAP

HPTN ???

Các Nhóm dân số Ưu tiên Bổ sung

- Tiếp tục làm việc với MSM, những người dùng chất gây nghiện, và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (**HPTN 075, HPTN 078, AMP, HPTN 074, HPTN 083, HPTN 084**)
- Đặt ra hạn mức tuyển chọn theo đề cương hoặc theo quốc gia đối với các nhóm dân số được coi là dễ bị tổn thương nhất (**HPTN 083**)
- Nam giới quan hệ tình dục khác giới ở châu Phi (**HPTN 071**)
- Nghiên cứu tập trung vào và bao gồm những người chuyển giới (bao gồm nam giới chuyển giới) (**HPTN 083, AMP**)

Gói Phòng ngừa HIV

- Bao gồm thảo luận về ức chế vi-rút cho tất cả các đối tượng tham gia (không phụ thuộc vào trạng thái huyết thanh) được tuyển chọn vào nghiên cứu do HPTN tiến hành
 - **HPTN 052, TasP (071, 074, 078)**
- Xây dựng khả năng tiếp cận PrEP như là một phần trong gói phòng ngừa HIV cho nghiên cứu do HPTN tiến hành

Nghiên cứu Hành vi

- Bao gồm các thành phần hành vi mạnh mẽ với nghiên cứu y sinh
 - Trong tất cả nghiên cứu, các biện pháp can thiệp về hành vi mới/bổ sung nào chưa được đưa vào
- Sử dụng kết quả nghiên cứu để phát triển các dự án giới thiệu (ví dụ HPTN 073)
- Nghiên cứu tập trung vào quan hệ tình dục có dùng hóa chất và chia sẻ máu (blue-toothing)

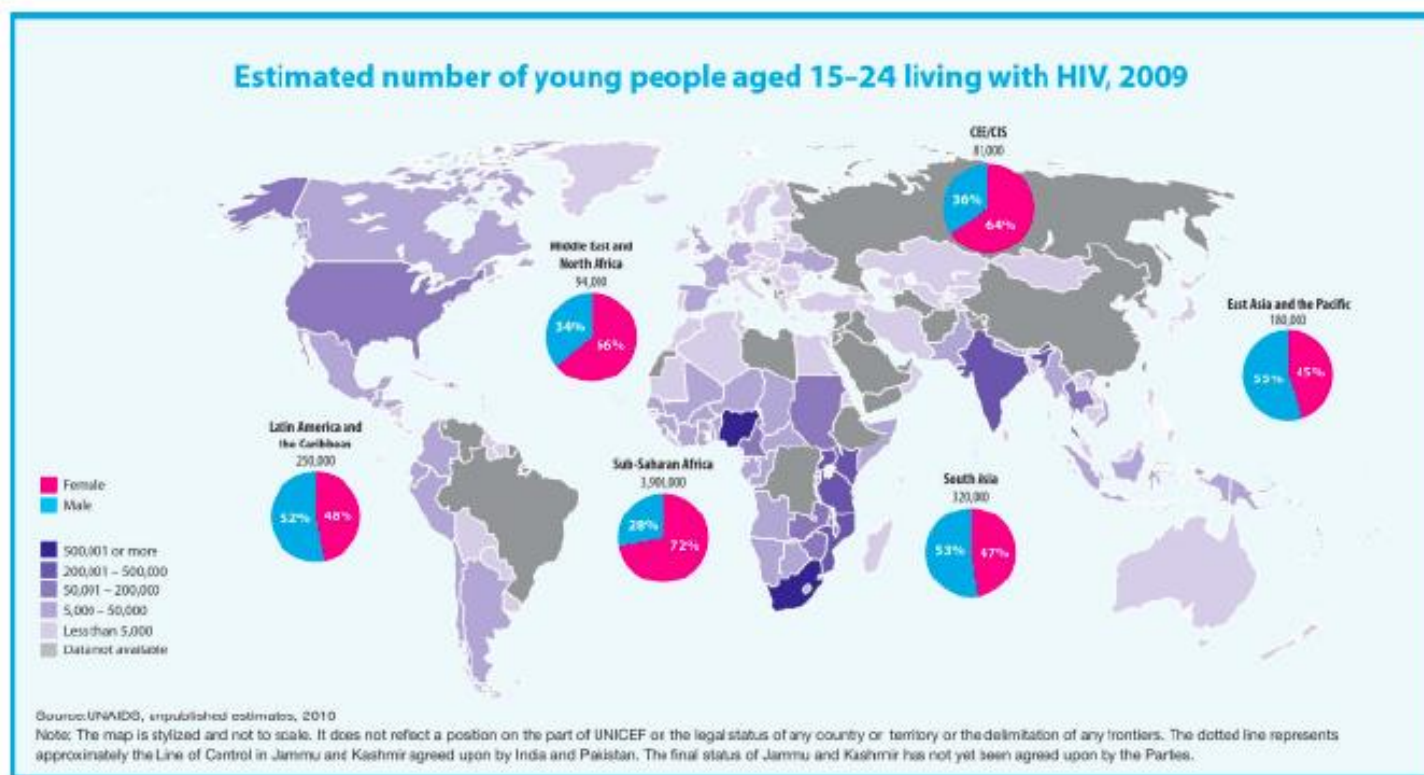
Có thắc mắc?

Đưa các ưu tiên dịch tễ vào nghiên cứu khảo sát

- Ví dụ:
 - Phụ nữ trẻ và Trẻ vị thành niên ở châu Phi cận Sahara

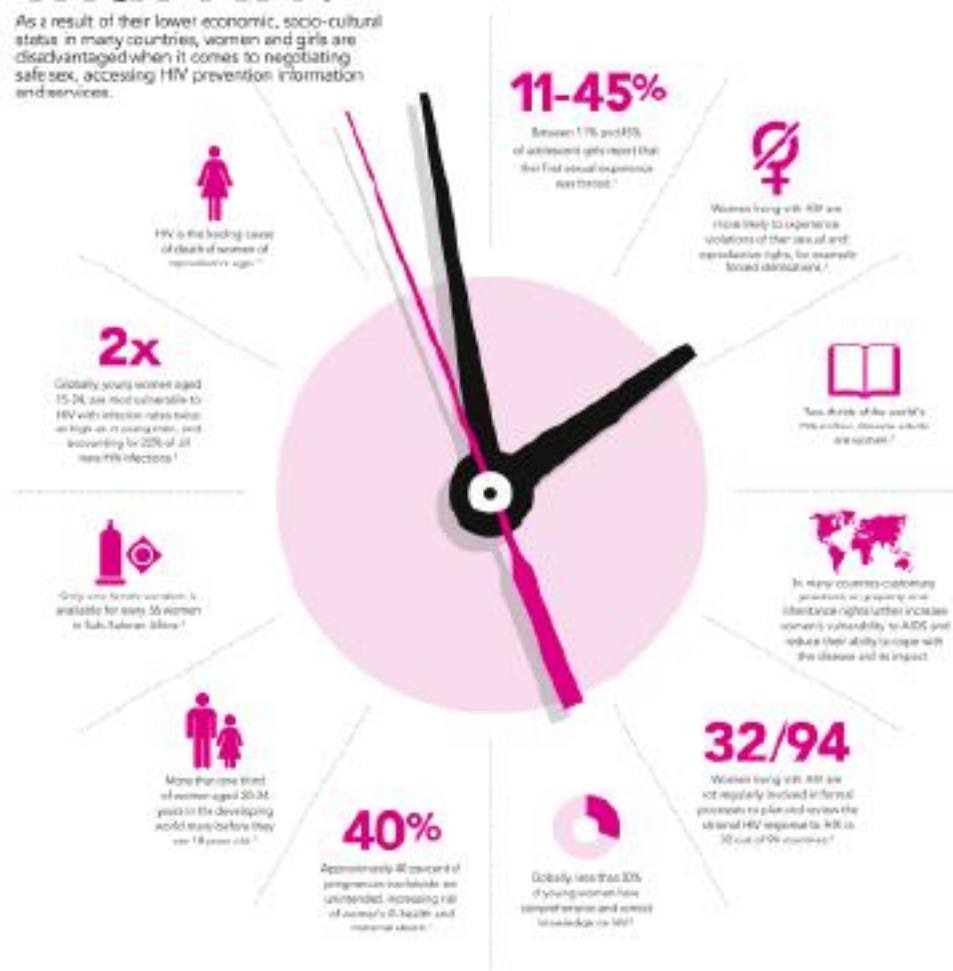
3,9 triệu thanh thiếu niên ở SSA trong độ tuổi 15-24 đang sống chung với HIV

Ba phần tư số này là các phụ nữ trẻ



Every minute, a young woman is newly infected with HIV.

As a result of their lower economic, socio-cultural status in many countries, women and girls are disadvantaged when it comes to negotiating safe sex, accessing HIV prevention information and services.



PrEP trong khuôn khổ kết hợp cho phụ nữ trẻ ở SSA

- Làm thế nào bạn tạo ra nhu cầu?
 - Động lực và đặc điểm của các phụ nữ trẻ chấp nhận PrEP
- Làm thế nào để hỗ trợ việc sử dụng có hiệu quả?
 - Có những biện pháp hỗ trợ để nâng cao mức tuân thủ nào dành cho phụ nữ trẻ?
 - Tư vấn, SMS, câu lạc bộ
 - Mức độ phản hồi thuốc
 - Nhắm mục tiêu/tăng cường cho những ai cần hỗ trợ thêm?

Chuyển các ưu tiên dịch tễ vào nghiên cứu khảo sát

HPTN 082: Thiết kế

HPTN 082: Đánh giá PrEP đường uống hàng ngày dưới dạng chiến lược phòng ngừa chính dành cho phụ nữ trẻ châu Phi



Study Population

Phụ nữ không nhiễm bệnh
Độ tuổi 16-25

Johannesburg & Cape Town
Nam Phi
Harare, Zimbabwe

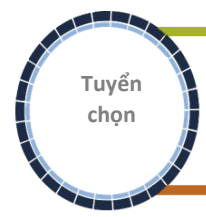
Mục tiêu Tuyển chọn

- 400 phụ nữ chấp nhận dùng PrEP khi tuyển chọn
- ≤ 200 phụ nữ từ chối dùng PrEP khi tuyển chọn

Các Mục tiêu Chính:

Đánh giá tỷ lệ và đặc điểm các phụ nữ chấp nhận so với từ chối dùng PrEP
Đánh giá mức độ tuân thủ dùng thuốc PrEP thông qua nồng độ thuốc ở phụ nữ trẻ

HPTN Q82
HERS



Chấp nhận

Từ chối

Chọn ngẫu nhiên
Người chấp nhận PrEP 1:1

SOC và đề nghị cấp PrEP
(≤ phụ nữ)

PrEP = Uống FTC/TDF hàng ngày

Cung cấp PrEP, hỗ trợ tuân thủ tăng cường, SOC (~200 phụ nữ)

Cung cấp PrEP, hỗ trợ tuân thủ tiêu chuẩn, SOC (~200 phụ nữ)

Phỏng vấn chuyên sâu về quyết định sử dụng PrEP, tuân thủ dùng thuốc PrEP, và mức độ chấp nhận ở các phụ nữ.
(Tổng cộng ~75 người, bao gồm những người chấp nhận và từ chối)

Hỗ trợ tuân thủ tiêu chuẩn

- Tư vấn CBT
- Tin nhắn SMS
- Câu lạc bộ tuân thủ

Hỗ trợ tuân thủ tăng cường

- Tư vấn CBT
- Tin nhắn SMS
- Câu lạc bộ tuân thủ
- Tư vấn phản hồi về nồng độ thuốc

Tổng quan về Lĩnh vực Phòng chống HIV

- Chúng ta nên tập trung nguồn lực vào đâu?
 - Các Điểm nóng Địa lý
 - Ưu tiên và các nhóm dân số chính
- Có sẵn các công cụ nào?
 - Biện pháp Can thiệp về Y sinh
 - Biện pháp Can thiệp về Hành vi
 - Chiến lược Kết hợp/Tích hợp

Tóm tắt Mục đích và Lý do

- Phần này cần bao gồm nội dung giới thiệu và tư liệu tổng quan để xây dựng bối cảnh cho nghiên cứu đề xuất.
- Xác định (các) mục tiêu chính, lý do, bối cảnh liên quan, thiết kế tổng thể của các Thử nghiệm Giai đoạn I/II
- Mô tả quy trình chuyên môn để đánh giá hiệu quả
- Chỉ ra tính liên quan với các mục tiêu toàn cầu dài hạn của HPTN

Thiết kế Nghiên cứu

- Nêu rõ loại nghiên cứu được đề xuất, ví dụ, đó là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên Giai đoạn I, IIA, IIB hay III, nghiên cứu quan sát, nghiên cứu bệnh chứng lồng ghép với nghiên cứu thuần tập, v.v.

Mô tả về Biện pháp can thiệp

- Mô tả biện pháp can thiệp (ví dụ, thuốc/phác đồ điều trị, chương trình tư vấn), nêu rõ các nhánh nghiên cứu, bao gồm nhánh đối chứng nếu áp dụng

Tiêu chí đánh giá

- Nêu rõ các tiêu chí đánh giá chính như tỷ lệ bảo vệ huyết thanh, độc tính giới hạn liều, các kết quả hành vi cụ thể (có thể là tiêu chí đánh giá chính hoặc phụ).

Quản thẻ Nghiên cứu

- Nêu rõ kích cỡ mẫu, các tiêu chí thu nhận và loại trừ chính, (các) nguồn tuyển chọn, tính phù hợp của quản thẻ nghiên cứu đề xuất cho ý tưởng đề xuất, và các đặc điểm nổi bật khác

CÁC CÂN NHẮC LIÊN QUAN TỚI SẢN PHẨM:

- IND có cần thiết không?
- Sản phẩm và giả dược có sẵn số lượng đủ để tiến hành nghiên cứu đề xuất không?
- Ai sẽ cung cấp?
- Có kế hoạch sản xuất đủ số lượng cho bất kỳ nghiên cứu tiếp theo đề xuất không?

Khung thời gian

- Nêu rõ thời gian nghiên cứu và theo dõi dự kiến, và bất kỳ phương án dự phòng nào cho việc phát triển/triển khai (ví dụ, lựa chọn/liều lượng sản phẩm cuối cùng phải chờ kết quả từ nghiên cứu đang diễn ra)

HPTN 082

- Tóm tắt bối cảnh - tỷ lệ nhiễm HIV hàng năm cao 5-6%
- Lý do – liệu cho dùng PrEP với các biện pháp can thiệp hỗ trợ có cải thiện mức độ tuân thủ không và PrEP có hiệu quả không
- Quần thể mục tiêu - Phụ nữ không nhiễm HIV có nguy cơ từ 16-25 tuổi
- Thiết kế nghiên cứu – cung cấp PrEP nhận mở, tư vấn, tin nhắn SMS, câu lạc bộ tuân thủ, phản hồi về nồng độ thuốc (theo chọn ngẫu nhiên)
- Các kết quả chính – Mức độ sử dụng PrEP và tuân thủ
- Đánh giá nghiên cứu – dữ liệu về hành vi, mức độ sử dụng, nồng độ thuốc ARV
- Cỡ mẫu ước tính – 400 người chấp nhận dùng PrEP khi ghi danh, lên tới 200 người từ chối dùng PrEP khi ghi danh
- Tác động tiềm tàng lên quần thể mục tiêu – sẽ xác định các yếu tố chính để tối đa hóa mức độ sử dụng và tuân thủ dùng thuốc PrEP đường uống

Chuyển đổi Khoa học từ Ý tưởng nghiên cứu sang Đề cương

Các Ủy ban Khoa học
Kế hoạch Ý tưởng
nghiên cứu

Ý tưởng nghiên cứu
không được phê duyệt

HPTN EC
Đánh giá và Chấm điểm

Ý tưởng nghiên cứu
được phê duyệt

Nhóm Đề cương Phát
triển Đề cương

HPTN SRC
Đánh giá và Phê duyệt

- Đánh giá và phê duyệt của DAIDS PSRC
- Đánh giá và phê duyệt quản lý của DAIDS PSRC
- Cán bộ y khoa hoặc chương trình của DAIDS đánh giá và phê duyệt
- Giám đốc DAIDS RAB ký duyệt vào phiên bản cuối cùng 1.0

Chuyển phiên bản đề cương cuối cùng tới các điểm
nghiên cứu để chuẩn bị phiếu chấp thuận của riêng điểm
nghiên cứu và nộp cho IRB/EC

ACKNOWLEDGEMENTS

Mạng lưới Thử nghiệm Phòng chống HIV được tài trợ bởi Viện Dịch ứng và Bệnh dịch Quốc gia (UM1AI068619, UM1AI068613, UM1AI068617), đồng tài trợ bởi Viện Sức khỏe Tâm thần Quốc gia và Viện Quốc gia về Lạm dụng Thuốc, tất cả đều là thành viên của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ.

