ANTIRETROVIRAL-BASED HIV PREVENTION TRIALS: IPREX ; CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

PrEP implementation workshop/Thailand
PrEP Initiative / Iniciativa PrEx

Sponsored by
NIH/NIAID/DAIDS

with co-funding by the
Bill & Melinda Gates Foundation

and drug donated by
Gilead Sciences
Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men (IPrEx)

โครงการวิจัย: การให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในเพศชาย (โครงการพิมาน)
ได้รับทุนสนับสนุนจาก..

- สถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institute of Health หรือ NIH) ประเทศสหรัฐอเมริกา
- มูลนิธิบิลกับเมลินดา เกตส์ (Bill & Melinda Gates Foundation)
สถาบันวิจัย 11 แห่ง จาก 6 ประเทศ

- ACSA, Impacta, Immensa, Peru (3)
- FIOCRUZ, Praca Onze, USP, Brazil (3)
- Eqidad, Ecuador (1)
- San Francisco and Boston, USA (2)
- RIHES, Chiang Mai, Thailand (1)
- DTHF, South Africa (1)
The iPrEx Study: Safety, Efficacy, Behavior, and Biology
Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

Robert M. Grant, M.D., M.P.H., Javier R. Lama, M.D., M.P.H.,
Peter L. Anderson, Pharm.D., Vanessa McMahan, B.S., Albert Y. Liu, M.D., M.P.H.,
Lorena Vargas, Pedro Goicochea, M.Sc., Martín Casapia, M.D., M.P.H.,
Juan Vicente Guanira-Carranza, M.D., M.P.H., Maria E. Ramirez-Cardich, M.D.,
Orlando Montoya-Herrera, M.Sc., Telmo Fernández, M.D.,
Valdilea G. Veloso, M.D., Ph.D., Susan P. Buchbinder, M.D.,
Suwat Chariyalertsak, M.D., Dr.P.H., Mauro Schechter, M.D., Ph.D.,
Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth H. Mayer, M.D.,
Esper Georges Kallás, M.D., Ph.D., K. Rivet Amico, Ph.D., Kathleen Mulligan, Ph.D.,
Lane R. Bushman, B.Chem., Robert J. Hance, A.A., Carmela Ganoza, M.D.,
Patricia Defechereux, Ph.D., Brian Postle, B.S., Furong Wang, M.D.,
J. Jeff McConnell, M.A., Jia-Hua Zheng, Ph.D., Jeanny Lee, B.S.,
James F. Rooney, M.D., Howard S. Jaffe, M.D., Ana I. Martinez, R.Ph.,
David N. Burns, M.D., M.P.H., and David V. Glidden, Ph.D., for the iPrEx Study Team*

Published online on November 23, 2010
Article and supplement available online
Robert M Grant, MD, MPH (Protocol Chair, PI)
Gladstone Institute of Virology and Immunology
University of California, San Francisco, USA
ผู้วิจัยหลัก (ประเทศไทย)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์
สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ทันตแพทย์สุรศิลป์ วิศรุตวัตน์
สำนักงานสาธารณสุข จังหวัดเชียงใหม่
PIMAN CAB member

CAB Meeting at PIMAN Center
วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา

เพื่อประเมินถึงการติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่ลดลงหลังจากรับประทานยา Truvada ในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี-1

เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรง ระหว่างการรับประทานยา Truvada กับการค้นหาการเลียนแบบวันละครั้ง ในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี-1
วัตถุประสงค์ของภารกิจ

เพื่อประเมินการเกิดอาการก้าวร้าวของไวรัสตับอักเสบในอาสาสมัครที่มี HBsAg+ ในระหว่างและภายหลังการได้รับยา Truvada

เพื่อประเมินผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก การกระจายของไขมันในร่างกาย และไขมันในเลือด ในอาสาสมัครที่ไม่ติดเชื้อ HIV ในระหว่างและภายหลังการได้รับยา Truvada

เพื่อประเมินผลที่เกิดจากการได้รับยา Truvada ก่อนการติดเชื้อ HIV ว่าจะมีผลต่อการดำเนินของโรค โดยศึกษาจากระดับของ plasma RNA ระดับ CD4 การติดต่่อยาต้าน และอาการทางคลินิกอื่น ๆ

เพื่อประเมินทัศนคติและพฤติกรรมเสี่ยงที่สัมพันธ์กับความล้มเหลวหรือความสำเร็จในการป้องกันโดยการกินยาต้านส่วนหน้า
การติดตามผลหลัก ๆ จากการได้รับยาต้าน ได้แก่ :

- การติดเชื้อ HIV รายใหม่ระหว่างการศึกษา
- อาการไม่พึงประสงค์ (ที่สำคัญคือ ไต และ ตับ)
- ผลข้างเคียงโดย metodabolik (กระดูก และ ไขมันในเลือด)
- การกำเริบของอาการไวรัสตับอักเสบ B ในคนที่เป็นพาหะ (HBsAg+)
- พฤติกรรมเสี่ยง และ การเกิดโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
- ความสม่ำเสมอในการกินยา (Adherence)
การติดตามผลหลัก ๆ จากการได้รับยาต้าน (ต่อ)

ถ้าหากมีการติดเชื้อ HIV:
- ดูภาวะการต่อต้านไวรัส
- Viral load / CD4
The iPrEx Study

- อาสาสมัคร MSM ที่มีความเสี่ยงสูง จำนวน 3,000 คน (ตอนเริ่มต้น)
- การสุ่มแบบ 1:1 โดยให้กินยาป้องกันล้างหน้าวันละครั้ง
- FTC/TDF vs Placebo (ยาเลียนแบบ หรือ ยาเปรียบเทียบ)
คุณสมบัติของอาสาสมัคร

- มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- เป็นเพศชาย (โดยกำหนด)
- เป็นชายมีเพศสมพันธ์กับชาย เกย์ สาวประเภทสอง
- มีสุขภาพโดยทั่วไปแข็งแรงดี (เช็คดู :- ไต ตับ เลือด)
- ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี-1 โดยวิธีตรวจภูมิต้านทานปกติ
- มีพฤติกรรมทางเพศที่เสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อเอชไอวี-1
- มีความยินดีและลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
เกณฑ์คัดออก

ตัวรายละเอียดในเอกสารโครงการ เช่น มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง กำลังป่วยเป็น โรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัส กำลังได้รับยา บางชนิดที่มีผลกระทบต่อการศึกษา ติดสุรา/ยาเสพติด เป็นเบาหวาน โรคหัวใจ ฯลฯ
บริการที่อาสาสมัครจะได้รับในการเข้าร่วมโครงการ (โดยย่อ)

- นัดหมาย และตรวจ HIV ทุกเดือน
- อาสาสมัครจะได้รับคำปรึกษาเพื่อ
  - ประเมินพฤติกรรมเสี่ยง
  - คำปรึกษาก่อนและหลังการตรวจเลือด
  - ถุงยางอนามัย และ สารหล่อลื่น ตามต้องการ
- การตรวจวินิจฉัยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และให้การรักษาหากตรวจพบ
- การตรวจเลือดติดความปลอดภัย ไต ตับ ทุกสามเดือน
  (ขอเก็บตัวอย่างเลือดที่เหลือเพื่อการศึกษาในอนาคต)
- การตรวจร่างกายทุกครั้งโดยแพทย์
- การตอบคำถามโดยใช้คอมพิวเตอร์เพื่อประเมินความเสี่ยงและการกินยา
ประโยชน์ที่ได้รับ

- การตรวจเช็คสุขภาพ
- การตรวจ HIV (HBV/HCV)
- การให้คำปรึกษาเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี
- วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบปีในกรณีที่ไม่มีภูมิคุ้มกัน
- ถุงยางอนามัย พร้อมสารหล่อลื่น
- ได้รับการรักษาหากเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์รวมทั้งคู่นอน
ทำไมเลือกทำใน MSM?

- ในช่วงปี 2002 ถึง 2004
  - โครงการวิจัยเกี่ยวกับ PREP ไม่มีการทำในกลุ่ม MSM
- สถานการณ์การติดเชื้อ HIV ในกลุ่ม MSM มีแนวโน้มที่สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว
  - ในประเทศอเมริกา
  - ในหลายประเทศในทวีปเอเชีย รวมถึงประเทศไทย
  - ในหลายประเทศในทวีปแอฟริกา
- สัมฤทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อโดย Prep อาจต้องต่างออกไปในกลุ่มที่มีเพศสัมพันธ์ทางทวาร
  - ความเสี่ยงในการติดเชื้อ HIV ผ่านทางทวารจะสูงกว่าทางช่องคลอด
  - อาจมีความแตกต่างในการรับใช้และการเข้าถึงของยาในบริเวณทวาร
- iPrEx เป็นโครงการวิจัย Prep เพียงหนึ่งเดียวที่ทำใน MSM
ผลการศึกษา
วิเคราะห์ข้อมูล จากเริ่มต้น จนถึง
วันที่ 1 พฤศจิกายน 2553
Fully enrolled as of December 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sites</th>
<th>11</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Participants</td>
<td>2,499</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### iPrEx: Global Prevention Initiative

<table>
<thead>
<tr>
<th>Category</th>
<th>Count</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Enrolled</td>
<td>2,499</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV Test and Counseling Visits</td>
<td>39,613</td>
</tr>
<tr>
<td>Baseline Partners (median, 12 wks)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up Partners (median, 12 wks)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Syphilis Cases Dx and Rx</td>
<td>1,019</td>
</tr>
<tr>
<td>Condoms distributed</td>
<td>585,000</td>
</tr>
<tr>
<td>HBV vaccine doses given</td>
<td>4,533</td>
</tr>
</tbody>
</table>
650,000 Case Report Forms through May 1, 2010

22 stories 217 feet
Participants: 2,499
4,905 Screened

- 842 Eligible, Not Enrolled
  - 1,251 (50%) Randomized to FTC/TDF
    - 25 No Follow Up HIV Test
      - 1,226 (98%) Followed
  - 1,564 (32%) Ineligible
    - 410 HIV Positive
    - 405 Lab Ineligible
    - 247 Low HIV Risk
    - 502 Other Reasons
  - 2,499 Randomized
    - 1,248 (50%) Randomized to Placebo
      - 23 No Follow Up HIV Test
        - 1,225 (98%) Followed

New England Journal of Medicine, online Nov 23, 2010
ความก้าวหน้าของโครงการ iPrEx จนถึงปัจจุบันเฉพาะที่เชียงใหม่

- เริ่มรับอาสาสมัครที่ เชียงใหม่  กุมภาพันธ์ 2552
- หยุดรับอาสาสมัครรายใหม่ 17 ธันวาคม 2552
- จำนวนอาสาสมัครที่คัดกรอง 157 คน
- จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วม 114 คน
- หยุดกินยาในการทดลอง สิงหาคม 2553
- ปัจจุบันยังตามศึกษาผลหลังหยุดยาจนถึง กพ.54
110 in total (100 incident, 10 at baseline)

At least one specimen with undetectable RNA for all incident seroconverters
Among 100 HIV incident cases

- 36 were recorded among the 1,251 participants given Truvada and
- 64 among the 1,248 who had been given a placebo,

Showing that the drug reduced the risk of infection by 43.8 percent
(95% CI; 15.4 – 62.6), p = .005
Efficacy related to drug adherence

- Drug adherence > 50%, HIV risk reduction 50.2% (95%CI 17.9%-69.7%), p = .006
- Drug adherence > 90%, HIV risk reduction 72.8% (95%CI 40.7%-87.5%), p < .0006
Subset of study participants on Drug

- Detectable drug level in blood/cell among active arm pts; TDF/FTC
  - 9% (3 of 34) who became HIV infected
  - 51% (22 of 43) who remained HIV negative
Efficacy related to HIV risk

- Unprotected Receptive Anal Intercourse (URAI) at Baseline; HIV risk reduction 58% (95% CI 32-74), p < .0006
Drug Level And Decreased HIV Risk Ratio

• Case-control study is nested in a larger cohort
  - Matched for time on study and place
  - Conditional logistic regression used

• Strong Correlate of Protection
  – Odds ratio 12.9, P<0.001
  – 92% reduction in HIV risk (95% CI 40-99%)

• If adjusted for URAI
  – 95% reduction in HIV risk (95% CI 70-99%)
Drug safety & drug resistance

- No different between both arms except:
  - Nausea (2% in TDF/FTC vs <1% in placebo, p=0.04)
  - Weight loss >5% (2% in TDF/FTC vs <1% in placebo, p=0.04)

- Drug resistance (FTC) in 3 pts; 1 in placebo, 2 in active drug but all occurred in HIV +ve at baseline
การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเสี่ยงในอาสาสมัคร ระหว่างเข้าร่วมในโครงการ ประมาณ 2-3 ปี
Sexual Partners

![Graph showing the number of partners in previous 12 weeks vs weeks since randomization.]

- Placebo: Mean Partners
- FTC/TDF: Mean Partners
- Placebo: Median Partners
- FTC/TDF: Median Partners

- At 0 weeks, placebo has 7 partners, FTC/TDF has 2 partners.
- Over time, both groups show a decrease in the number of partners with placebo consistently below FTC/TDF.

Number of Partners in Previous 12 Weeks

Weeks Since Randomization

0 12 24 36 48 60 72 84 96
Condom Use with High Risk Sex

![Graph showing condom use over weeks]

- 50% at 0 weeks
- >70% at 108 weeks

Receptive Intercourse Using Condoms (Percent of Partners)

Weeks Since Randomization
Conclusions

Oral FTC/TDF PrEP provided additional protection against the acquisition of HIV infection among MSM receiving a comprehensive package of prevention services.

Detectable drug in blood strongly correlated with the prophylactic effect.
Conclusions: Safety

There was no moderate or severe toxicity. Nausea and unintentional weight loss were more common in the first few weeks of FTC/TDF use, occurring in less than 1 in 10.

FTC resistance occurred when FTC/TDF was started in people who were already HIV infected.

FTC and TDF resistance did not occur among those infected after PrEP started.
Premise

Sexual and pill taking behavior are significant determinants of PrEP effects in practice.

Information about PrEP safety and efficacy could affect behavior.
ความท้าทายในการขยายผลจากการวิจัยด้านการป้องกันไปสู่โครงการด้านสาธารณสุขในสถานการณ์ที่เป็นจริง
อะไรไม่เกี่ยวกับผลการศึกษาของ iPrEx

- PrEP ยังไม่มีการแนะนำให้นำไปใช้ได้
- ท่านยังอาจจะติดเชื้อเอชไอวีได้ แม้จะกินยาป้องกัน PrEP ยังไม่มีการแนะนำให้นำไปใช้ได้
- PrEP ไม่ใช้วัคซีน หรือ ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ต้องมีการกินยาตลอดเวลา
- PrEP ไม่ได้ใช้สำหรับผู้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทุกคนได้ การศึกษาโครงการ iPrEx บอกได้เฉพาะในกลุ่มที่มีเพศสมพันธ์เท่านั้น
ความท้าทายในการนำมาตรการ PrEP ไปใช้ขยายผลจริงในการป้องกันการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ในแต่ละประเทศ

- ความปลอดภัยระยะสั้น-ยาว และ การติดยาต้าน ?
- การมีความเสี่ยงมากขึ้น เพราะเชื่อว่า ยาช่วยได้ ?
- ความสม่ำเสมอในการกินยาต้าน ART PrEP ?
  - จะมีการสร้างแรงจูงใจอย่างไร
  - จะต้องกินไปนานแค่ไหน ตลอดชีวิตหรือ ? หรือหยุดเมื่อหยุดเสี่ยง ?
  - คู่ชา หรือ คู่นอน ต้องกินด้วยไหม หรือกินฝ่ายเดียว ?
- จะประเมินเรื่องการกินยาสม่ำเสมออย่างไร บอกเองหรือตรวจเลือด ?
- จะต้องไปตรวจเลือดบ่อยแค่ไหน/หยุดยาทันทีเมื่อติดเชื้อได้ไหม ?
- ใครจ่าย ใครควรกิน ควรหยุดเมื่อไร => Cost effectiveness?
WORK TOGETHER TO STOP AIDS