Основы исследований в области излечения от ВИЧ

- Учебный план исследований в области излечения от ВИЧ
- Модуль «ВИЧ и основы излечения»







Цели

Опишите:

- Различные способы осмысления излечения от ВИЧ
- Почему так сложно излечиться от ВИЧ
- Обоснование изучения метода излечения
- Исследуемые в настоящее время стратегии излечения





Что означает **излечение от ВИЧ?**





Что означает излечение от ВИЧ?

- Нет необходимости в постоянном приёме препаратов (АРВ терапия)
- Нет симптомов
- Вирус не прогрессирует / не повреждает иммунитет
- Нет риска передачи





Язык «Излечения»

• Стерилизация / Ликвидация:

- ВИЧ полностью удаляется из каждой клетки в организме
- Человек излечен от ВИЧ (свободен от вируса)

Функциональное излечение / Ремиссия:

- ВИЧ исчез из организма НЕ полностью
- Все требования с предыдущего слайда выполнены
- ВИЧ может вернуться





Почему так сложно излечить от ВИЧ?





Почему так сложно излечить от ВИЧ?

- ВИЧ проникает в клетку и интегрируется в её ДНК
- **Большинство** клеток распознаёт инфекцию, и это приводит к их гибели
- Некоторые инфицированные клетки становятся «долгоживущими» или «покоящимися» клетками памяти
- •Коллекция долгоживущих клеток памяти называется **латентным резервуаром**





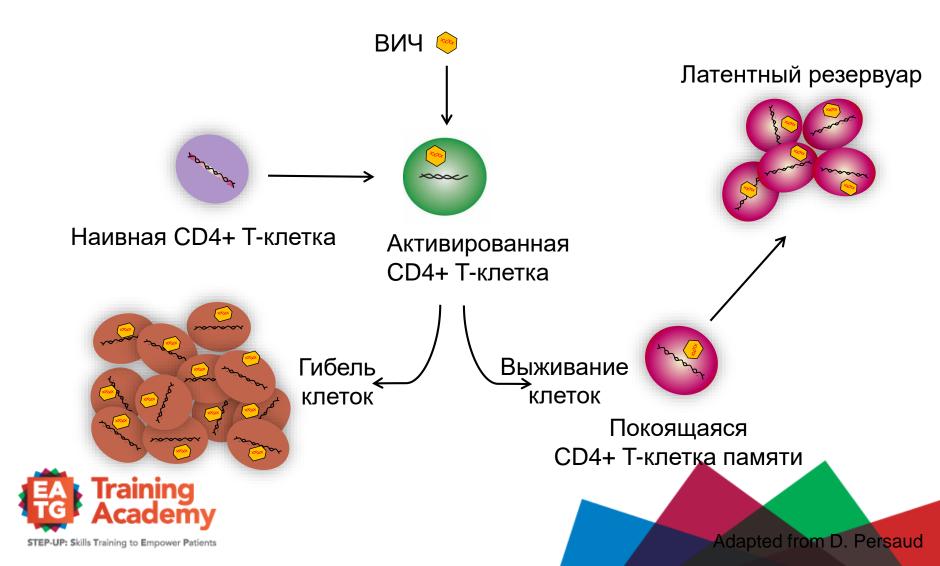
Почему так сложно излечить от ВИЧ?



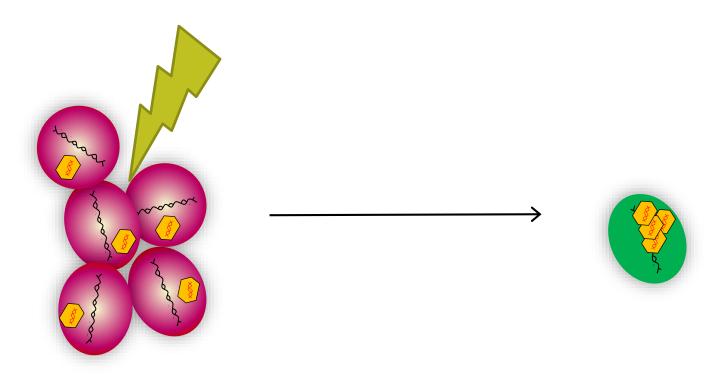




Почему так сложно излечить от ВИЧ: создание латентного резервуара



Почему так сложно излечить от ВИЧ: создание латентного резервуара



Латентный резервуар

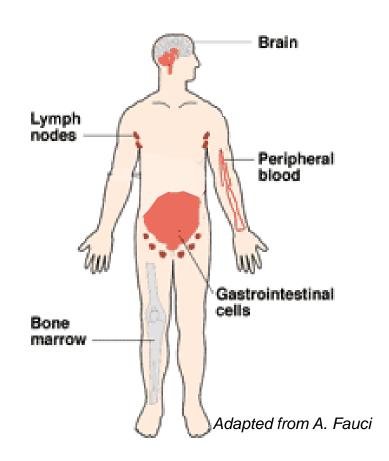
Реактивированная CD4+ T-клетка





Где находится резервуар ВИЧ?

- Мозг
- Лимфатические узлы
- Периферическая кровь
- Кишечник
- Костный мозг
- Генитальный тракт







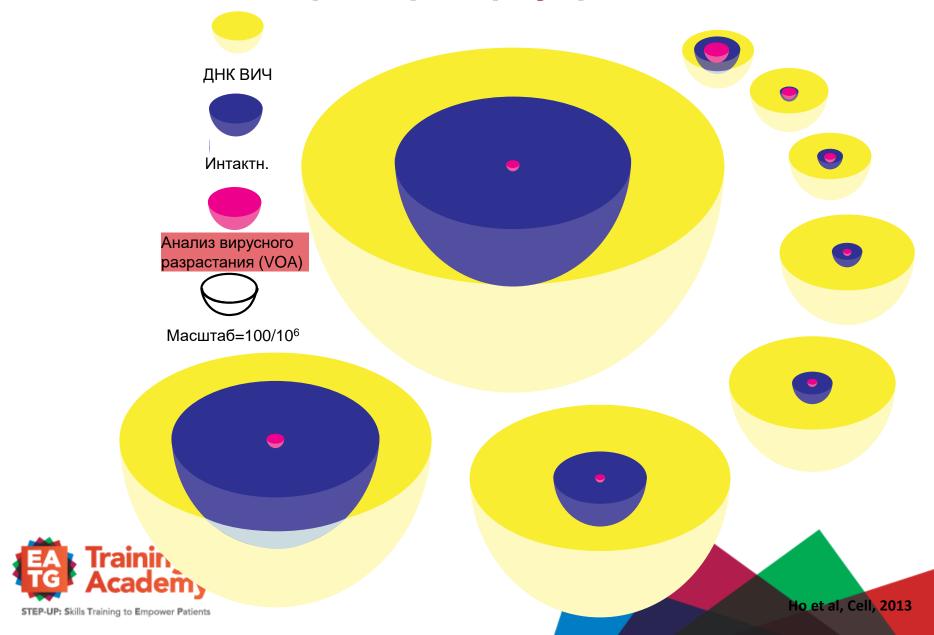
Как измерить резервуар?

- Объём резервуара варьируется от человека к человеку. На него влияют различные факторы, такие как генетика, когда была начата АРТ, вирусная нагрузка во время воздействия
- Получение образцов некоторых тканей (например, селезёнки, мозга) может быть затруднено ввиду их местоположения
- В настоящее время не существует стандартного теста, позволяющего точно измерить резервуар





Как измерить резервуар?



Почему излечение от ВИЧ столь важно?

- Неравенство доступа к уходу / лечению ВИЧ по всему миру
- Лекарственное бремя
- Побочные эффекты препаратов
- Расходы





Излечение от ВИЧ: подтверждение концепции

- ВИЧ-положительный пациент с острым миелоидным лейкозом
- Выявление HLA-идентичного гомозиготного донора костного мозга CCR5-Δ32
- Химиотерапия и радиотерапия
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток
- 12 лет спустя: остаётся излеченным

New Hope of a Cure for H.I.V.







реальных условиях

Каковы этапы исследования?

Фундамент. Клинические Трансляц. Лицен-Постиспытания (на людях) исследов. наука **эффективность** 3ИЯ Зачастую продукт / Действия после получ. ¦ лицензии зависят от вмешательство не продукта / вмешат-ва прогрессирует линейно Фундамент. Демонстрационный Доклинические Фаза Малые исследования безопасности исследов. исследования проект Фаза II Фаза IV Концепт. Более длит. изуч. безоп. и иммуногенності Маркетинг. исслед. исследов. Фаза IIb Лаборат. Внедрение продукта исслодов. безопасности и эффективности Фаза III Испыт. на Ещё более масштабн. изуч. животных Открытое дополнит. исследование / Доступ после испытаний Безопасность и Эффективность в

эффективность

Текущие стратегии









Mетод "kick and kill" или "shock and kill"?





"Kick and kill"





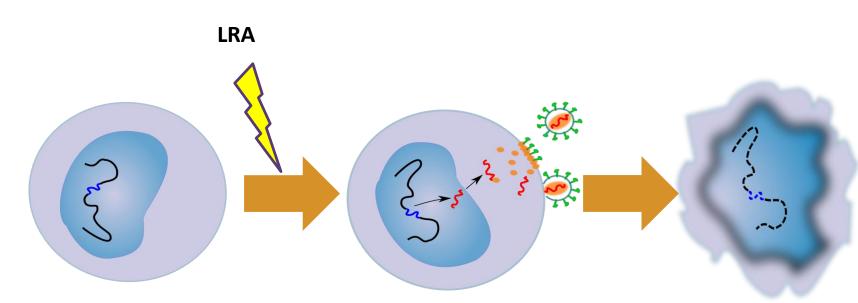
Что такое "kick and kill"?

- •Двухэтапный подход, который:
 - Стимулирует выработку вируса из латентных клеток
 - Убивает вирусные частицы вне клетки и заражённые клетки





Что такое "kick and kill"?



Гибель клетки





Агенты реверсирования латентности (LRA)

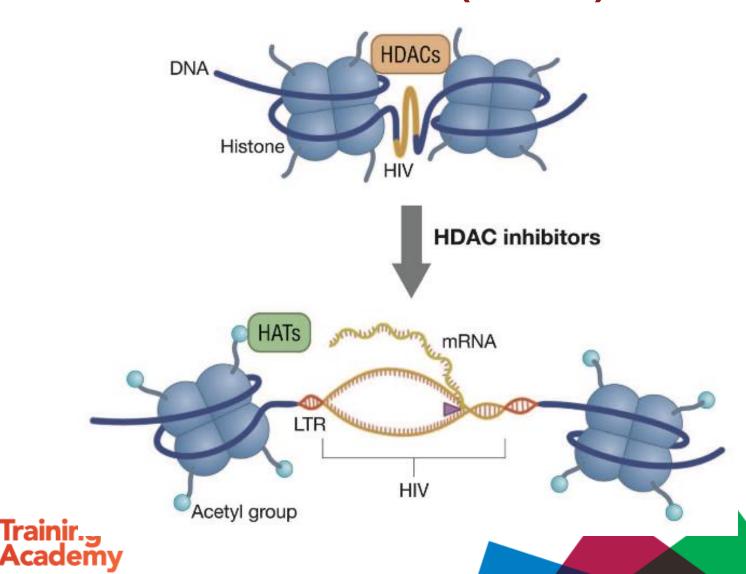
- Категория препаратов, стимулирующих ВИЧположительные долгоживущие клетки памяти к производству вируса
- Ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC) — один из классов препаратов, которые активно исследуются

Известные LRA

- Arohuct TLR7
- Ингибиторы бромодомена
- Ингенол



Что такое ингибитор гистондеацетилаз (HDAC)?



STEP-UP: Skills Training to Empower Patients

Метод "kick and kill": текущие вызовы

- •Измерение объёма резервуара / получение
- Новые резервуары
- •Побочные эффекты препаратов







Иммунная модуляция







Что такое иммунные модуляторы?

- Категория исследований, которая использует врождённую и адаптивную иммунную систему для более эффективного распознавания и/или борьбы против ВИЧ
- Все иммуномодуляторы, вероятно, необходимо применять в сочетании друг с другом или с другими подходами

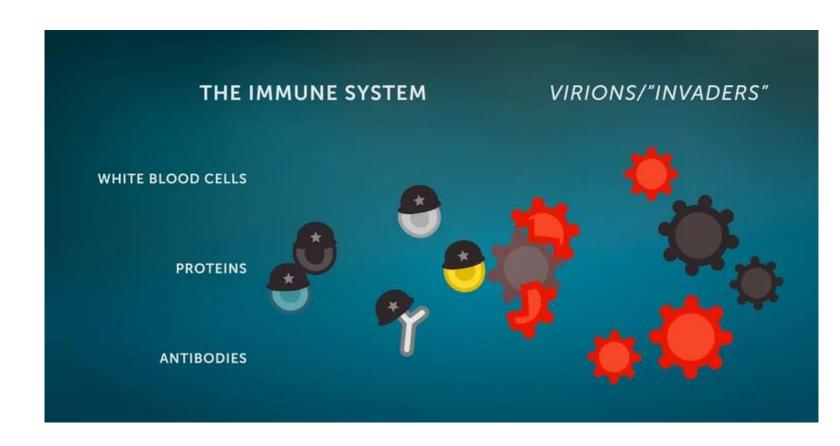


Врождённый иммунитет — нет конкретной реакции; первая линия обороны, как кожа

Адаптивный иммунитет – целенаправленная реакция на определённые патогены; создание целой армии для атаки одного врага



Как работает иммунная система







Терапевтические вакцины

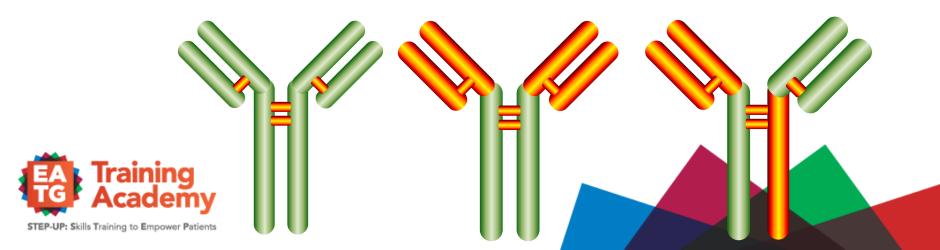
- Обоснование: усилить или создать новые и более эффективные иммунные ответы на ВИЧ среди людей, живущих с ВИЧ
- Генерация долгоживущих адаптивных иммунных ответов на ВИЧ, способных продолжать контролировать вирус без лекарств





Нейтрализующие антитела широкого спектра действия

- Нейтрализующие антитела широкого спектра действия (bNAbs) способны обезвреживать множество различных мутаций ВИЧ, связываясь с ВИЧ в одном из трёх участков
- bNAbs исследуются на предмет использования для профилактики, лечения и излечения от ВИЧ



Иммунная модуляция: текущие вызовы

- Сложные вопросы регулирования, поскольку каждый компонент вакцины необходимо оценивать как отдельно, так и в сочетании
- Результаты тестирования на животных не всегда применимы для человека
- Необходимо доказать, что строгий иммунный контроль над ВИЧ клинически эквивалентен или лучше, чем АРТ







Изменение/модификация генов

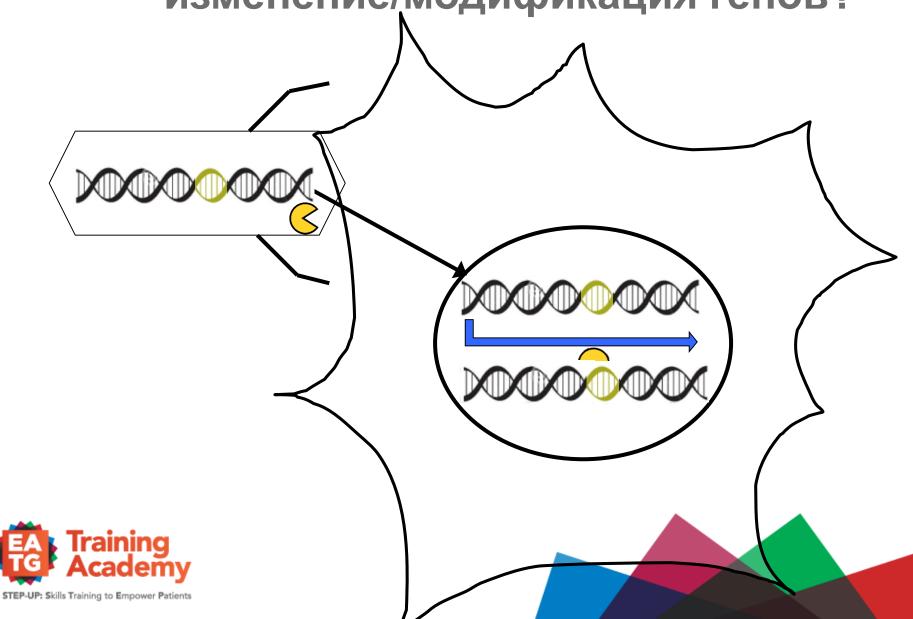




Что такое изменение/модификация генов?

- Процесс редактирования ДНК внутри иммунных клеток, чтобы сделать клетку менее восприимчивой к ВИЧ
- Процесс редактирования ДНК внутри иммунных клеток для увеличения убивающего потенциала клеток
- Процесс редактирования ДНК внутри вируса, чтобы снизить его способность влиять на человека

Что такое изменение/модификация генов?



Создание иммунитета к ВИЧ

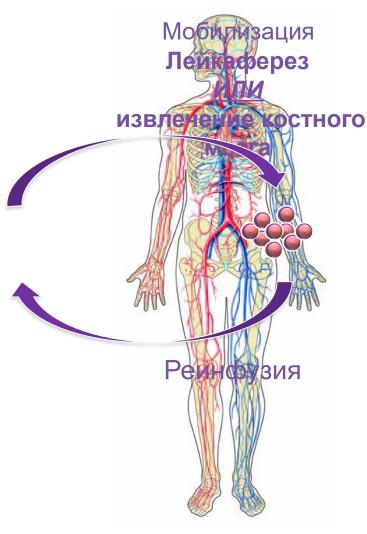
- Чтобы проникнуть в клетку и поразить её, ВИЧ необходим рецептор ССR5 на поверхности клетки
- Одной из целей генной терапии в испытаниях является удаление или блокирование этого рецептора
- Цинковые пальцы, молекулярные ножницы, используемые для редактирования генов, являются одним из основных инструментов, изучаемых в клинических исследованиях

<u>Другие</u> <u>используемые</u> <u>инструменты</u>

- CRISPR/Cas9
- Meгa-TAL
- TALэффекторные нуклеазы



Создание иммунитета к ВИЧ



Вирус-опосредованный перенос терапевтического



Выделение стволовых клеток или Т-клеток



Пациент



Изменение/модификация генов: вызовы

- Обеспечение исключительно целевых модификаций
- Неизвестно, сколько модификаций необходимо для получения пользы (терапевтический порог)
- Развитие потенциального иммунитета к инструментам, используемым для изменения гена
- Текущая стоимость и масштабируемость









Этические вызовы





Каковы социальные и этические вызовы?

- Балансирование ресурсов
- ●Риск vs. польза
- •Отбор участников
- Разработка испытаний
- Стоимость
- Масштабируемость





Каким должно быть излечение от ВИЧ?

- Безопасным
- Эффективным
- Долговременным
- Недорогим
- Доступным





Вопросы

Дополнительная информация: www.avac.org/CUREiculum



Выражаем признательность









University of California San Francisco







УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ИЗЛЕЧЕНИЮ ОТ ВИЧ

HIV Cure Research Training Curriculum

Разработчики модуля:

Карин Дюбэ, кандидат наук, Университет Северной Каролины в Чапел-Хилл Мэтт Шарп, национальный лидер Консультативного совета сообщества (САВ) Мартина Делани Сентябрь 2015 г.

При участии Sidaction

Учебный план исследований в области излечения от ВИЧ (HIV CURE) является совместным проектом, направленным на повышение доступности результатов исследований по излечению от ВИЧ для общества и исследователей.





Цели модуля



- Описать клинические исследования в области излечения от ВИЧ в контексте более широкой программы исследований по ВИЧ
- Обсудить включение людей, живущих с ВИЧ, в исследования по излечению, включая недопредставленность определённых ключевых групп
- Дать обзор различных типов исследований, связанных с излечением от ВИЧ, в которых есть набор участников
- Рассмотреть точку зрения пациента и изучить аспекты участия в исследованиях по излечению от ВИЧ, такие как управление ожиданиями
- Начать понимать факторы, которые могут способствовать или препятствовать участию в исследованиях по излечению от ВИЧ





Клинические исследования по излечению от ВИЧ

Клинические исследования

- Клинические исследования это золотой стандарт для продвижения любых медицинских исследований
- Клинические исследования по ВИЧ/СПИДу **не новы**, но у исследований, связанных с излечением от ВИЧ, есть важные различия

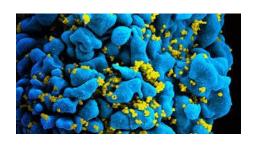
Почему это важно

- Необходимы для **продвижения медицинских открытий** и **снижения бремени заболеваний и недугов**
- **2,5 млн новых случаев ВИЧ/СПИДа** в год; в мире **свыше 34 млн** людей, живущих с ВИЧ
- Обоснование поиска метода излечения от ВИЧ-инфекции
- Позволяет собирать данные и проверять гипотезы, основанные на наблюдениях и/или интуиции





Определения «излечения» от ВИЧ



Функциональное излечение / Ремиссия

• После лечения сохраняется очень небольшое количество ВИЧ-инфицированных клеток, которое ниже порога обнаружения

Стерилизующее излечение

• Полное уничтожение вируса в организме





Исследования по лечению, профилактике и излечению от ВИЧ

Тип исследований	Статус участников	Цель исследования	Отдельные этические пробл.
Лечение ВИЧ	ВИЧ- положительный	Эффективное подавление вируса, повышение иммунитета	На всех фазах; риск побочных эффектов; пробл. приверженности
Профилактика ВИЧ	ВИЧ- отрицательный	Эффективные методы профилактики заражения ВИЧ	Сероконверсия участников во время испытания; поведенческая расторможенность
Излечение от ВИЧ	ВИЧ- положительный	Вмешательства для постоянного подавления или искоренения ВИЧ	На ранней фазе; риск побочных эффектов; существов. известного эффективного лечения

Люди, необходимые для исследований по излечению от ВИЧ

 Будут такими же разнообразными, как и сами ключевые группы, живущие с ВИЧ

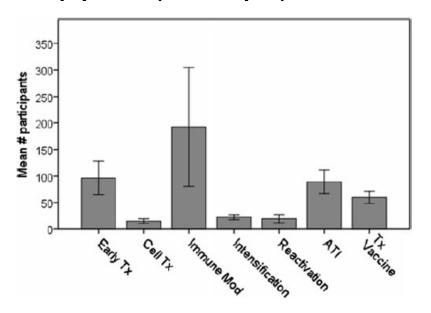
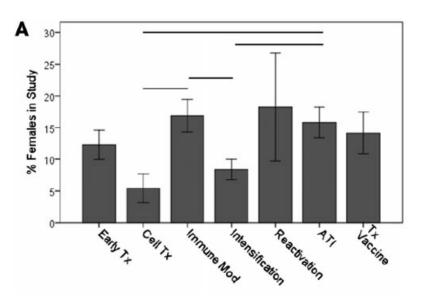


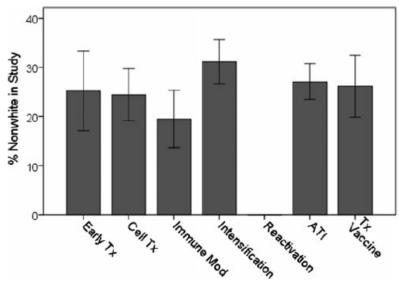
FIG. 1. Mean number of participants in each type of intervention. Error bars indicate ± 1 standard error.



Джонстон и Хайцег, «Пол, возраст, раса и тип вмешательства в клинических исследованиях по излечению от ВИЧ: систематический обзор», *ARHR* 2015 г.

Недостаточно представленные в исследованиях ключевые группы





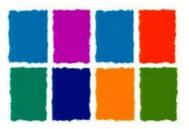
Джонстон и Хайцег, «Пол, возраст, раса и тип вмешательства в клинических исследованиях по излечению от ВИЧ: систематический обзор», ARHR 2015 г.

Недостаточно представленные в исследованиях ключевые группы

- Женщины, пожилые люди и небелые не отражают национальное или международное бремя ВИЧ-инфекции
- Требуется больше данных для определения связи между демографическими характеристиками и безопасностью / эффективностью стратегий исследований по излечению от ВИЧ
- Рекомендации исследования:
 - Авторы должны предоставлять основные демографические данные (пол, возраст, раса)
 - Результаты (безопасность и эффективность) следует анализировать с помощью демографических переменных и сообщать об итогах
 - Если это возможно, исследования должны быть направлены на изучение различий (что сложно на ранней фазе исследований)
 - Для облегчения метаанализа следует использовать стандартизированные конечные точки

Участие меньшинств в клинических исследованиях

Dialogues on Diversifying Clinical Trials



Successful Strategies for Engaging Women and Minorities in Clinical Trials

Between 1985 and 2008, the percentage

of AIDS cases

increased in

African-

Americans by

30%.26

Iraining Academy

Whites account

for 66.9% of the

total U.S. population, but make up

83.3% of trial

participants.32

"How do we know that

research that's

primarily done on young, White, healthy males can be

extrapolated

to women?"

Phyllis Greenberger, President and CEO of the Society for Women's Health Research 65-80% of

African-

Americans

and

Hispanics

would be willing to

provide

essential biological

samples such

as blood and DNA.28

Minority patients more often seek care from physicians of

their own race.37

Типы исследований с набором участников

Стратегии

Адоптивная иммунотерапия

Антитела

Генная «терапия» — в том числе для людей с раком

Агенты реверсирования латентности

Трансплантация стволовых клеток

«Терапевтические» вакцины

Интенсификация лечения

Сочетание

Наблюдат. исследов. или донорство клеток

Типы исследований с набором участников

Table 1. Current Clinical Trials

Trial	Trial Registry Identifier(s)	Manufacturer/ Sponsor(s)	Phase	Estimated Study Completion Date
ADOPTIVE IMMUNOTHERA	\PY	<u>'</u>		
Early ART in combination with autologous HIV-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) infusion	NCT02231281	Yongtao Sun, MD, PhD, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University	Phase III	December 2016
HXTC: HIV 1 antigen expanded specific T cell therapy	NCT02208167	University of North Carolina, Chapel Hill	Phase I	September 2018
ANTIBODIES				
3BNC117 (broadly neutralizing monoclonal antibody)	NCT02446847	Rockefeller University	Phase I/II	March 2018
3BNC117	NCT02018510	Rockefeller University	Phase I	January 2016
BMS-936559 (anti-PD-L1 antibody)	NCT02028403 (suspended)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Phase I	April 2016

Поиск клинического исследования

Clinical Trials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Clinical Trials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more about clinical studies and about this site, including relevant history, policies, and laws.

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies About This Site Resources

ClinicalTrials.gov currently lists 194,636 studies with locations in all 50 States and in 190 countries.

Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search

Advanced Search | See Studies by Topic See Studies on a Map

Search Help

- How to search
- How to find results of studies

- How to read a study record

For Patients and Families

- · How to find studies
- See studies by topic
- Learn about clinical studies
- Learn more...

For Researchers

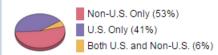
- · How to submit studies
- Download content for analysis
- About the results database
- Learn more...

For Study Record Managers

- Why register?
- How to register your study
- FDAAA 801 requirements
- Learn more...

Locations of Recruiting Studies

Text Size ▼



Total N = 36,030 studies (Data as of July 15, 2015)

See more trends, charts, and maps

Learn More

- Tutorials for using ClinicalTrials.gov
- · Glossary of common site terms
- Bror the Press
- MUsing our RSS Feeds

HOME

RSS FEEDS

SITE MAP

TERMS AND CONDITIONS

DISCLAIMER

CONTACT NLM HELP DESK





Что может облегчить принятие решений об участии в исследованиях, связанных с излечением от ВИЧ?















Основные компоненты клинических исследований

Требования к кандидатам (включение / исключение)

Информированное согласие

Компенсация, утверждённая IRB

Требуются время и приверженность

Ожидаемые риски и выгоды

Этические соображения

Можно прекратить участие в любое время

Добровольное участие Процедуры исследования



Клинические исследования, связанные с излечением от ВИЧ

Основные процедуры (напр., биопсия)

Аферез

Аналитическое прерывание лечения?

Побочные эффекты (ожидаемые vs. неожиданные)





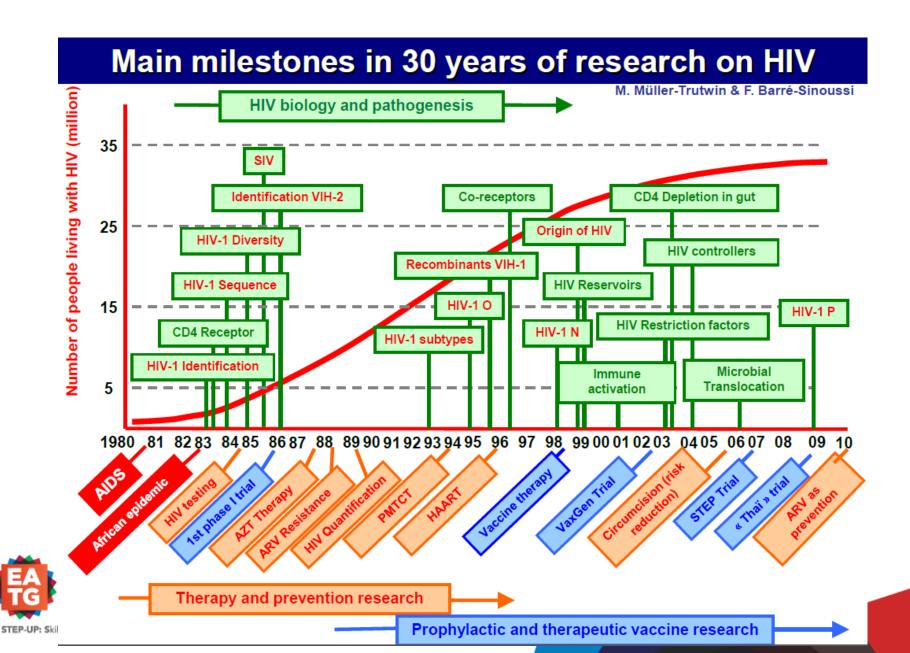
Язык и терминология

From Subject to Participant: Ethics and the Evolving Role of Community in Health Research

Elizabeth Bromley, MD, PhD, Lisa Mikesell, PhD, Felica Jones, and Dmitry Khodyakov, PhD

- Пациенты vs. объекты vs. участники vs. добровольцы (Bromley et al., *AJPH* 2015)
- Клинические исследования vs. испытания vs. эксперименты (Dubé et al., *Trends in Microbiol*, 2014)
- Влияние слова «излечение», когда исследования ранней фазы не будут способны излечить (Rennie & Tucker)
- Использование слова «терапевтический» (например, генная «терапия» и терапевтическая «вакцина») на экспериментальной стадии (Henderson GE)

Управление ожиданиями



Готовность участвовать в исследованиях по профилактике ВИЧ

Мотиваторы к участию

- Разница между исследованиями ранней фазы и испытаниями поздней фазы
- Акцент на личные риски vs. личные выгоды и социальные риски vs. социальные выгоды
- Социальные мотиваторы делятся на микросоциальные, мезосоциальные и макросоциальные

Препятствия для участия

- Делятся на соображения безопасности, страх/недоверие, дискриминацию, прагматические препятствия
- Разница между гипотетическим и фактическим участием в испытаниях
- Расхождение между качественными и количественными исследованиями

Оригинальные научные статьи:

• Психометрическая шкала для оценки аргументов за и против участия







Участие в испытаниях по лечению ВИЧ

Основные препятствия для участия с точки зрения:

- 1) Соображения безопасности / побочные эффекты
- 2) Недоверие к исследователям
- 3) Опасения по поводу программы исследования
- 4) Логистические проблемы и
- 5) Социальная дискриминация



Решения зависят от:

- Восприятия испытаний
- Знания об испытаниях
- Предубеждения врачей/исследователей
- Живой опыт и психологический контекст
- В одном исследовании (Slomka *et al*.) использовалась модель «Вера в здоровье»: 1) влияние заболевания ВИЧ на решение; 2) выгоды 3) препятствия; 4) триггеры/сигналы; и 5) самоэффективность в отношении участия в исследованиях
- Соотношение рисков и выгоды
- •**ТгКлинич**еские факторы контакта (Worthington *et al.*) как важнейший фактор) определяющий личностные характеристики

Материалы о раке

Факторы, способствующие участию в исследованиях рака:

- 1) Доверительные отношения между исследователем и пациентом
- 2) Коммуникационные процессы и информированное согласие

Причины отказа от участия включают:

- 1) Решения пациентов
- 2) Решение исследователей не предлагать участие в испытаниях
- 3) Нехватка знаний
- 4) Пациенты, не отвечающие критериям включения/исключения
- 5) Обеспокоенность по поводу мотивов фарм. компаний, связанных с прибылью

Другие темы:

- Противоречие между целями клинической помощи/лечение и исследований
- Роль поддержки
- Опасения по поводу влияния на медицинское страхование
- Надежда на терапевтическую пользу и вложенный альтруизм
- Весь терапевтический вектор



Какие вопросы стоит рассмотреть для участия в исследованиях, связанных с излечением от ВИЧ?





Опрос Нидерландской ассоциации по ВИЧ (n = 458)

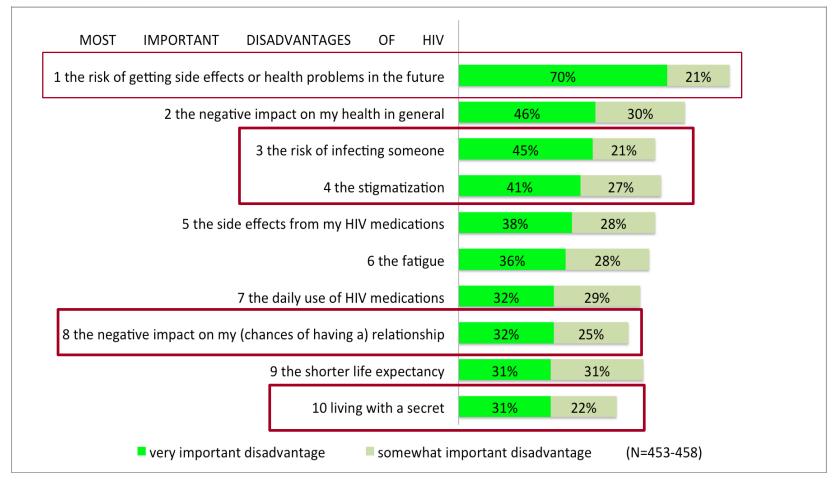
Ф. Вердульт и HIV Vereniging Nederland (Нидерландская ассоциация по ВИЧ)

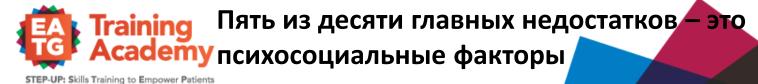
- Интернет-опрос (2012г.)
- 86% сообщили о хорошем состоянии здоровья
- 94% получали комбинированную АРТ
- 62% сообщили о положительном влиянии ВИЧ на их жизнь
- 72% сказали, что для них очень важно излечиться от ВИЧ



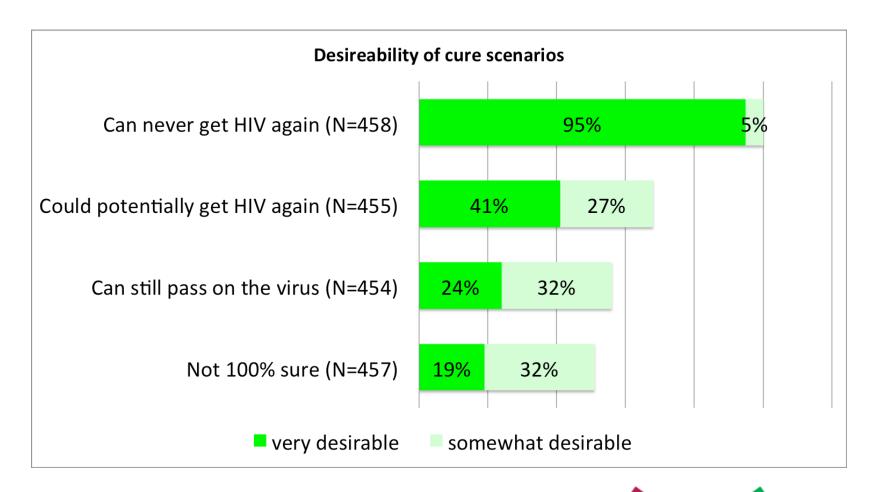


Опрос Нидерландской ассоциации по ВИЧ (n = 458)





Опрос Нидерландской ассоциации по ВИЧ (n = 458)





Для большинства респондентов крайне желательно стерилизующее излечение

Опрос, проведённый в США (n = 2262)

- М.П. Арнолд (Онкологический научный центр им.
 Фреда Хатчинсона, проект «Наследие» (Legacy))
 - Интернет-опрос (2011-2012гг.), n = 2262 ЛЖВ
 - 81% сообщили о хорошем состоянии здоровья
 - 93% получали комбинированную АРТ
 - У 87% вирусная нагрузка <50 копий/мл
 - У 55% CD4>500 клеток/мм³



Опрос, проведённый в США (n = 2262)

- Готовность участвовать в испытаниях, связанных с излечением от ВИЧ, включая перерывы в лечении
 - 63% ради личной выгоды
 - 55% ради социальных пособий
 - 44% ради пользы для науки
 - Факторы, влияющие на участие (важные / очень важные)
 - 77% текущее состояние здоровья
 - 58% финансовая компенсация





Новое обследование



 Сфокусировано на рисках и преимуществах клинических исследований, связанных с излечением от ВИЧ

Цели:

- Лучше понять факторы, мотивирующие и/или сдерживающие участие в исследованиях, связанных с излечением от ВИЧ
- Изучить, как различные заинтересованные стороны воспринимают риски и преимущества исследований, связанных с излечением от ВИЧ
- Понять некоторые практические и прагматические вопросы, которые влияют на участие в исследованиях, связанных с излечением от ВИЧ, для гармонизации этических норм

Дополнительная информация:

Джефф Тэйлор: jefftaylorps@gmail.com

Co-исследователи: Дэвид Эванс (devrex@gmail.com) и Пэрис Муллен

parismullen@hotmail.com

Карин Дюбэ: karine dube@med.unc.edu

Голос пациента Пациентоориентированная инициатива FDA по разработке лекарств

The Voice of the Patient

A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's)
Patient-Focused Drug Development Initiative

Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Patient-Focused Drug Development and HIV Cure Research

Public Meeting: June 14, 2013 Report Date: March 2014

Источник:

http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/

Соображения развивающихся стран

- Исследовательский ландшафт
 - Финансируемые исследования, потенциал, имплементация исследований
- Приоритеты здравоохранения и исследования, связанные с излечением от ВИЧ
- Масштабируемость
- Информированное согласие, грамотность и значение излечения от ВИЧ
- Прерывание лечения
- Определение риска
- Участие партнёров

Участие сообщества и основополагающие принципы











Types of Patient Involvement





Research subject

Information provider

Advisor

Reviewer

Coresearcher Driving Force



Ресурсы



Обучающий портал DAIDS:

- Общественные консультативные советы (эл. обучение)
- Введение в клинические исследования и прогресс в сфере клинических исследований (эл. обучение)
- Семинар ОКС
- Общественная дискуссионная группа (Сообщество социального обучения)

HANC: Recommendations for Community Engagement in HIV/AIDS Research

AVAC:

• Руководство по надлежащей практике участия (документ, инструментарий, семинары)

FHI 360:

• Инструментарий по вовлечению заинтересованных сторон в испытания по профилактике ВИЧ

CUREiculum:

http://www.avac.org/cureiculum





Выражаем признательность

















