



ANRS | MIE Scientific Days in Vietnam

Towards ending epidemics

15th to 16th of November, 2023

Monitoring Of Viral load In Decentralised Area (MOVIDA) Evaluation of Evaluating HCV viral load on DBS and upcoming studies

Thang Hong PHAM, MD, PhD

National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE), Hanoi



INSTITUT PASTEUR

- National Institute of Hygiene and Epidemiology
 - Associate Professor Nguyen Anh Tuan, PhD.
 - Dr. Tran Hong Tram
 - Msc. Ngo Thi Hong Hanh
 - MSc. Nguyen Thanh Binh
 - MSc. Le Thi Hong Nhung
 - Bsc. Pham Thi Phuong Tram
 - MSc. Dao Thi Thanh Huyen
 - MSc. Ngo Thi Hong Hanh
- Pasteur Institute Paris
 - Dr. Yoann Madec
 - Dr. Fabien Taieb
- Vietnam Administration of HIV/AIDS Control
 - Associate Professor Phan Thi Thu Huong, PhD.
 - Do Thi Nhan, MD, PhD

- In 2015, it was estimated that 71 million people were living with hepatitis C virus (HCV) (*WHO 2017*)
- Vietnam is among the 20 countries with the highest HCV prevalence; 1.1% of the population is chronically infected with HCV (*WHO 2018*)
- New direct acting antivirals (DAA) have shown their very high efficacy whatever the HCV genotype, and generic versions are now available in Vietnam

- Identification of replicative HCV infection relies on HCV viral load (VL) measurement.
- Those with detectable HCV VL need treatment
- But HCV VL is not available everywhere due to difficulty to reach a laboratory able to measure HCV VL (difficult for patients and for plasma samples)
 - ➔ This compromises HCV elimination
 - ➔ Dried blood spots (DBS) can make HCV VL available to patients who are followed in decentralized areas
 - DBS are easy to perform
 - DBS are easy to transfer
 - Techniques exist

- Ensure the quality of HCV VL results on DBS by measuring **Sensitivity** and **Specificity**:
 - DBS vs. plasma (as gold standard)
 - With 2 types of DBS (venous or capillary blood)
 - Using the Abbott protocol

- Two hospitals in Hanoi
 - Dong Da
 - Nam Tu Liem

 - Inclusion criteria:
 - Adults,
 - HCV infected,
 - Never having received anti HCV treatment,
 - who gave their consent to participate.
- ➔ April to July 2019: **315 patients enrolled**

Characteristics of the patients



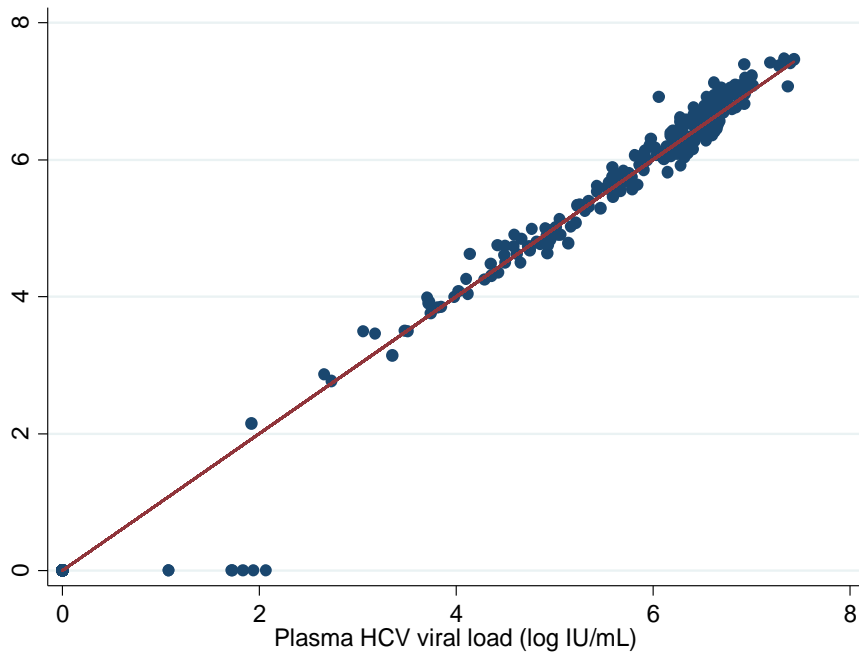
| | Statistics |
|--|------------------|
| Study site, n (%) | |
| Dong Da | 100 (31.7) |
| Nam Tu Liem | 215 (68.3) |
| Male gender, n (%) | 293 (93.0) |
| Age (years), median (IQR) | 40 (36-45) |
| HIV co-infection, n (%) | 232 (73.6) |
| Delay since HCV diagnosis (months), median (IQR) | 25.1 (13.3-46.9) |

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range.

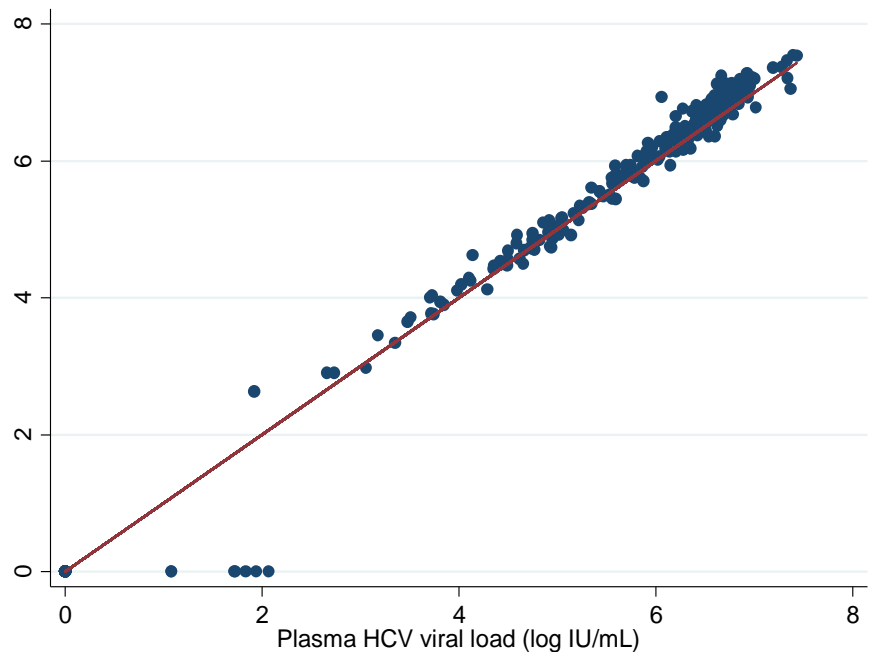
Quantitative comparison



Correlation between HCV VL on **calibrated venous DBS** against HCV VL on plasma ($\rho=0.99$, $p<0.0001$)



Correlation between HCV VL on **capillary DBS** against HCV VL on plasma ($\rho=0.99$, $p<0.0001$)



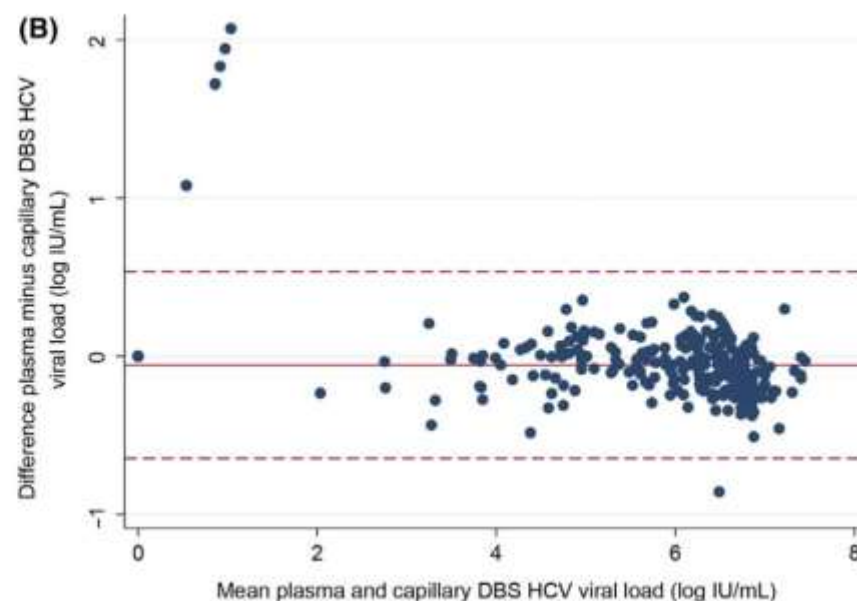
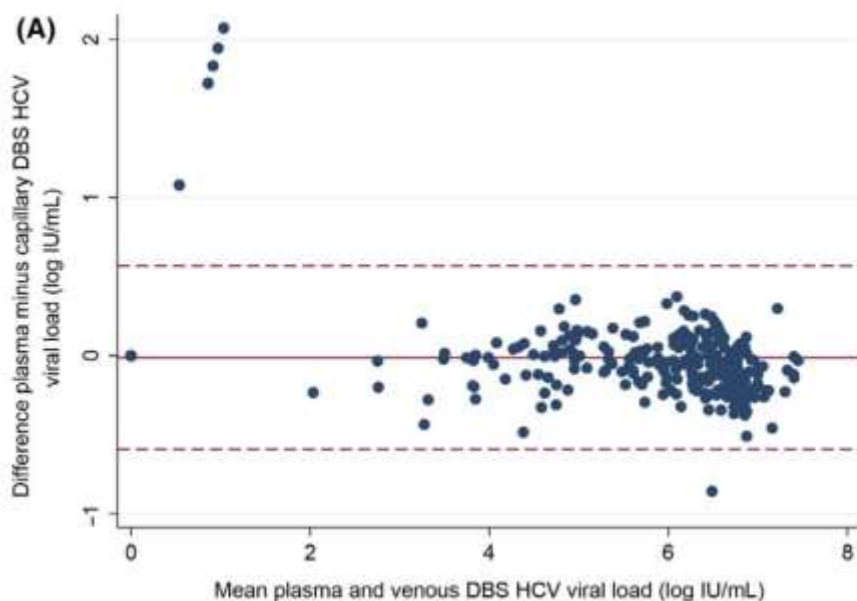
Very high correlation ➔

**Very good concordance between
DBS and plasma VL results**

Quantitative comparison



Venous DBS against plasma HCV VL



Bland-Altman analysis to evaluate concordance between plasma and DBS HCV VL quantifications.

Qualitative comparison



| | | Plasma | | Total |
|-----|--------------|----------|--------------|-------|
| | | Detected | Not detected | |
| DBS | Detected | 245 | 0 | 245 |
| | Not detected | 5 | 65 | 70 |
| | Total | 250 | 65 | 315 |

Sensitivity: 98.0%
[95% CI: 95.4%-99.3%]

Specificity: 100%
[95% CI: 94.5%-100%]

Only 2% of patients with active HCV infection not identified

All patients with undetectable HCV VL correctly identified

However very low HCV VL in the 5 not detected (<118 IU/mL) & 3 of them were diagnosed <3 months before

😊 calibrated venous DBS and capillary DBS gave the exact same results

Good quality of the Abbott technique on DBS

- 100% specificity → all those with undetected HCV VL are correctly identified
- 98% sensitivity → good identification of those with active HCV infection (patients needing treatment)

5 patients not detected on DBS; these patients had low HCV VL and may have seroconverted recently or may be in the process of spontaneously clearing HCV infection (re-measuring HCV VL is necessary)

⇒ These results comply with the EASL (*European Association for the Study of the Liver*) guidelines that recommend that the detection threshold is <1000 IU/mL when using DBS

Perspectives: MOVIDA Hep 2



HCV-infected patients followed in provinces far from Hanoi have low access to DAA.

Scaling-up HCV VL testing using DBS could help increase DAA access

➔ MOVIDA 2 Hep project (NIHE, Institut Pasteur; funded by ANRS-MIE)

Main objective:

Evaluate adherence to DAA treatment in HIV-HCV co-infected patients, and compare it between IDUs and non IDUs.

Secondary objectives:

- Compare outcomes between those followed in OPC with access to DAA, and those who need to transfer to obtain DAA,
- Evaluate the risk of re-infection with HCV (*2 years follow-up after end of DAA treatment*)
- Qualitative evaluation (*in collaboration with Dr Jennifer Van Nuil, OUCRU; sub-study funded by ANRS-MIE*)

Methods:

- Longitudinal cohort study, 30 months follow-up.
- Number of patients to be enrolled: 332 HIV-HCV co-infected patients
- DBS-based viral load monitoring
- Beginning of the study: December 2023

Thank you for your attention



We thank all the teams from Dong Da and Nam Tu Liem for their involvement in the MOVIDA Hep study

We also thank all the patients who participated in the MOVIDA Hep study

We thank ANRS-MIE for the support of the MOVIDA Hep 2 study, and for their help and support in the administrative preparation of the study



ANRS | MIE Scientific Days in Vietnam

Towards ending epidemics

15th to 16th of November, 2023

THEO DÕI TẢI LƯỢNG VI RÚT TẠI KHU VỰC VÙNG SÂU, VÙNG XA (MOVIDA)

Đánh giá tải lượng HCV trên mẫu giấy thấm giọt máu khô DBS
và Nghiên cứu tiếp theo

Ts.Bs Phạm Hồng Thắng

Viện Vệ Sinh Dịch tễ Trung ương (NIHE), Hanoi



INSTITUT PASTEUR

- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương
 - PGS.TS. Nguyễn Anh Tuấn
 - TS. Trần Hồng Trâm
 - Ths. Nguyễn Thanh Bình
 - Ths. Lê Thị Hồng Nhung
 - CN. Phạm Thị Phương Trâm
 - Ths. Đào Thị Thanh Huyền
 - Ths. Ngô Thị Hồng Hạnh
- Viện Pasteur Paris
 - TS. Yoann Madec
 - TS. Fabien Taieb
- Cục Phòng chống HIV/AIDS- Bộ Y tế
 - PGS.TS. Phan Thị Thu Hương
 - TS. Bs. Đỗ Thị Nhàn

- Năm 2015, ước tính có 71 triệu người đang sống chung với virus viêm gan C (HCV) (WHO 2017)
- Việt Nam nằm trong số 20 quốc gia có tỷ lệ nhiễm HCV cao nhất; 1,1% dân số nhiễm HCV mạn tính (WHO 2018)
- Sự xuất hiện của các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) đã cho thấy hiệu quả điều trị rất cao bất kể kiểu gen HCV. Các loại thuốc này hiện đã có sẵn ở Việt Nam.

- Xét nghiệm đo tải lượng HCV được sử dụng để xác định sự nhân lên của vi rút ở người nhiễm HCV
- Những người có kết quả tải lượng HCV phát hiện cần được điều trị
- Tuy nhiên, XN tải lượng HCV không sẵn có tại nhiều nơi, chỉ một số ít các PXN, tập trung tại các thành phố lớn có thể triển khai kỹ thuật này. Điều này gây khó khăn cho BN trong tiếp cận dịch vụ này và khó khăn trong vận chuyển các mẫu XN là huyết tương.
 - ➔ Điều này làm ảnh hưởng đến việc loại trừ HCV
 - ➔ Mẫu giọt máu khô(DBS) có thể giúp cho việc theo dõi tải lượng HIV tại các khu vực vùng sâu, vùng xa trung tâm.
 - Mẫu DBS dễ thu thập
 - Mẫu DBS dễ vận chuyển
 - Kỹ thuật xét nghiệm trên mẫu sẵn có

- Đánh giá **Độ nhạy** và **Độ đặc hiệu** xét nghiệm tải lượng HCV trên mẫu DBS để đảm bảo chất lượng xét nghiệm tải lượng:
 - ✓ So sánh mẫu DBS và mẫu huyết tương (mẫu huyết tương được coi là chuẩn vàng)
 - ✓ Sử dụng 2 loại mẫu DBS được thu thập từ máu tĩnh mạch và máu đầu ngón tay
 - ✓ Sử dụng quy trình xét nghiệm của Abbott

Phương pháp và tuyển chọn bệnh nhân



- Hai đơn vị tham gia nghiên cứu tại Hà Nội

- Bệnh viện đa khoa Đống Đa
- Trung tâm y tế quận Nam Từ Liêm

- Tiêu chí tuyển chọn:

- Người > 18 tuổi,
- Nhiễm HCV,
- Chưa từng điều trị thuốc kháng HCV,
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

➔ Từ tháng 4/2019-7/2019: **315 bệnh nhân đăng ký tham gia**

Đặc điểm chung

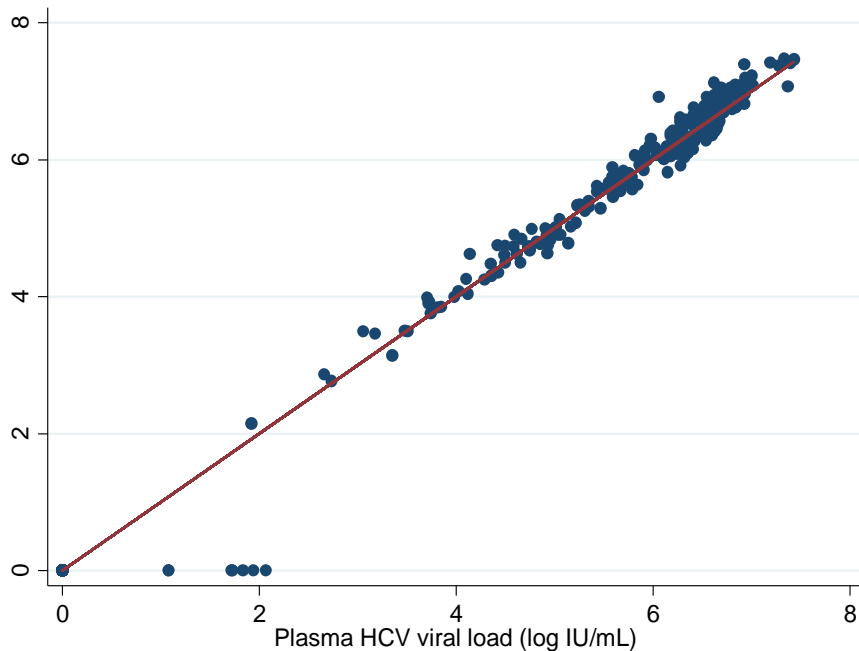


| Đặc trưng | N (%) |
|--|------------------|
| Điểm nghiên cứu, n (%) | |
| BV Đồng Đa | 100 (31,7) |
| TTYT Nam Từ Liêm | 215 (68,3) |
| Nam giới, n (%) | 293 (93,0) |
| Tuổi (năm), trung vị (IQR) | 40 (36-45) |
| Đồng nhiễm HIV, n (%) | 232 (73,6) |
| Thời gian từ lúc chẩn đoán nhiễm HCV (tháng), trung vị (IQR) | 25,1 (13,3-46,9) |

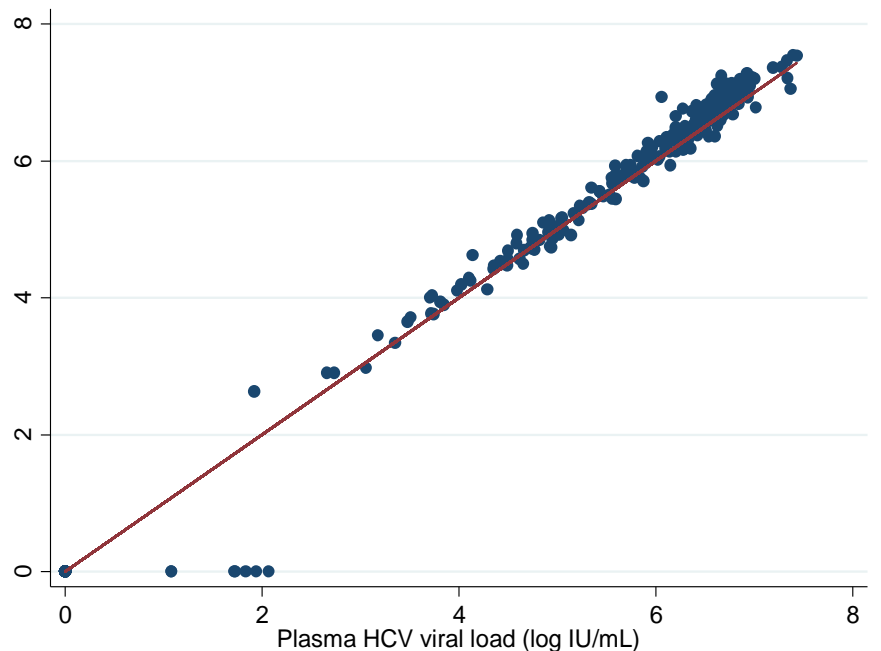
So sánh định lượng



Tương quan giữa KQ đo tải lượng HCV trên mẫu **DBS máu tĩnh mạch** và mẫu **huyết tương** (hệ số tương quan Pearson: $\rho=0.99$, $p<0.0001$)



Tương quan giữa KQ đo tải lượng HCV trên mẫu **DBS máu đầu ngón tay** và mẫu **huyết tương** (hệ số tương quan Pearson: $\rho=0.99$, $p<0.0001$)



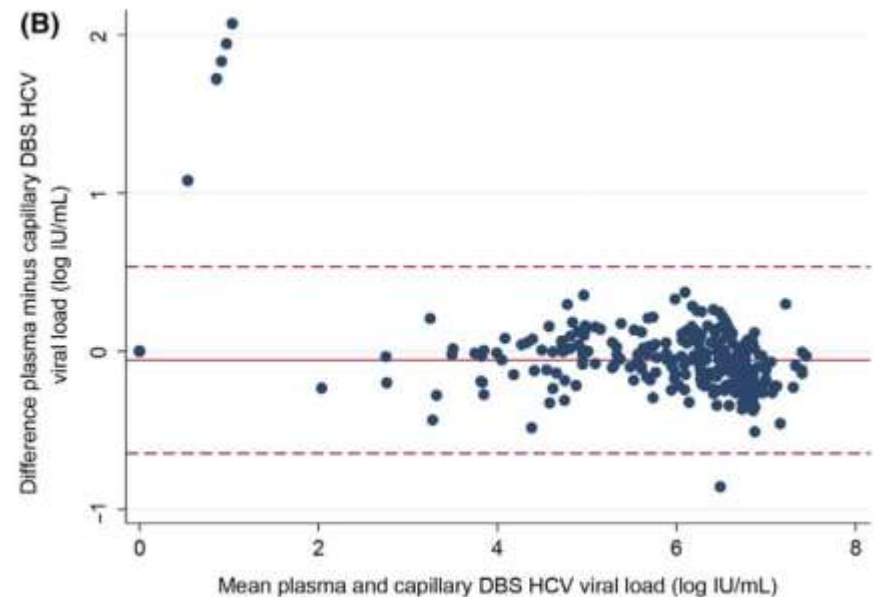
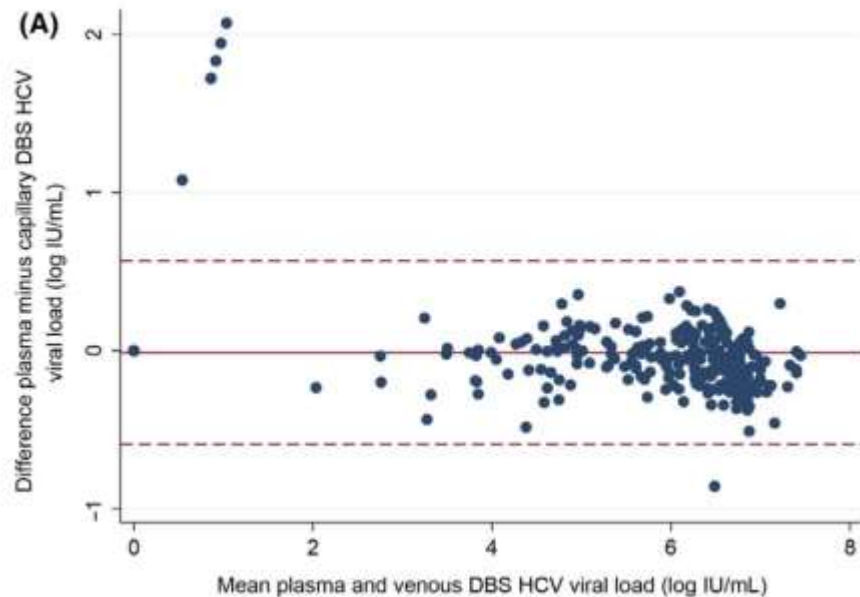
Hệ số tương quan rất cao → **Sự tương đồng cao giữa kết quả tải lượng HCV trên mẫu DBS và mẫu huyết tương**

So sánh định lượng



Mẫu DBS tĩnh mạch và mẫu huyết tương

Mẫu DBS đầu ngón tay và mẫu huyết tương



Phân tích Bland-Altman đánh giá độ đồng nhất giữa mẫu huyết tương và DBS đo tải lượng vi rút HCV.

So sánh định lượng



| | | Huyết tương | | Tổng |
|------|-----------------|-------------|-----------------|------|
| | | Phát hiện | Không phát hiện | |
| DBS | Phát hiện | 245 | 0 | 245 |
| | Không phát hiện | 5 | 65 | 70 |
| Tổng | | 250 | 65 | 315 |

Độ nhạy: 98.0%
[95% CI: 95.4%-99.3%]

Độ đặc hiệu: 100%
[95% CI: 94.5%-100%]

**Chỉ 2% bệnh nhân nhiễm HCV
giai đoạn tiền triển
không phát hiện được**

**Tất cả các bệnh nhân có HCV VL
không phát hiện được đều được
xác định chính xác**

Tuy nhiên, HCV VL rất thấp ở 5 người không được phát hiện (<118 IU/mL) và 3 trong số họ được chẩn đoán <3 tháng trước đó

Cả 2 loại mẫu **DBS tĩnh mạch** và **DBS đầu ngón tay** đều cho kết quả giống nhau

Kỹ thuật XN HCV VL trên mẫu DBS của Abbott có chất lượng tốt:

- 100% độ đặc hiệu → Tất cả các mẫu có HCV VL không phát hiện đều được xác định chính xác
- 98% độ nhạy → Xác định tốt các trường hợp nhiễm HCV tiến triển(→ đây là những trường hợp BN cần điều trị)
 - ⇒ 5 BN không phát hiện VL trên mẫu DBS, Những BN này có thể đang trong giai đoạn chuyển đổi huyết thanh hoặc có thể đang trong quá trình loại bỏ nhiễm HCV một cách tự nhiên (cần đo lại HCV VL ở BN này)
 - ⇒ Những KQ này phù hợp hướng dẫn của EASL (Hiệp hội Nghiên cứu Gan Châu Âu) khuyến nghị ngưỡng phát hiện là <1000 IU/mL khi sử dụng mẫu DBS.

Nghiên cứu tiếp: MOVIDA Hep 2



- Theo dõi bệnh nhân nhiễm HCV tại các tỉnh xa Hà Nội nơi có khả năng tiếp cận thuốc DAA thấp.
 - Mở rộng xét nghiệm HCV VL sử dụng mẫu DBS có thể giúp tăng khả năng tiếp cận điều trị DAA
- ➔ Triển khai dự án MOVIDA Hep 2(NIHE, Pasteur; được ANRS-MIE tài trợ)

Nghiên cứu tiếp: MOVIDA Hep 2



Mục tiêu chính:

Đánh giá việc tuân thủ điều trị DAA ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV và so sánh giữa người tiêm chích ma túy và người không tiêm chích ma túy.

Mục tiêu cụ thể:

- So sánh kết quả giữa những người được điều trị tại OPC có cấp thuốc DAA và những người cần chuyển tiếp để được điều trị DAA,
- Đánh giá nguy cơ tái nhiễm HCV (theo dõi 2 năm sau khi kết thúc điều trị DAA)
- Đánh giá định tính (phối hợp với Tiến sĩ Jennifer Van Nuil, OUCRU; do ANRS-MIE tài trợ)

Nghiên cứu tiếp: MOVIDA Hep 2



Phương pháp

- ✓ Nghiên cứu thuần tập theo chiều dọc.
- ✓ Số lượng bệnh nhân tuyển chọn: 332 bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV
- ✓ Bắt đầu nghiên cứu: dự kiến 12/2023
- ✓ Hai tỉnh (Nghệ An và Yên Bái) với 4-5 OPC mỗi tỉnh sẽ tham gia dự án

Trân trọng cảm ơn



*Trọng cảm ơn các đồng nghiệp đến từ Bệnh viện
Đổng Đa và Trung tâm Y tế Nam Từ Liêm đã tham
gia thực hiện nghiên cứu*

*Chúng tôi cũng gửi lời cảm ơn chân thành đến các
bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu này*

*Cảm ơn ANRS-MIE đã tài trợ và hỗ trợ nghiên cứu
MOVIDA Hep 2*