

**Studio clinico EHVA T02/ANRS VRI07: “Studio clinico controllato randomizzato di fase II con placebo per valutare la somministrazione del vedolizumab, associata o meno a un vaccino terapeutico MVA contro l’HIV, in partecipanti che hanno iniziato una terapia antiretrovirale durante la fase di infezione acuta o cronica.”**

## 1. Qual è l’obiettivo di questo studio?

Questo studio clinico di fase II si propone di valutare una nuova terapia sperimentale per le persone che vivono con l’HIV. Il suo obiettivo è di valutare un **vaccino terapeutico sperimentale** in associazione con un’immunoterapia (un trattamento mirato a stimolare la risposta immunitaria) basato sull’impiego di un anticorpo. Lo studio ha due finalità principali:

- **Valutare la sicurezza e la tollerabilità** del vaccino sperimentale e dell’anticorpo, somministrati singolarmente o in combinazione.
- Valutare se il vaccino sperimentale e l’anticorpo, somministrati singolarmente o in combinazione, possono **tenere sotto controllo l’infezione da HIV** in partecipanti che seguono una terapia antiretrovirale, a seguito dell’interruzione di quest’ultima.

Lo studio cerca di determinare se il vaccino e l’anticorpo, somministrati singolarmente o in combinazione, possono generare una nuova risposta immunitaria contro l’HIV e/o rinforzare la risposta immunitaria esistente. La reazione immunitaria al vaccino e all’anticorpo sarà valutata contro placebo (vaccino privo di principi attivi/infusione inattiva).

## 2. Quali prodotti/terapie saranno valutati durante lo studio?

Lo studio valuterà l’azione di un vaccino terapeutico sperimentale insieme a un anticorpo. Il vaccino terapeutico sperimentale è un vaccino MVA, chiamato ANRS MVA HIV B e sviluppato dall’ Agenzia Nazionale Francese per la Ricerca sull’AIDS e l’Epatite Virale (ANRS) . Questo vaccino contiene delle sequenze genetiche del sottotipo B dell’HIV, il più diffuso in Europa. Queste sequenze sono chiamate Gag, Pol e Nef e sono trasportate da un vettore virale a base di MVA, ossia un virus vaccinico Ankara modificato. Questo virus non può replicarsi nelle cellule umane e agisce soltanto come vettore per “trasportare” i geni dell’HIV.

Inoltre, lo studio valuterà l’azione di un anticorpo monoclonale chiamato “vedolizumab”. Gli anticorpi monoclonali sono un insieme di anticorpi identici fra loro, clonati da un solo tipo di cellula del sistema immunitario. Il vedolizumab potrebbe rafforzare l’azione del sistema immunitario. Studi precedenti suggeriscono che il vedolizumab potrebbe impedire la replicazione dell’HIV e aiutare il sistema immunitario a controllare l’infezione da HIV anche quando la terapia antiretrovirale viene interrotta. Il vedolizumab è un’immunoterapia approvata per l’uso clinico nel trattamento di malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerosa).

## 3. Che cos’è un vaccino terapeutico contro l’HIV?

I vaccini possono essere preventivi (o a uso profilattico) o terapeutici. I vaccini preventivi sono somministrati a persone sane per prevenire infezioni o malattie. Questo tipo di vaccino agisce “insegnando” al sistema immunitario come combattere un virus o un altro microrganismo invasore prima che il nostro organismo entri in contatto con questi agenti patogeni. I vaccini terapeutici, invece, sono somministrati a persone che hanno un’infezione da HIV in corso. **L’obiettivo dei vaccini**

**terapeutici contro l'HIV è di aiutare il sistema immunitario a controllare l'infezione da HIV e a rallentare o frenare la progressione verso l'AIDS.** Non ci sono per ora vaccini terapeutici contro l'HIV disponibili sul mercato.

#### **4. Perché c'è bisogno di un vaccino terapeutico contro l'HIV?**

I vaccini terapeutici possono costituire un tassello supplementare alle terapie antiretrovirali (ART, *antiretroviral therapy*) in una futura strategia di controllo dell'HIV. Attualmente, le persone sieropositive all'HIV che seguono una terapia antiretrovirale possono vivere a lungo e in buona salute, ma devono prendere farmaci tutti i giorni, a volte risentendo di effetti collaterali e incontrando difficoltà nell'assumere farmaci quotidianamente per il resto della loro vita. Alcuni ricercatori stanno sviluppando approcci alternativi per aumentare il numero di opzioni terapeutiche a disposizione delle persone che vivono con HIV. I vaccini terapeutici potrebbero potenzialmente costituire una di queste opzioni alternative. Lo scopo sarebbe di sviluppare dei vaccini che possono tenere sotto controllo l'infezione da HIV in assenza di terapie antiretrovirali.

#### **5. Come vengono testati i vaccini terapeutici contro l'HIV?**

I vaccini terapeutici vengono valutati come tutti gli altri vaccini o farmaci. Devono passare attraverso rigorosi test pre-clinici (prima di essere sperimentati sugli esseri umani) e clinici per dimostrarne la sicurezza e l'efficacia. Tutte queste procedure richiedono un'approvazione da parte di comitati etici per garantire che la sicurezza e i diritti dei volontari che partecipano agli studi clinici siano salvaguardati e che lo studio segua le normative etiche in vigore. **I partecipanti agli studi clinici per valutare i vaccini terapeutici contro l'HIV sono persone sieropositive all'HIV.** Lo studio clinico si avvale di un protocollo dettagliato in cui sono descritte le modalità di valutazione del vaccino, paragonato allo standard di cura (cioè la terapia antiretrovirale), e le procedure per proteggere la sicurezza e i diritti dei volontari.

#### **6. Che cosa implica la partecipazione allo studio sul vaccino?**

Le persone che corrispondono ai criteri di eleggibilità dello studio clinico e che hanno espresso il loro consenso informato per partecipare saranno assegnati casualmente a gruppi diversi. Potranno ricevere il vaccino candidato in combinazione con l'anticorpo, o solo l'anticorpo. Per determinare se le risposte immunitarie osservate siano attribuibili al vaccino o all'anticorpo, lo studio clinico prevederà un "gruppo di controllo", che non riceverà alcuna sostanza attiva ma solo placebo. I placebo saranno somministrati secondo le stesse modalità di somministrazione delle sostanze attive.

Al fine di determinare se il vaccino sperimentale e l'anticorpo, somministrati in combinazione, oppure il solo anticorpo, siano in grado di generare una reazione immune e controllare l'infezione da HIV, **i partecipanti saranno invitati a interrompere la terapia antiretrovirale durante un breve periodo.** Questa procedura è anche chiamata "interruzione del trattamento analitico". Interrompere la terapia può presentare il rischio che l'HIV riprenda la replicazione e che la carica virale aumenti; non è una pratica raccomandata dalle linee guida di utilizzo della terapia antiretrovirale ed è accettata solo nei limiti di uno studio clinico. **I partecipanti che interromperanno la terapia nel quadro di questo studio verranno monitorati in maniera approfondita, e saranno invitati a riprendere la terapia in caso di aumento della carica virale.**

Durante tutta la durata dello studio, prevista per 37,5 mesi, ai partecipanti verrà chiesto di effettuare **visite regolari** nel centro clinico per ricevere i prodotti in sperimentazione e per sottoporsi a controlli e a prelievi di sangue. I partecipanti riceveranno **due iniezioni contenenti il vaccino sperimentale** o il **placebo**, e **sette infusioni intravenose di vedoluzimab** o di **placebo**.

## 7. Chi conduce lo studio?

Lo studio fa parte del progetto di ricerca della **European HIV Vaccine Alliance (EHVA)**. L'EHVA è un consorzio di 39 partner, tra cui si annoverano scienziati, organizzazioni della società civile, istituzioni di ricerca accademiche e industriali. L'organizzazione leader e sponsor tecnico, che detiene la responsabilità dello studio, è l'**Inserm-ANRS**, in Francia. L'ANRS è un'agenzia nazionale specializzata nella ricerca sull'HIV che è parte dell'**Inserm (Istituto nazionale per la salute e la ricerca medica)**.

Per maggiori informazioni: [www.anrs.fr](http://www.anrs.fr). L'**Unità di ricerca clinica MRC all'University College di Londra**, nel Regno Unito, supervisiona la condotta dello studio. Per maggiori informazioni: [www.ctu.mrc.ac.uk/](http://www.ctu.mrc.ac.uk/).

Lo studio sarà condotto in quattro paesi europei, in ognuno dei quali verrà gestito da un centro di ricerca nazionale. Tutti i centri coinvolti in questo studio dispongono di una grande esperienza nella gestione di studi clinici. Lo **European Aids Treatment Group** ha la funzione di mobilitare e rappresentare la comunità di persone che vivono con l'HIV. Altri membri della European HIV Vaccine Alliance sono coinvolti nell'analisi, la gestione di dati e la disseminazione delle informazioni e dei risultati dello studio.

Lo studio è finanziato dal Programma Horizon 2020 "Ricerca e innovazione" della Commissione Europea (sovvenzione n. 15.0337) e dal governo svizzero attraverso il Segretariato per l'Educazione, la Ricerca e l'Innovazione (SERI, sovvenzione numero 15.0337).

## 8. I partecipanti possono guarire dall'HIV?

Il regime vaccinale e l'immunoterapia proposti in questo studio sono sperimentali e non sappiamo ancora se saranno in grado di guarire dall'HIV. I prodotti verranno testati per la loro capacità di controllare la replicazione virale durante un periodo di tempo relativamente corto in assenza di terapia antiretrovirale (ART). Se i risultati saranno positivi – ossia se i regimi proposti saranno ben tollerati e dimostreranno la capacità di ritardare la ripresa della replicazione virale in assenza di ART per un periodo significativamente più lungo rispetto al placebo – ciò aprirebbe un'interessante pista di ricerca.

## 9. C'è un rischio di trasmissione dell'HIV durante l'interruzione del trattamento?

L'HIV può tornare rapidamente quando il trattamento viene interrotto, e può raggiungere livelli elevati tra i test settimanali di routine. Il rimbalzo della carica virale potrebbe anche essere associato a un rischio di trasmissione virale al/ai partner sessuale/i. Ecco perché è importante usare metodi alternativi per ridurre il rischio di trasmissione successiva dell'HIV quando il trattamento dell'HIV viene interrotto. Questo potrebbe essere non fare sesso, o solo con preservativi, o fare sesso con partner che prendono la profilassi pre-esposizione (PrEP).

Durante la fase di interruzione del trattamento dello studio, ai partecipanti verrà chiesto di tornare ogni settimana per i controlli. Questo per ridurre qualsiasi rischio per la salute dei partecipanti e per la trasmissione ai partner.

## **10. Chi sono i volontari che possono partecipare allo studio sul vaccino?**

Lo studio arruolerà dei partecipanti sieropositivi all'HIV. L'obiettivo è di arruolare 69 persone che corrispondono ai criteri di inclusione nei 6 centri che prendono parte alla ricerca. Possono partecipare allo studio le persone che vivono con l'HIV, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, che hanno iniziato una terapia antiretrovirale dopo il 2009 e che hanno seguito la terapia per almeno un anno prima della visita di arruolamento. Al momento dell'inclusione, la loro carica virale deve essere inferiore a 50 copie/ml e il loro livello di CD4 deve essere di almeno 500 cellule/mm<sup>3</sup>. Infine, i volontari devono essere disposti a interrompere la loro terapia antiretrovirale per un periodo di 24 settimane al massimo e a cambiare terapia se necessario.

## **11. Quali misure di salvaguardia sono attuate per i partecipanti alla sperimentazione per ridurre i rischi per la salute associati al COVID-19?**

Il team dell'EHVA ha posticipato l'inizio della sperimentazione in primavera per garantire che le persone interessate a partecipare alla sperimentazione abbiano potuto completare la loro vaccinazione COVID-19. Il team della sperimentazione EHVA prevede, sulla base delle attuali indicazioni nazionali, che le persone che vivono con l'HIV avranno avuto l'opportunità di completare le vaccinazioni COVID-19 e i probabili richiami verso la fine del 2021 in tutti i paesi partecipanti. La partecipazione alla sperimentazione richiederà che l'ultima vaccinazione abbia avuto luogo almeno 28 giorni prima di ricevere il vaccino sperimentale contro l'HIV. In previsione di una potenziale necessità di ulteriori vaccini di richiamo COVID-19 e di vaccini antinfluenzali durante la sperimentazione, gli investigatori clinici cronometreranno in modo sicuro le iniezioni di prova lasciando un intervallo di 28 giorni per evitare potenziali interferenze tra le vaccinazioni autorizzate e l'intervento sperimentale.

## **12. Sono interessato a saperne di più – chi posso contattare per maggiori informazioni?**

Se siete interessati a saperne di più sullo studio EHVA T02, potete contattare Giorgio Barbareschi, dello European AIDS Treatment Group, che vi metterà in contatto con un'associazione locale ([giorgio.barbareschi@eatg.org](mailto:giorgio.barbareschi@eatg.org)) o con il dipartimento comunicazione dell'EHVA per informazioni generali ([communication@ehv-a.eu](mailto:communication@ehv-a.eu)).