

EHVA T02/ANRS VRI07 Klinische Studie: “Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit Vedolizumab mit oder ohne einen therapeutischen HIV-Impfstoff auf MVA-Basis mit Personen, die während einer primären oder chronischen Infektion mit antiretroviralen Medikamenten begonnen haben”

1. Was ist der Zweck dieser Studie?

Diese Studie wird eine neue experimentelle Therapie für Menschen mit HIV prüfen: Untersucht wird **ein therapeutischer Impfstoffkandidat** zusammen mit einer Antikörper-basierten Immuntherapie (eine Behandlung, die darauf abzielt, Immunreaktionen zu verstärken). Die Studie hat **zwei**

Hauptziele:

- die **Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit** des experimentellen Impfstoffs mit dem Antikörper oder dem Antikörper allein
- Es soll beurteilt werden, ob der experimentelle Impfstoff und der Antikörper, allein oder in Kombination, **die HIV-Infektion** bei Studienteilnehmern unter antiretroviraler Behandlung **kontrollieren** können, wenn die antiretrovirale Therapie gestoppt wird.

Die Studie soll feststellen, ob der Impfstoff und der Antikörper, allein oder in Kombination, bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern neue Immunreaktionen gegen HIV hervorrufen bzw. vorhandene Immunreaktionen gegen HIV verstärken können. Die Immunreaktionen des Impfstoffs und des Antikörpers werden im Vergleich zu einem Placebo (einem inaktiven Scheinimpfstoff bzw. einer inaktiven Scheininfusion) beurteilt.

2. Welche Produkte / Therapien werden in der Studie untersucht?

Die Studie wird einen experimentellen therapeutischen Impfstoff zusammen mit einem Antikörper evaluieren. Der experimentelle therapeutische Impfstoff ist eine sog. modifizierte Vaccinia-Virus Ankara (MVA) Vakzine, bekannt als ANRS MVA HIV-B, die von der staatlichen französischen HIV-Forschungseinrichtung ANRS (Agence National de la Recherche) entwickelt wurde. Dieser Impfstoff enthält genetische Sequenzen des in Europa am häufigsten vorkommenden HIV-Typs, dem sog. Stamm B. Diese Sequenzen werden als gag, pol und nef bezeichnet und werden mit einem viralen Vektor verabreicht, der auf dem MVA beruht. Dieser virale Vektor kann sich nicht in menschlichen Zellen vermehren, aber er ist der “Träger” der HIV-Gene.

Die Studie wird ebenfalls einen monoklonalen Antikörper mit der Bezeichnung Vedolizumab untersuchen. Monoklonal bedeutet, dass der Antikörper von ein Klon einer Zelle des Immunsystems ist. Vedolizumab kann die Aktivität des Immunsystems verstärken. Frühere Studien legen nahe, dass Vedolizumab die HIV-Vermehrung hemmen und das Immunsystem bei der Kontrolle der HIV-Infektion unterstützen kann, selbst wenn die antiretrovirale Behandlung ausgesetzt wird. Vedolizumab ist eine Immuntherapie, die beim Menschen zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) zugelassen ist.

3. Was ist ein therapeutischer HIV-Impfstoff?

Impfstoffe können vorbeugend (präventiv) oder therapeutisch sein. Präventive Impfstoffe werden gesunden Personen verabreicht, um Infektionen oder Krankheiten zu verhindern. Dies erreichen

solche Impfstoffe, indem sie das Immunsystem lehren, ein Virus oder einen anderen Eindringling zu bekämpfen, bevor der Körper ihm ausgesetzt wird. Therapeutische Impfstoffe sind Impfstoffe, die Menschen verabreicht werden, die bereits eine Infektion haben. **Therapeutischer HIV-Impfstoffe helfen dem Immunsystem zu, die HIV-Infektion zu kontrollieren und eine Entwicklung von AIDS zu verlangsamen oder aufzuhalten.** Derzeit sind keine therapeutischen HIV-Impfstoffe zugelassen.

4. Warum werden therapeutische HIV-Impfstoffe benötigt?

Therapeutische Impfstoffe können Teil einer Strategie zur Kontrolle der Infektion bei Menschen mit HIV sein, die über das hinausgeht, was eine antiretrovirale HIV-Behandlung (ART) erreichen kann. Menschen, die mit HIV leben und ART nehmen, können ein langes und gesundes Leben führen, aber sie müssen ihre Medikamente täglich einnehmen. Es können Nebenwirkungen auftreten und manche Menschen finden

es schwierig, jeden Tag für den Rest ihres Lebens, ein Medikament einzunehmen. Forscherinnen und Forscher entwickeln alternative Ansätze, um die Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit HIV zu erweitern. Eine therapeutische Impfung könnte möglicherweise eine solche Alternative bieten. Das Ziel wäre die Entwicklung von Impfstoffen, die in der Lage sind, die HIV Infektion bei Menschen, in Abwesenheit von ART, zu kontrollieren.

5. Wie werden therapeutische HIV-Impfstoffe getestet?

Therapeutische Impfstoffe werden wie andere Impfstoffe oder Medikamente getestet. Sie durchlaufen strenge präklinische (nicht am Menschen durchgeführte) Studien und klinische Studien, um sicherzustellen, dass sie sicher und wirksam sind. Alle Maßnahmen erfordern die Genehmigung von Ethikkommissionen, um sicherzustellen, dass die Sicherheit und die Rechte der an der Studie teilnehmenden Freiwilligen geschützt werden und die Studien den ethischen Anforderungen entsprechen. **Therapeutische HIV-Impfstoffe werden mit Beteiligung von Menschen, die mit HIV leben, evaluiert.** Für die klinische Studie gibt es ein detailliertes Protokoll dazu, wie der Impfstoffkandidat im Vergleich zur Standardbehandlung (d.h. ART) bewertet. Unsere objective ist das die Sicherheit und Rechte der freiwilligen Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen geschützt werden.

6. Was ist während der Impfstoffstudie zu beachten?

Personen, die zur Teilnahme an der Studie geeignet sind und ihre ausdrückliche Einwilligung zur Teilnahme gegeben haben, werden nach dem Zufallsprinzip verschiedenen Gruppen zugeordnet. Sie werden entweder den Impfstoffkandidaten, den Antikörper oder eine Kombination aus beiden erhalten. Um herauszufinden, ob die beobachteten Reaktionen mit dem Impfstoff oder dem Antikörper zusammenhängen, wird eine Gruppe in die Studie einbezogen, die keine aktiven Inhaltsstoffe erhält: Das ist die Kontrollgruppe, die Plazebos erhalten wird (Scheinprodukte). Die Plazebos werden auf dieselbe Weise verabreicht wie die aktiven Wirkstoffe.

Um herauszufinden, ob der Impfstoffkandidat und der Antikörper, allein oder in Kombination, in der Lage sind, Immunantworten zu erzeugen und die HIV-Infektion zu kontrollieren, **werden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen gebeten, ihre HIV-Behandlung für eine kurze Zeit zu unterbrechen.** Dieses Verfahren ist als analytische Therapieunterbrechung bekannt. **Eine Behandlungsunterbrechung birgt das Risiko, dass sich HIV wieder vermehrt und die Viruslast ansteigt;** sie wird in Behandlungsrichtlinien nicht empfohlen und nur im Rahmen einer klinischen

Studie eingesetzt. **Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich im Rahmen dieser Studie einer Behandlungsunterbrechung unterziehen, werden sorgfältig überwacht, und die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn es Anzeichen für einen Anstieg der Viruslast gibt.**

Die Teilnehmer der Studie müssen während der Dauer der Studie, die auf 37,5 Monate angesetzt ist, regelmäßig das klinische Studienzentrum besuchen, um die zu evaluierenden Produkte zu erhalten, ihren Gesundheitszustand zu überwachen und Blutproben zur Untersuchung zur Verfügung zu stellen. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhalten **zwei Injektionen des Impfstoffkandidaten oder des Placebos** und **siebenmal intravenöse Infusionen von Vedoluzimab oder Placebo**.

7. Wer führt die Studie durch?

Die Studie ist Teil der Arbeit der **European HIV Vaccine Alliance (Europäische HIV-Impfstoff Allianz, EHVA)**. EHVA ist ein Zusammenschluss von 39 Partnern, darunter Wissenschaftler, Organisationen der Zivilgesellschaft sowie akademische und industrielle Forschungspartner. Die federführende Organisation und der technische Sponsor mit der Verantwortung für die Studie ist Inserm-ANRS in Frankreich. Die **ANRS** ist eine öffentliche Einrichtung, die zu **Inserm (dem französischen nationalen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung)** gehört und für die HIV-Forschung zuständig ist. Weiterführende Informationen finden Sie unter . Die **MRC Clinical Trials Unit am University College London** in Großbritannien beaufsichtigt die Durchführung der Studie. Weiterführende Informationen finden Sie unter www.ctu.mrc.ac.uk/.

Die Studie soll in vier europäischen Ländern durchgeführt werden; in jedem Land wird die Studie von einem nationalen klinischen Forschungszentrum durchgeführt. Alle Zentren, die an dieser Studie beteiligt sind, verfügen über umfassendes Know-how bei der Durchführung klinischer Studien. Die European Aids Treatment Group (EATG) ist Partner für die Community-Beteiligung. Andere Mitglieder der Europäischen HIV-Impfstoff-Allianz (EHVA) werden bei der Analyse, dem Datenmanagement und der Verbreitung von Studieninformationen und -ergebnissen Unterstützung leisten.

Die Studie wird von der Europäischen Kommission im Rahmen des Programms "Horizon 2020 Research and Innovation Programme (grant no. 681032)", und von der Schweizer Regierung durch SERI (grant no. 15.0337) finanziert.

8. Können Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen von HIV geheilt werden?

Das Impfschema und die Immuntherapie in dieser Studie sind experimentell, und wir wissen nicht, ob sie HIV heilen können. Die Mittel werden auf ihre Fähigkeit getestet, die Virusvermehrung über einen relativ kurzen Zeitraum ohne antiretrovirale Therapie (ARV) zu kontrollieren. Wenn die Ergebnisse positiv sind - d.h. wenn sich herausstellt, dass die Behandlung gut verträglich ist und die Zeit bis zur Virusvermehrung über einen wesentlich längeren Zeitraum im Vergleich zum Placebo verzögert werden kann - würde dies ein Signal für die weitere Erforschung dieser Behandlungsmethode darstellen.

9. Besteht während der Unterbrechung der HIV-Behandlung ein Risiko der HIV-Übertragung?

HIV kann nach einer Unterbrechung der HIV-Behandlung schnell wieder ausbrechen und zwischen den wöchentlichen Routinetests hohe Werte erreichen. Der Wiederanstieg der Viruslast kann auch mit dem Risiko einer Virusübertragung auf den/die Sexualpartner/in verbunden sein. Daher ist es wichtig, bei einer Unterbrechung der HIV-Behandlung alternative Methoden anzuwenden, um das Risiko einer HIV-Übertragung zu verringern. Dies könnte bedeuten, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten, nur unter Verwendung von Kondomen Geschlechtsverkehr zu haben oder mit Partnern, die eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) anwenden.

Während der Behandlungsunterbrechungsphase der Studie werden die Teilnehmer/innen gebeten, jede Woche zu Kontrolluntersuchungen zu kommen. Auf diese Weise soll das Risiko für die Gesundheit der Teilnehmer/innen und die Übertragung auf die Partner/innen verringert werden.

10. Was für Freiwillige werden für die Studie gesucht?

Ziel ist es, 69 geeignete Personen aus den sechs teilnehmenden Forschungszentren aufzunehmen. Personen sind zur Studienteilnahme geeignet, wenn sie mit HIV leben, zwischen 18 und 65 Jahre alt sind, nach 2009 eine antiretrovirale Therapie (ART) begonnen haben und mindestens für ein Jahr vor der Screeninguntersuchung (Eignungsuntersuchung) unter Therapie waren, bei der Screeninguntersuchung eine Viruslast <50 Kopien/ml und eine CD4-Zellzahl von mindestens 500 Zellen/mm³ aufweisen und dazu bereit sind, die Therapie für bis zu 24 Wochen zu unterbrechen und – falls erforderlich – die Therapie zu ändern.

11. Welche Schutzmaßnahmen werden für Studienteilnehmer/innen ergriffen, um die mit COVID-19 verbundenen Gesundheitsrisiken zu verringern?

Das EHVA-Team hat den Beginn der Studie im Frühjahr verschoben, um sicherzustellen, dass diejenigen, die an einer Teilnahme an der Studie interessiert sind, ihre COVID-19-Impfung abschließen konnten. Das EHVA-Studienteam geht davon aus, dass Menschen, die mit HIV leben, auf der Grundlage der aktuellen nationalen Leitlinien gegen Ende 2021 in allen teilnehmenden Ländern die Möglichkeit haben werden, die COVID-19-Impfung und wahrscheinlich auch die Auffrischungsimpfung zu erhalten. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist, dass die letzte Impfung mindestens 28 Tage vor der Verabreichung des experimentellen HIV-Impfstoffs stattgefunden hat. Da während der Studie möglicherweise weitere COVID-19-Auffrischungsimpfungen sowie Grippeimpfungen erforderlich sind, werden die klinischen Prüfer die Injektionen im Rahmen der Studie zeitlich so abstimmen, dass ein Abstand von 28 Tagen eingehalten wird, um mögliche Interferenzen zwischen den zugelassenen Impfungen und den experimentellen Maßnahmen zu vermeiden.

12. Ich möchte mehr erfahren - an wen kann ich mich für weitere Informationen wenden?

Wenn Sie daran interessiert sind, mehr über die EHVA T02-Studie zu erfahren, wenden Sie sich bitte an die European Aids Treatment Group für Kontakte zu lokalen Communities (projects@eatg.org) oder für allgemeine Anfragen an das EHVA-Kommunikationsteam (communication@ehv-a.eu).