

EHVA T02/ANRS VRI07 Étude Clinique: “ Essai randomisé de phase II contrôlé par placebo, du vedolizumab, seul ou associé à un vaccin thérapeutique MVA contre le VIH chez des personnes qui ont débuté le traitement antirétroviral lors de la primo-infection ou pendant la phase chronique de l’infection”

1. Quel est l’objectif de cet essai ?

Cet essai de phase II a pour objectif de tester une nouvelle thérapie expérimentale pour les personnes vivant avec le VIH. Il évaluera un **candidat vaccin thérapeutique** associé à un traitement d’immunothérapie basé sur un anticorps (destiné à stimuler les réponses immunitaires). L’essai a **deux objectifs principaux** :

- **Évaluer la toxicité et la tolérance** à l’anticorps seul ou en association avec le candidat vaccin.
- Vérifier si l’anticorps seul ou en association avec le candidat vaccin, peut **contrôler l’infection au VIH** chez les participants prenant un traitement antirétroviral, après l’interruption de ce traitement.

L’essai cherchera à déterminer si l’anticorps seul ou en association avec le vaccin, peut générer de nouvelles réponses immunitaires contre le VIH et/ou peut renforcer les réponses déjà présentes chez les participants. Les réponses immunitaires générées par le vaccin et l’anticorps seront évaluées par comparaison à un placebo (un vaccin ou une perfusion factice sans aucun effet).

2. Quel(le)s produits / thérapies sont évalué(e)s dans l’essai ?

Le but de l’essai est d’étudier les effets du vaccin thérapeutique expérimental associé à un anticorps. Le vaccin thérapeutique expérimental est un vaccin MVA, connu sous le nom de ANRS MVA-HIV-B développé par l’ANRS, l’agence française de recherche sur le VIH. Ce vaccin est composé de séquences génétiques de la forme du VIH la plus courante en Europe, appelée Clade B. Ces séquences appelées gag, pol et nef sont délivrées via un vecteur viral basé sur le Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). Bien que basé sur un virus, ce vecteur ne peut se répliquer dans les cellules humaines, en revanche il agit comme un « transporteur » des gènes du VIH.

L’essai va également évaluer un anticorps monoclonal appelé vedolizumab. Le terme monoclonal renvoie à la fabrication de cet anticorps par des cellules identiques qui sont toutes des clones d’une cellule immunitaire. Le vedolizumab pourrait renforcer l’action du système immunitaire. Des études antérieures suggèrent que le vedolizumab peut entraver la réplication du VIH et aider le système immunitaire à contrôler l’infection au VIH, même lorsque le traitement antirétroviral est interrompu. Le vedolizumab est une immunothérapie dont l’utilisation est autorisée chez l’homme pour le traitement de la maladie inflammatoire de l’intestin (maladie de Crohn et colite ulcéreuse).

3. Qu’est-ce qu’un vaccin thérapeutique ?

Les vaccins peuvent être prophylactiques (préventifs) ou thérapeutiques. Les vaccins préventifs sont administrés aux personnes en bonne santé pour les protéger d’une infection ou d’une maladie. L’objectif de ces vaccins est atteint lorsque le système immunitaire a appris à lutter contre un virus ou tout autre envahisseur avant que l’organisme y soit exposé.

Les vaccins thérapeutiques sont des vaccins administrés à des personnes déjà atteintes par une infection au VIH. **L'objectif des vaccins thérapeutiques contre le VIH est d'aider le système immunitaire à contrôler l'infection au VIH et à ralentir ou stopper son évolution vers le sida.** Aucun vaccin thérapeutique contre le VIH n'est actuellement disponible.

4. Pourquoi avons-nous besoin de vaccins thérapeutiques contre le VIH ?

Les vaccins thérapeutiques peuvent être inclus dans une stratégie visant à contrôler l'infection chez les personnes vivant avec le VIH, au-delà de ce que peut permettre le traitement antirétroviral (TAR) pour le VIH. Les personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement antirétroviral peuvent vivre longtemps et en bonne santé, mais la plupart doivent prendre leurs médicaments tous les jours et peuvent ressentir des effets secondaires. De plus, certaines d'entre elles peuvent avoir du mal à prendre un médicament tous les jours pour le reste de leur vie. Les chercheurs développent des approches alternatives afin d'augmenter les choix thérapeutiques pour les personnes vivant avec le VIH ce que pourrait constituer la vaccination thérapeutique. L'objectif serait de développer des vaccins capables de contrôler l'infection chez les personnes vivant avec le VIH, en l'absence de traitement antirétroviral.

5. Comment les vaccins thérapeutiques contre le VIH sont-ils évalués ?

Les vaccins thérapeutiques sont testés comme les autres vaccins ou médicaments. Pour s'assurer qu'ils soient sûrs et actifs, ils sont soumis à des essais rigoureux, qu'ils soient précliniques (sur des modèles animaux et/ou cellulaires en laboratoire) ou cliniques. Toutes les procédures doivent être approuvées par des comités d'éthique qui veillent à la sécurité et à la protection des droits des volontaires participant à l'essai, et au respect des règles éthiques.

Les vaccins thérapeutiques contre le VIH sont évalués grâce à la participation de personnes volontaires vivant avec le VIH. L'essai clinique est établi sur la base d'un protocole détaillé dans lequel est décrite la manière dont le candidat vaccin sera évalué comparativement à la norme de soins (en l'occurrence le traitement antirétroviral), et la manière dont la sécurité et les droits des volontaires seront garantis.

6. Que se passe-t-il pendant l'essai vaccinal ?

Les personnes répondant aux critères de participation à l'essai et ayant donné leur consentement éclairé à cette participation seront réparties au hasard dans différents groupes. Elles recevront soit la combinaison du candidat vaccin et de l'anticorps, soit l'anticorps seul. Afin de déterminer si les réponses observées sont liées à la combinaison vaccin/anticorps ou à l'anticorps, un groupe de personnes qui ne reçoit aucun des produits actifs est inclus dans l'essai : il s'agit de ce que l'on appelle un groupe contrôle, auquel un placebo (produit factice) sera administré. Les placebos seront administrés de la même manière que les produits actifs.

Afin de déterminer si le candidat vaccin associé à l'anticorps, ou si l'anticorps seul, est capable de générer des réponses immunitaires et de contrôler l'infection à VIH, **il sera demandé à tous les participants d'interrompre leur traitement antirétroviral pendant une courte période.** Cette approche s'appelle « interruption analytique du traitement ». **L'interruption analytique du traitement comporte le risque de rebond du VIH et d'une augmentation de la charge virale ;** elle ne figure pas aux recommandations de prise en charge thérapeutique, n'étant utilisée qu'en recherche

clinique. **Les participants qui interrompent leur traitement dans le cadre de cet essai seront suivis de près et leur traitement sera rétabli si des signes d'une augmentation de la charge virale apparaissent.**

Les participants à l'essai devront effectuer des **visites régulières** à leur centre d'essais cliniques pendant le déroulement de l'essai, **prévu pour durer 37 mois et demi**, afin de recevoir les produits en cours d'évaluation, d'être examinés et de fournir des échantillons de sang qui seront analysés. Les participants recevront **deux injections du candidat vaccin ou du placebo, et, à sept reprises, du vedolizumab ou un placebo en perfusion.**

7. Qui conduit l'essai ?

L'essai s'inscrit dans les travaux de recherche de l'**Alliance européenne pour un vaccin contre le VIH (EHVA)**. EHVA est un consortium de 42 partenaires, parmi lesquels des scientifiques, des organisations de la société civile et des partenaires de recherche universitaires et industriels. L'organisme dirigeant et promoteur technique, assumant la responsabilité de l'essai, est l'Inserm-ANRS en France. **L'ANRS** est une agence publique française, dépendante de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), chargée de la recherche sur le VIH. Pour plus d'information, consultez : www.anrs.fr/. **L'Unité des essais cliniques du MRC**, au **University College de Londres**, au Royaume-Uni, supervise la gestion de l'essai. Pour plus d'information, consultez : www.ctu.mrc.ac.uk/.

Il est prévu que l'essai se déroule dans quatre pays européens ; dans chacun de ces pays, l'essai sera géré par un centre national de recherche clinique. Tous les centres impliqués dans cet essai possèdent une grande expertise dans la conduite des essais cliniques. EATG (European AIDS Treatment Group) est le partenaire représentant les personnes vivant avec le VIH dans l'essai et est présent à tous les niveaux de gestion de l'essai, dont les comités de surveillance. D'autres membres de l'Alliance européenne pour un vaccin contre le VIH contribueront à l'analyse, la gestion des données et la diffusion de l'information et des résultats de l'essai.

L'essai est financé par le programme Horizon 2020 pour la recherche et l'innovation de la Commission Européenne (subvention n° 681032) et le gouvernement suisse, par le biais du SERI (subvention n° 15.0337).

8. Les participants à l'essai peuvent-ils guérir du VIH ?

Les participants à cet essai ne guériront pas du VIH. Le schéma vaccinal et l'immunothérapie de cet essai sont expérimentaux, et nous ne savons pas encore s'ils pourront être utilisés plus tard afin de contrôler la répllication virale du VIH. Les produits seront testés pour leur capacité à contrôler la répllication virale pendant une période relativement courte, en l'absence de traitement antirétroviral. Si les résultats sont positifs – c'est-à-dire si les produits testés sont bien tolérés et capables de retarder le redémarrage de la répllication virale sur une durée beaucoup plus longue comparé au placebo – cela démontrera que l'on peut poursuivre des recherches sur le schéma étudié.

9. Y a-t-il un risque de transmission du VIH pendant l'interruption du traitement antirétroviral ?

Le VIH peut réapparaître rapidement lorsque le traitement antirétroviral est interrompu et il peut atteindre des niveaux élevés entre les tests hebdomadaires de routine. Le rebond de la charge virale

pourrait également être associé à un risque de transmission virale au(x) partenaire(s) sexuel(s). Pour cette raison, il est important d'utiliser des méthodes alternatives pour réduire le risque de transmission du VIH lorsque n cas d'interruption du traitement. Il peut s'agir de ne pas avoir de relations sexuelles, ou seulement avec des préservatifs, ou d'avoir des relations sexuelles avec des partenaires qui prennent une prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Pendant la phase d'interruption du traitement de l'étude, il sera demandé aux participants de revenir chaque semaine pour des visites de contrôles. Ceci afin de réduire tout risque pour la santé des participants ainsi que la transmission aux partenaires.

10. De quel type de volontaires l'essai a-t-il besoin ?

L'essai recrutera des personnes vivant avec le VIH. L'objectif est de recruter 69 personnes répondant aux critères de l'essai dans les six centres de recherche participants. Les personnes peuvent participer à l'essai si elles vivent avec le VIH, sont âgées de 18 à 65 ans, ont commencé une thérapie antirétrovirale après l'année 2009, ont été sous traitement pendant au moins un an avant le processus de sélection (screening) de l'essai - avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml et au moins 500 CD4/mm³ au screening - et sont prêtes à interrompre leur traitement pendant 24 semaines au maximum, et changer de traitement si cela devient nécessaire.

11. Quelles sont les mesures de précaution mises en place pour les participants à l'essai afin de réduire les risques liés au COVID-19 ?

L'équipe de l'EHVA a reporté le début de l'essai au printemps pour s'assurer que les personnes intéressées à participer à l'essai auront pu effectuer leur vaccination par COVID-19. L'équipe de l'essai EHVA prévoit, sur la base des directives nationales actuelles, que les personnes vivant avec le VIH auront eu l'occasion d'effectuer les vaccinations COVID-19 vers la fin de 2021 dans tous les pays participants. Pour participer à l'essai, il faudra que la dernière vaccination ait eu lieu au moins 28 jours avant la réception du vaccin expérimental contre le VIH. En prévision de la nécessité éventuelle d'administrer d'autres vaccins COVID-19 ainsi que les vaccins contre la grippe pendant l'essai, les investigateurs cliniques programmeront les injections de l'essai en toute sécurité en laissant un intervalle de 28 jours afin d'éviter toute interférence potentielle entre les vaccinations autorisées et les interventions expérimentales.

12. J'aimerais en savoir plus – qui puis-je contacter ?

Si vous souhaitez en savoir plus sur l'essai EHVA T02, veuillez prendre contact avec l'EATG (projects@eatg.org), et pour des questions d'ordre plus général, l'équipe de communication de l'EHVA (communication@ehv-a.eu).