Vaccino anti-AIDS: verso le fasi finali della ricerca

Dr. Barbara Ensoli, M.D., Ph.D
Direttore, Centro Nazionale AIDS
Istituto Superiore di Sanità

Conferenza Plus Onlus
Bologna, Sala Tondelli di Teatri di Vita
10 luglio 2014

Perché Tat è un candidato ottimale per un vaccino contro l'HIV

- **Tat è un fattore chiave per la virulenza del virus ed è essenziale per la sua replicazione:** *Tat è rilasciato dalle cellule infette, attiva le cellule bersaglio e favorisce l'infezione e la diffusione del virus ad altre cellule*.
- **Tat è essenziale per il virus per stabilire l'infezione primaria, per mantenere i serbatoi del virus e per promuovere la riattivazione del virus** nell'infezione cronica, anche nei soggetti in terapia cART.
- **Gli anticorpi anti-Tat sono presenti solo nel 20%** dei soggetti infettati asintomatici e la loro presenza correla con una bassa o assente progressione verso l'AIDS
- **Gli anticorpi anti-Tat bloccano l'entrata del virus nella cellula e contrastano l'effetto schermante di Tat su Env ristabilendo anche la neutralizzazione del virus da anticorpi anti-Env**

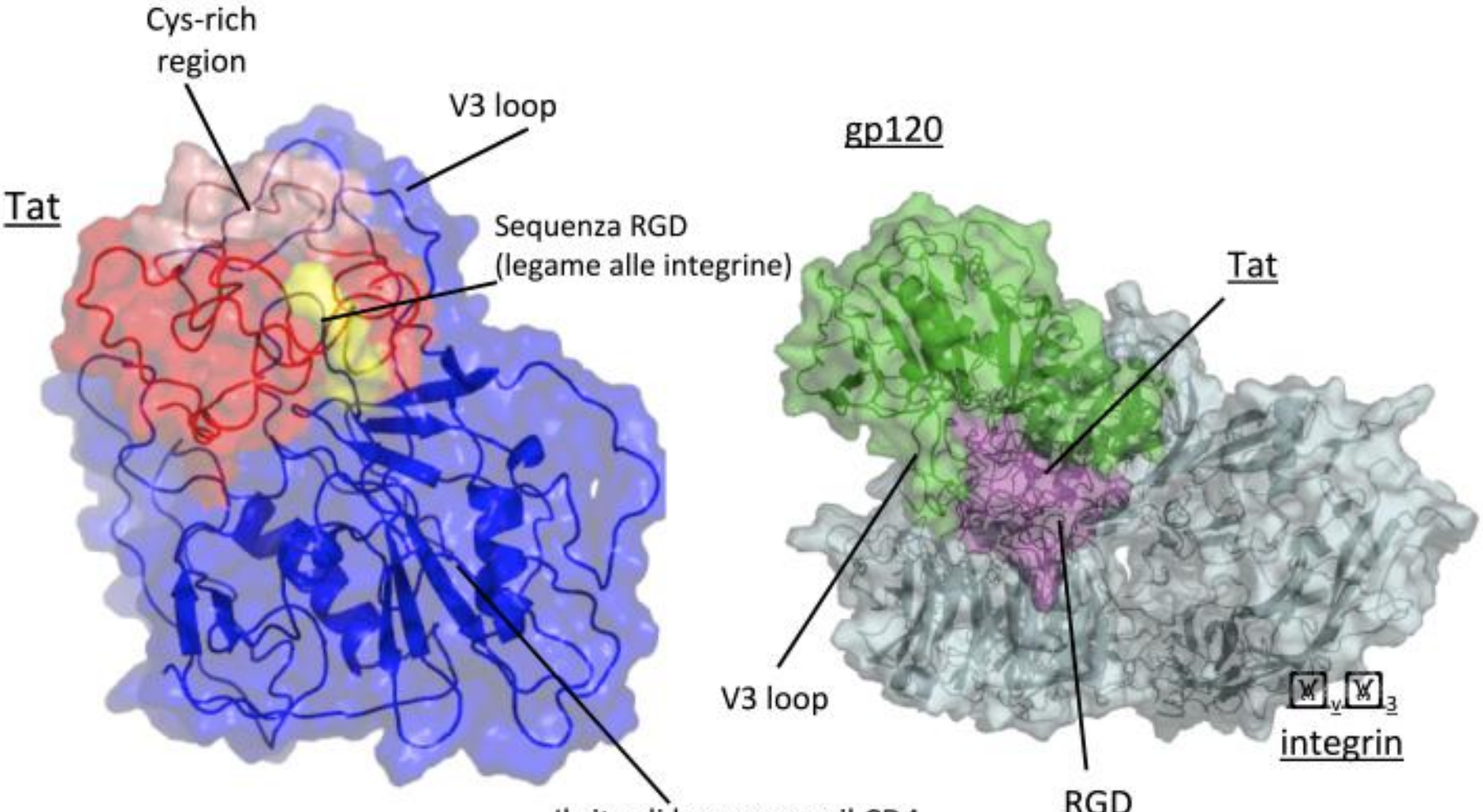
CENTRO NAZIONALE AIDS

Il ruolo di Tat nella promozione dell'infezione e perché gli anticorpi anti-Tat sono essenziali per bloccarla

CENTRO NAZIONALE AIDS

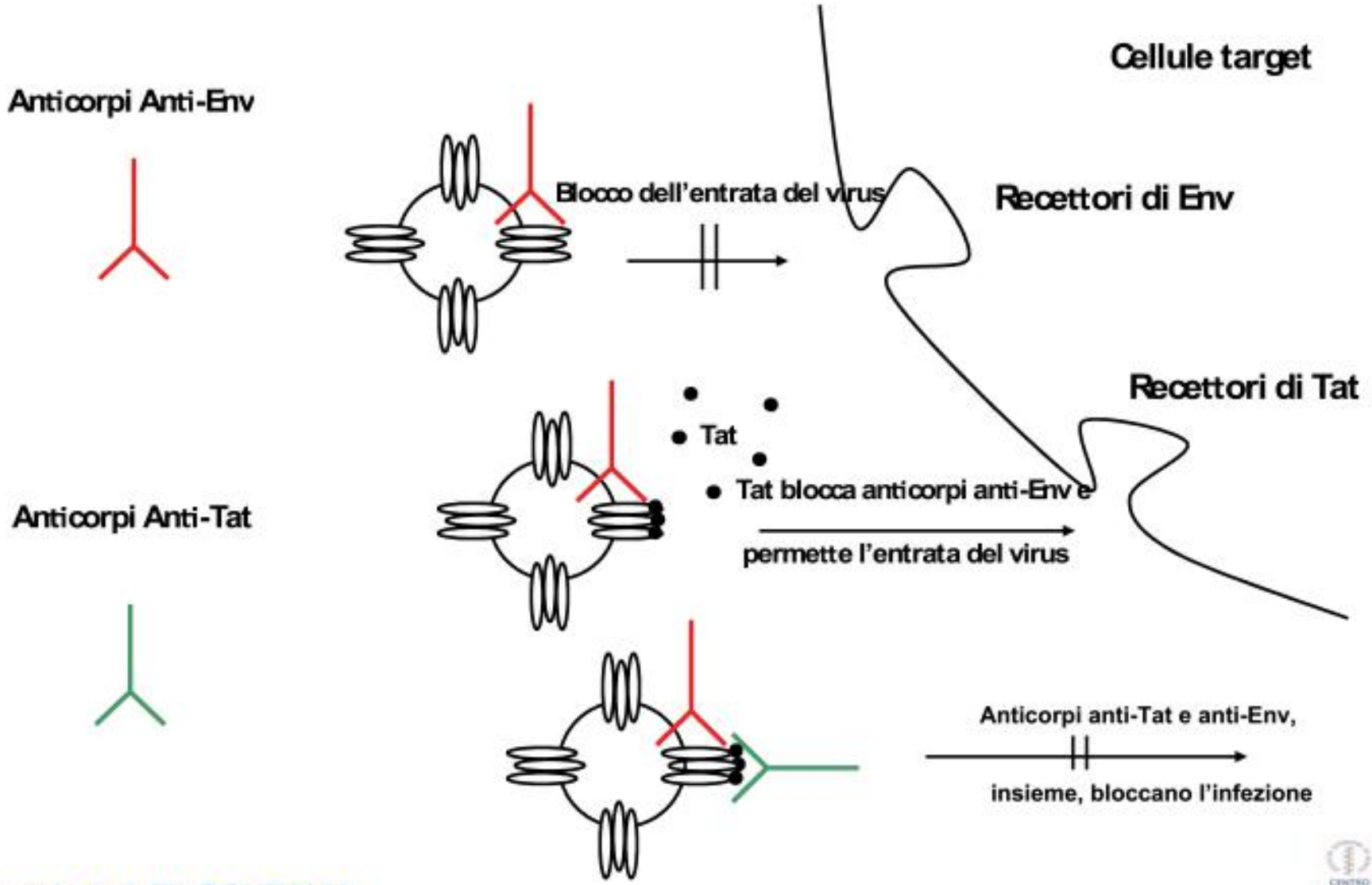
Tat si lega ad Env formando un complesso di entrata di HIV

(modelli di modeling-docking del complesso binario Tat/*Env* e di quello ternario di integrineTat/*Env*/$\alpha_v\beta_3$)



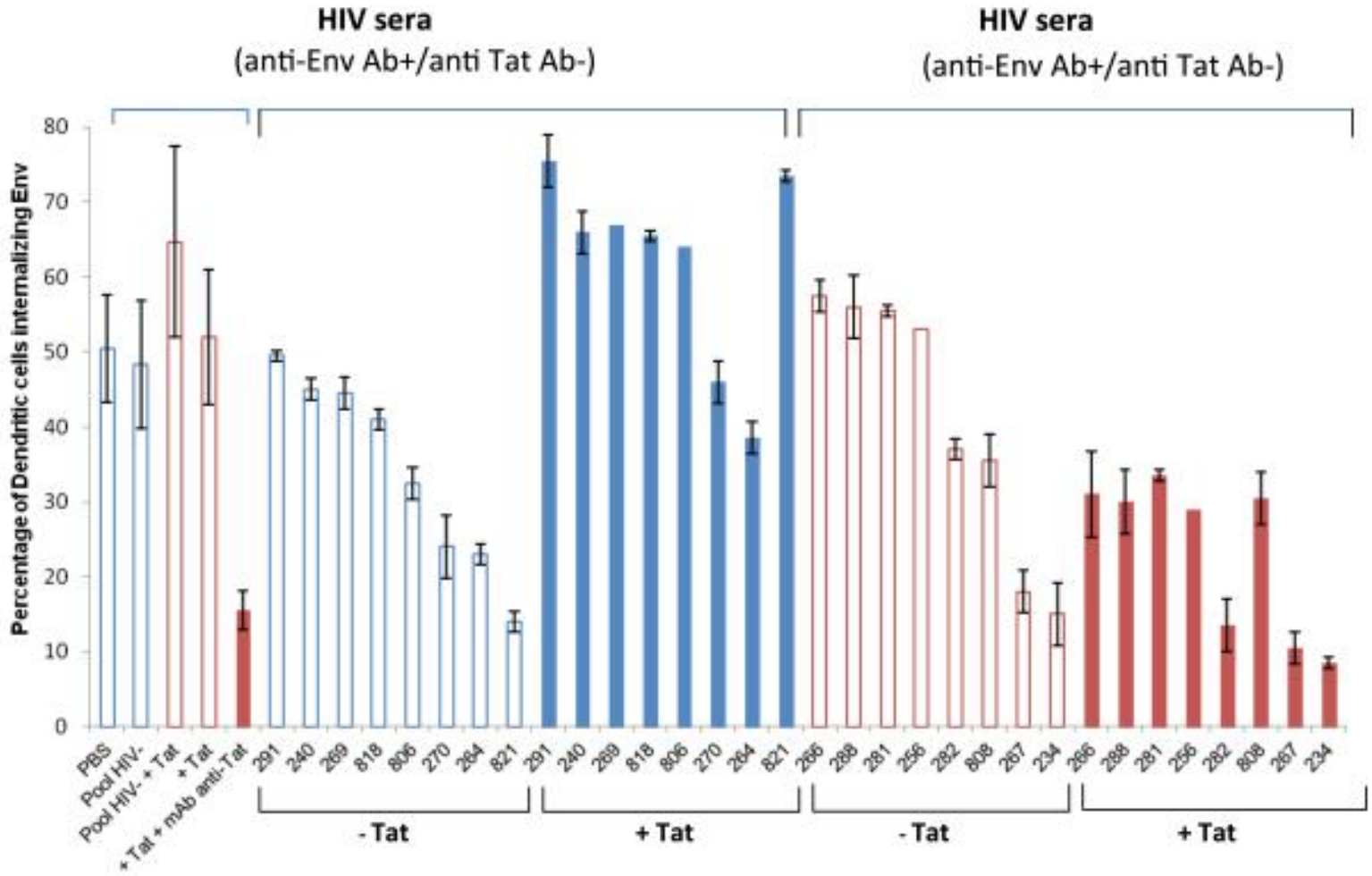
Monini et al, PLoS ONE 2012

Legandosi a Tat, l'HIV elude gli anticorpi anti-Env



Monini et al, PLoS ONE 2012

Gli anticorpi anti-Env in presenza di Tat diventano inefficaci nel bloccare l'entrata di Env; gli anticorpi anti-Tat ristabiliscono questo effetto



Monini et al, PLoS ONE 2012

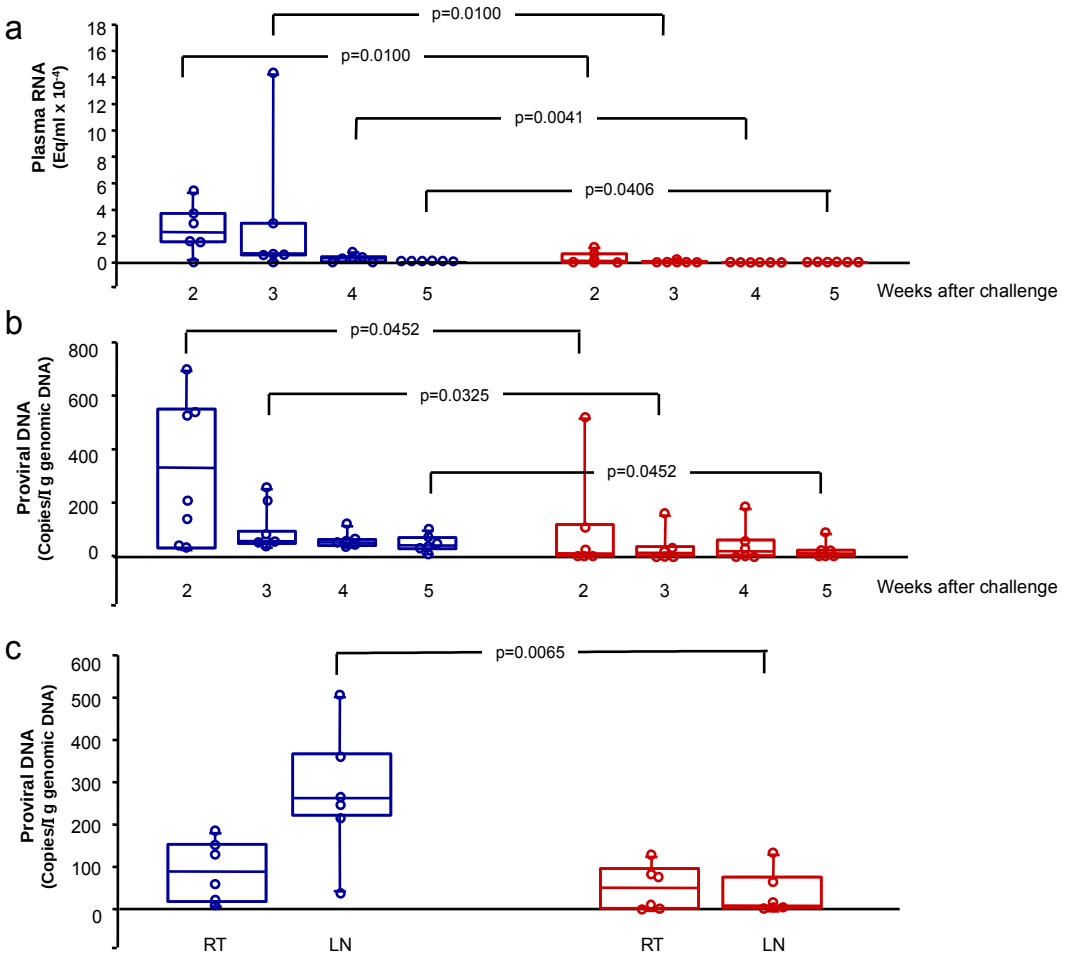
CENTRO NAZIONALE AIDS

Effetti dell'immunizzazione mucosale con la combinazione Tat/Env (*ΔV2*) nei macachi: Contenimento dell'infezione nei vaccinati con Tat/Env ma non nel gruppo di controllo

A: Box plots dell'RNA virale nel sangue dopo 2, 3, 4 e 5 settimane dall'infezione intrarettale

B: Box plots del DNA provirale nel sangue dopo 2, 3, 4 e 5 settimane dall'infezione

C: DNA provirale alla 4ª settimana dall'infezione nei tessuti rettali (*RT*) e nei linfonodi inguinali (*LN*)



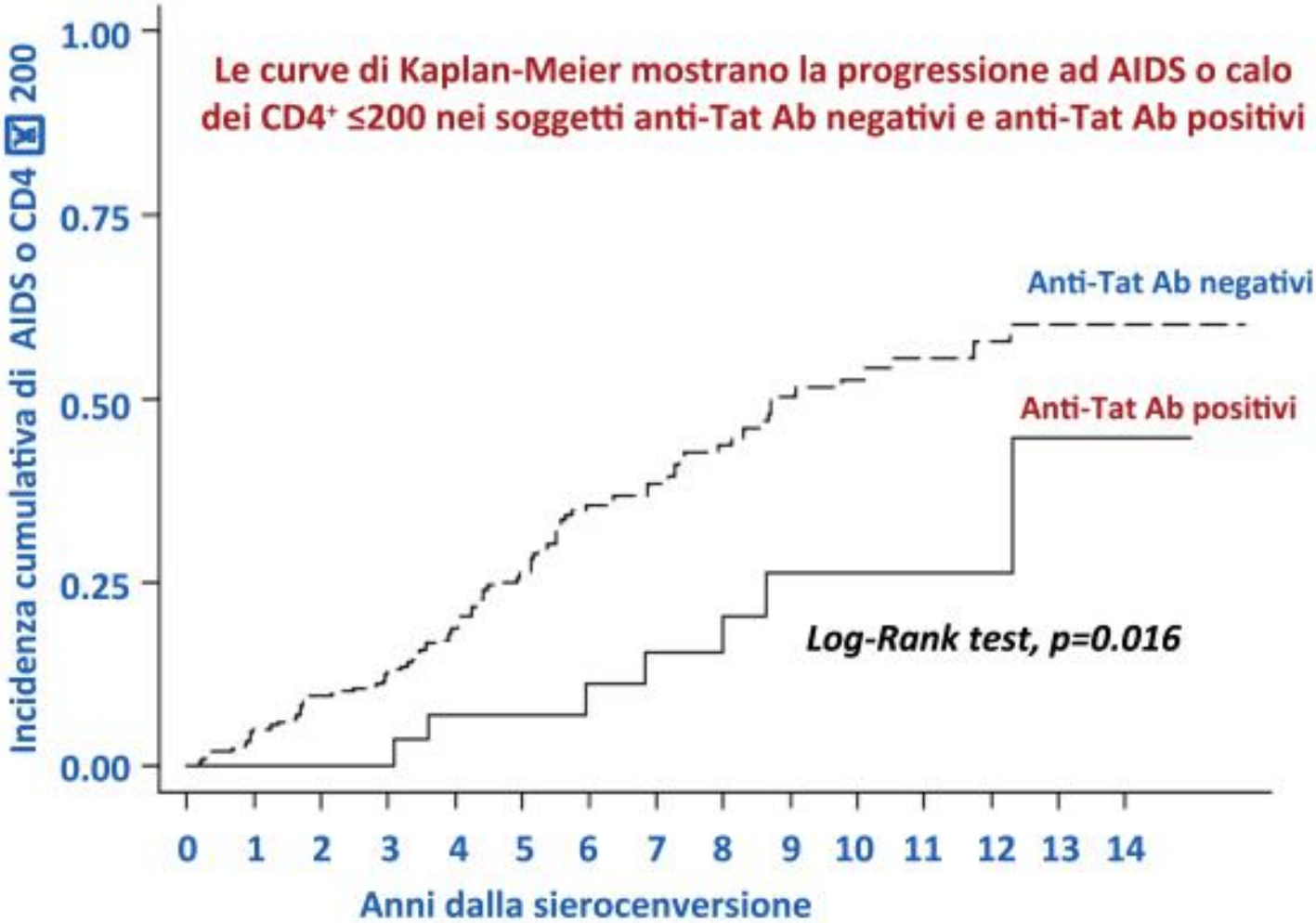
Rosso: *scimmie vaccinate con Tat/Env (N=6).* ***Blu***: *gruppo di controllo (N=6).*

Monini et al, PLoS ONE 2012

Risultati degli studi osservazionali trasversali e longitudinali

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studio Italiano sulla Sieroconversione, 1985-2000 (14 anni)
252 individui HIV+ (anti-Tat Ab- n=222, anti-Tat Ab+ n=30)



Rezza G. et al, J. Infect. Dis., 2005

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studi clinici osservazionali prospettici

Codice	Studio	Tipo	Paese	Status	N. di volontari
ISS OBS T-003	Naïve	Longitudinale	Italia	Completato	73
ISS OBS T-002	In trattamento ARV	Longitudinale	Italia	Completato	105
ISS OBS T-004	In trattamento ARV e naïve	Trasversale	S.Africa	Completato	531
	Totale volontari				**709**

Bellino S. et al, Retrovirology 2014, Tripiciano A. et al. e Tavoschi L. et al, manoscritti in preparazione

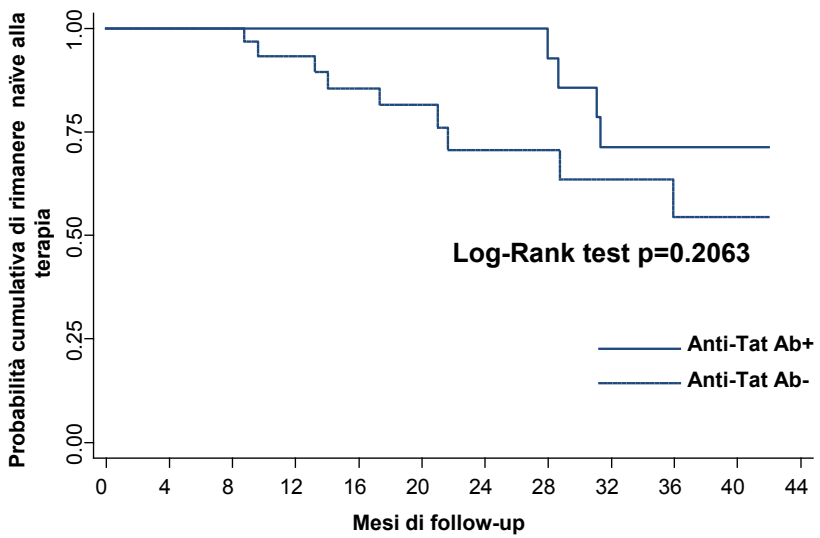
CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS OBS T-003: Studio Osservazionale:

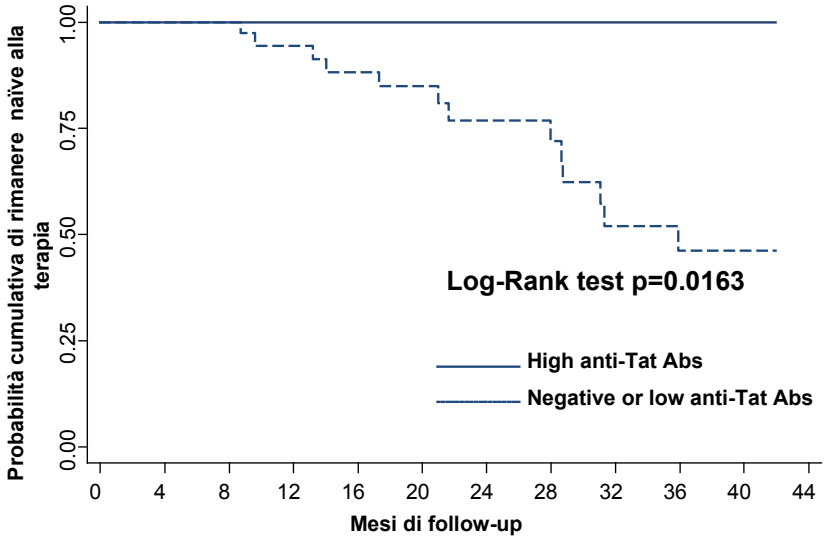
(*Individui Asintomatici con HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale*)

Stime di Kaplan-Meier sulla

probabilità cumulativa di rimanere naïve alla terapia in base alla positività per anticorpi anti-Tat e in base ai titoli anticorpali (anti-Tat elevati e/o persistenti verso titoli bassi e transitori o soggetti anti-Tat negativi)



Anti-Tat Ab+: n=20 - Anti-Tat Ab-: n=41



Alti Anti-Tat Ab+: n=11 - Negativi o bassi Anti-Tat Ab: n=50

Tempi (mediana) di progressione stratificati per anticorpi anti-Tat

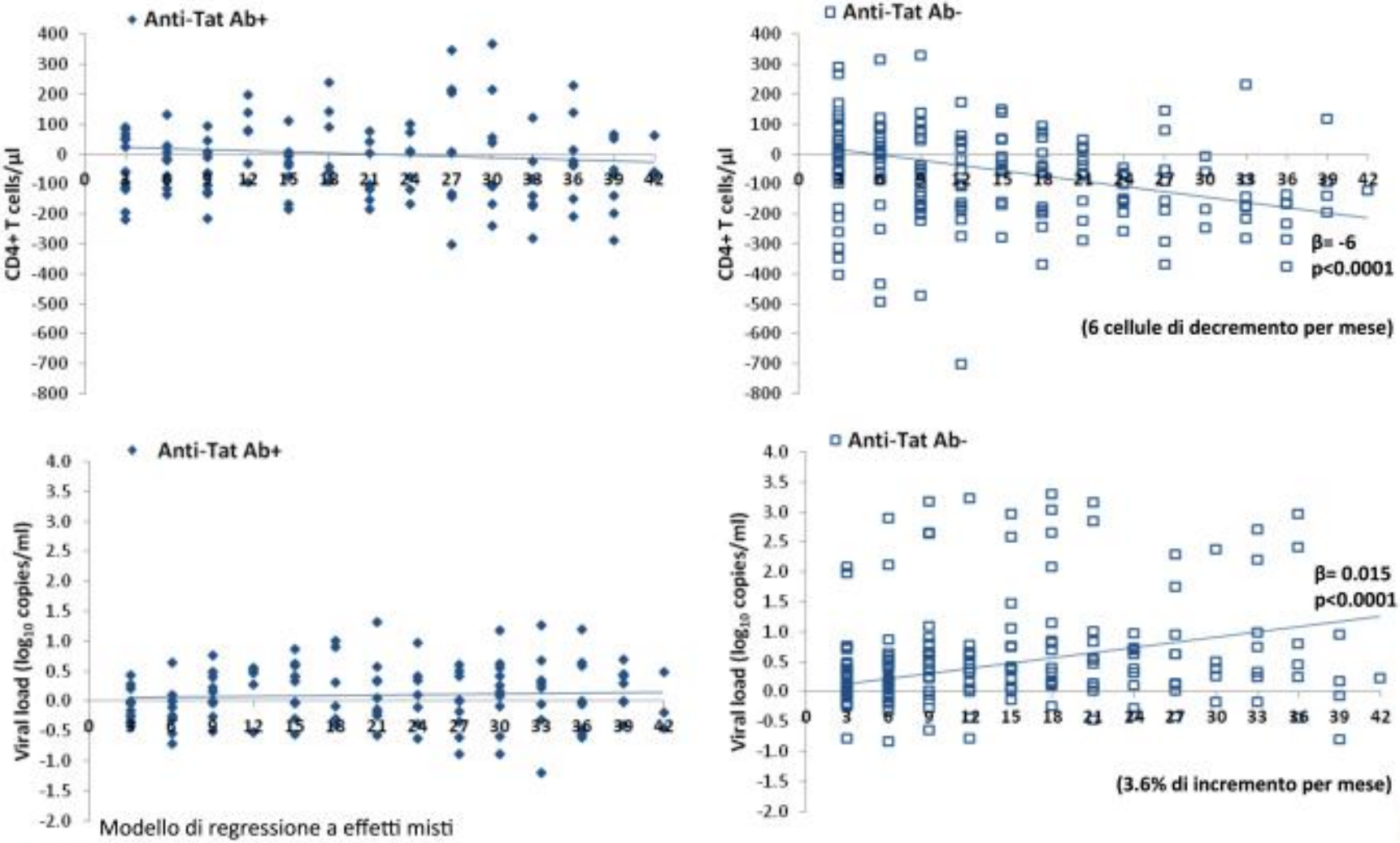
alti/persistenti: non progression
bassi/transitori: 30 mesi
assenti: 17 mesi

Bellino S. et al., Retrovirology 2014

ISS OBS T-003: Studio Osservazionale
(Individui HIV-1+ Asintomatici naïve alla terapia antiretrovirale)

Numero di cellule CD4+ e carica virale stratificati per anticorpi anti-Tat

Cambiamenti rispetto al basale per mesi di osservazione in soggetti positivi o negativi per anticorpi anti-Tat



Bellino S. et al., Retrovirology 2014

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studi clinici con il vaccino Tat

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studi clinici con il vaccino Tat e loro follow-up

Codice	Studio	Tipo	Nazione	Status	No. di volontari
ISS P-001	Studio preventivo di fase I (*Tat*)	Randomizzato, doppio cieco, placebo controllato	Italia	Completato	20
ISS T-001	Studio terapeutico di fase I (*Tat*)	Randomizzato, doppio cieco, placebo controllato	Italia	Completato	27
ISS T-002	Studio terapeutico di fase II (*Tat*)	Randomizzato, in aperto	Italy	Completato	168
ISS T-003	Studio terapeutico di fase II (*Tat*)	Randomizzato, doppio cieco, placebo controllato	S. Africa	In corso	200
ISS P-002	Studio preventivo di fase I* (*Tat+Env*)	Randomizzato, in aperto	Italia	Completato	11
	Totale volontari (*con placebo*) **Total volontari vaccinati**				**426** **314**

**arruolamento dei volontari sospeso a Gennaio 2013 a causa della data di scadenza della componente vaccinale Env (Novartis) non più conforme a quanto richiesto dalla nuova linea guida europea sui prodotti Biotecnologici*

ISS T-002 EF-UP	Follow-up esteso sui pazienti arruolati nello tudio clinico ISS T-002	Longitudinale	Italia	In corso	**63**

***Publicazioni**: Ensoli B. et al. AIDS 2006, Ensoli B. et al. AIDS 2008, Ensoli B. et al. Vaccine 2009, Longo O. et al. Vaccine 2009, Bellino S. et al. Reviews on Recent Clinical Trials 2009,Luzi A.M. et al. AIDS Care 2011, Ensoli B et al. PLoS ONE 2010.*

CENTRO NAZIONALE AIDS

Razionale per l'uso del vaccino Tat nell'ambito della terapia cART

➢La terapia cART è il maggiore strumento terapeutico contro l'HIV. Tuttavia, sebbene efficace nella soppressione della replicazione virale…

◆…..riduce solo in parte la disfunzione e l'attivazione immune cronica che sono, invece, le cause di un rischio aumentato per **altre patologie (co-morbidità)** (*cardiovascolari, neurologiche, malattie del fegato e del rene, tumori, invecchiamento precoce, e altro)* e portano ad un **rischio di morte 7 volte maggiore** rispetto alla popolazione normale.

◆Le co-morbidità determinano un aumento rilevante dei costi a carico dei Sistemi Sanitari Nazionali nella cura dell'HIV: negli Stati Uniti si registra una spesa media annua di 20 mila dollari che sale a 40 mila nei pazienti in uno stadio avanzato della malattia, ed il costo medio di trattamento a vita di un paziente ammonta a circa 380 mila dollari. Nel 2012, gli USA hanno speso quasi 15 miliardi di dollari per la cura e i farmaci per l'HIV.

◆Le co-morbidità sono conseguenti all'attivazione cronica e disregolazione del sistema immune causate dall'infezione persistente nei serbatoi del virus resistenti alla terapia cART.

Razionale per l'Immunizzazione Terapeutica di persone HIV+

Nelle persone Naïve alla terapia

Ritardo o blocco della progressione in AIDS o dell'inizio della terapia cART

Nelle persone HIV+ che necessitano di terapia cART o già in trattamento

1. intensificazione della terapia cART
   a) Riduzione del tempo di risposta alla terapia
   b) Blocco o riduzione della trasmissione del virus
   c) Compensa le carenze della terapia cART (riduzione dell'attivazione residua e/o ripristino del sistema immunitario, riduzione del DNA provirale).
2. Semplificazione della terapia
3. Interruzione della terapia a seguito dell'intensificazione della cART

CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS T-002:
Studio Terapeutico di Fase II

Trial Randomizzato, in aperto, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza del *vaccino Tat* in soggetti adulti, HIV positivi, negativi per anticorpi anti-Tat, in terapia cART efficace

ClinicalTrial.gov identifier: NCT00751595

ANALISI DEI DATI FINO ALLA 144ma SETTIMANA (3 ANNI)

CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS T-002: Protocollo

- Obiettivo primario: ***immunogenicità***
- Obiettivo secondario: ***sicurezza***
- test di seconda linea esporatori : ***biomarcatori di efficacia***
- Trial clinico randomizzato, aperto, di **Fase II** multicentrico (***11*** *centri clinici in Italia*), **condotto su 168 volontari in terapia HAART con infezione cronica soppressa** (*plasma viremia <50 copie/mL negli ultimi 6 mesi, conta dei CD4⁺ ⌈ 200 cellule/⌈ L e qualunque nadir pre-HAART per i CD4*), randomizzati in **4** gruppi di trattamento (***7.5 µg***, ***3*** *or* ***5*** *volte;* ***30 µg***, ***3*** *or* ***5*** *volte, somministrato ad intervalli di 4 settimane*)
- **Gruppo di Riferimento: 88 volontari in HAART efficace (virologicamente soppressi)**, arruolati in uno **Studio Osservazionale** ("***OBS***") prospettico parallelo, con **identici criteri di inclusione**, condotto negli stessi **centri clinici** dagli stessi Sperimentatori e con gli stessi test di laboratorio effettuati dallo stesso Laboratorio Centralizzato.

Ensoli B. et al. PLoS ONE 2010 and Ensoli F. et al., submitted

CENTRO NAZIONALE AIDS

A.

- Sicurezza
- Risposta immune Vaccino-specifica

CENTRO NAZIONALE AIDS

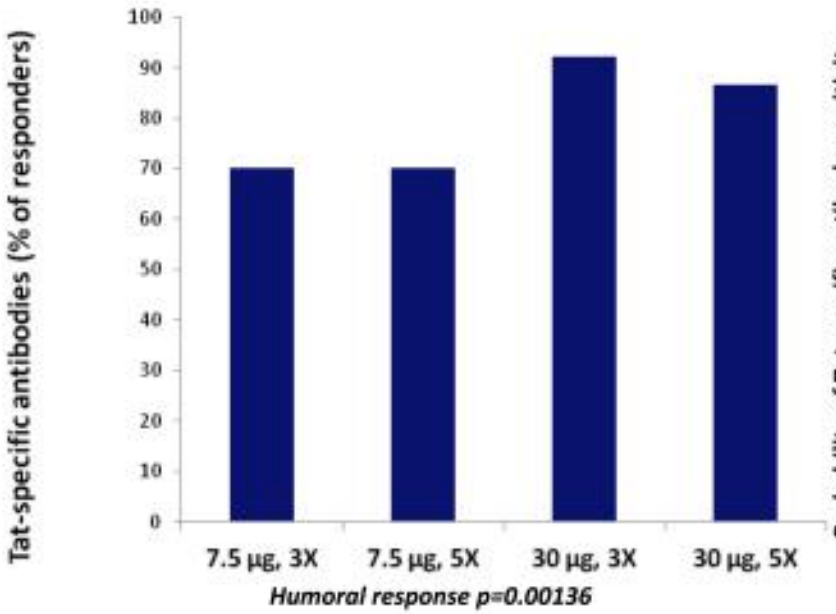
Dati di sicurezza dello studio ISS T-002 : Conclusioni

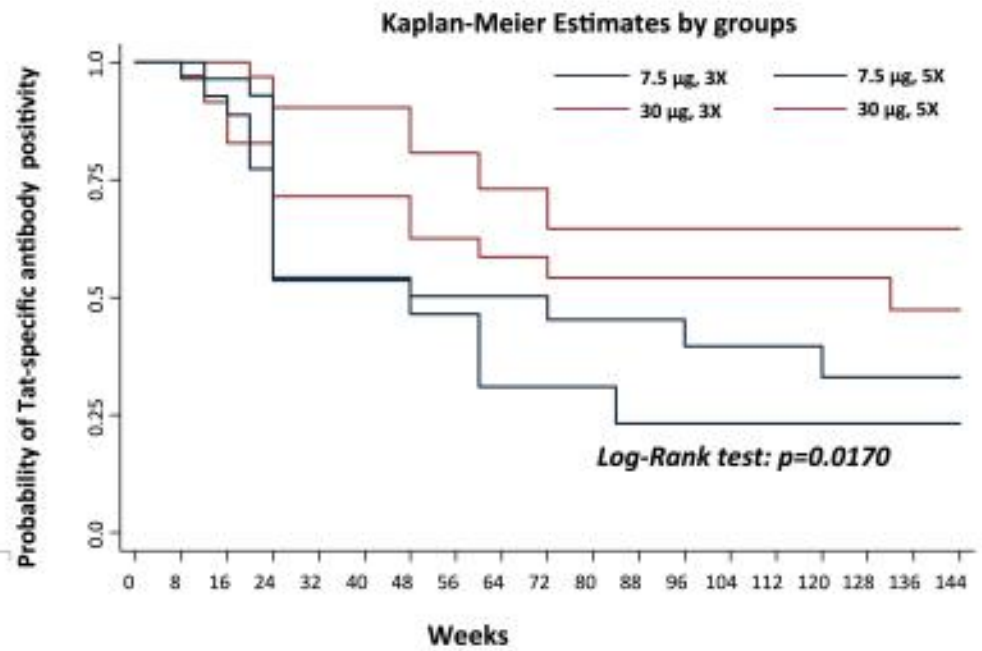
L'immunizzazione conTat è sicura e ben tollerata, come indicato dal Board indipendente DSMB dopo l'analisi dei dati di tutti gli Eventi Avversi (AE)

- **Nessun AE rilevante si è verificato durante lo studio, e la maggior parte di essi erano previsti, per soggetti affetti da HIV, sia per frequenza che per tipologia**
- **Gli eventi sono stati per lo più locali, legati al sito dell'iniezione e di lieve gravità**

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat induce risposte immuni umorali specifiche e persistenti (*fino a 3 anni*)





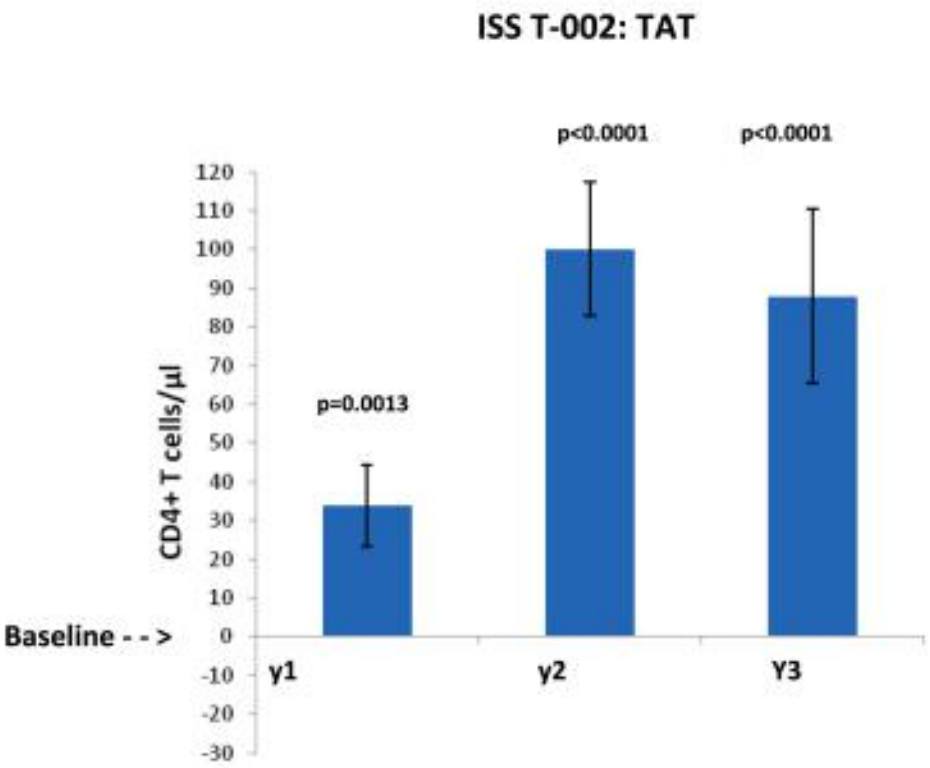
CENTRO NAZIONALE AIDS

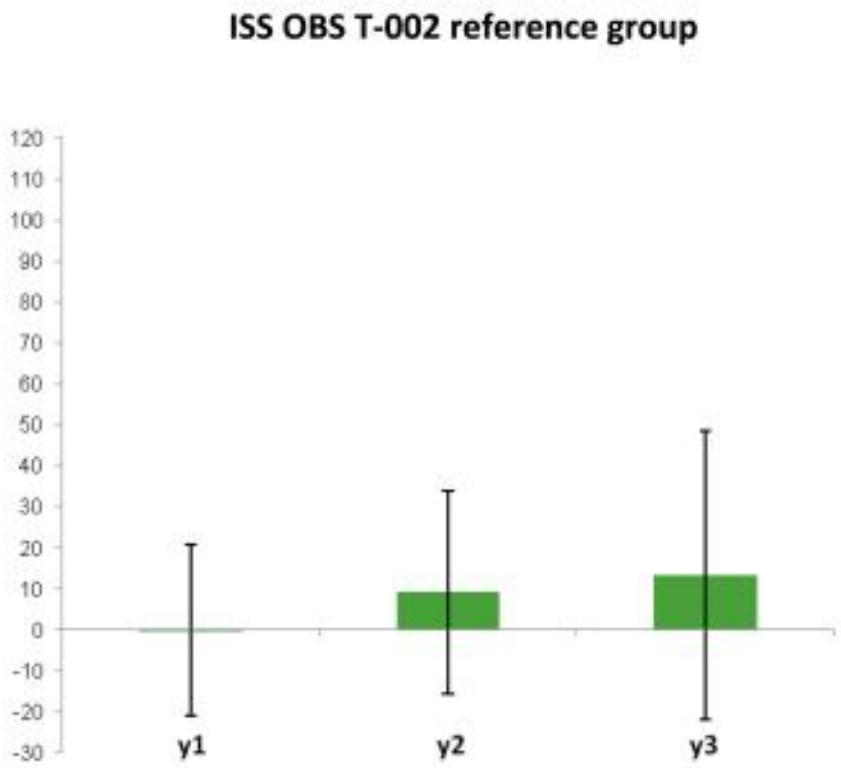
B. Ripristino dell'omeostasi del sistema immunitario

- cellule CD4, CD8, B e NK
- sottopopolazioni funzionali CD4 e CD8
- markers di immunoattivazione

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat induce un incremento significativo del numero di cellule T CD4⁺ nei 3 anni, comparato con il gruppo di riferimento "OBS"

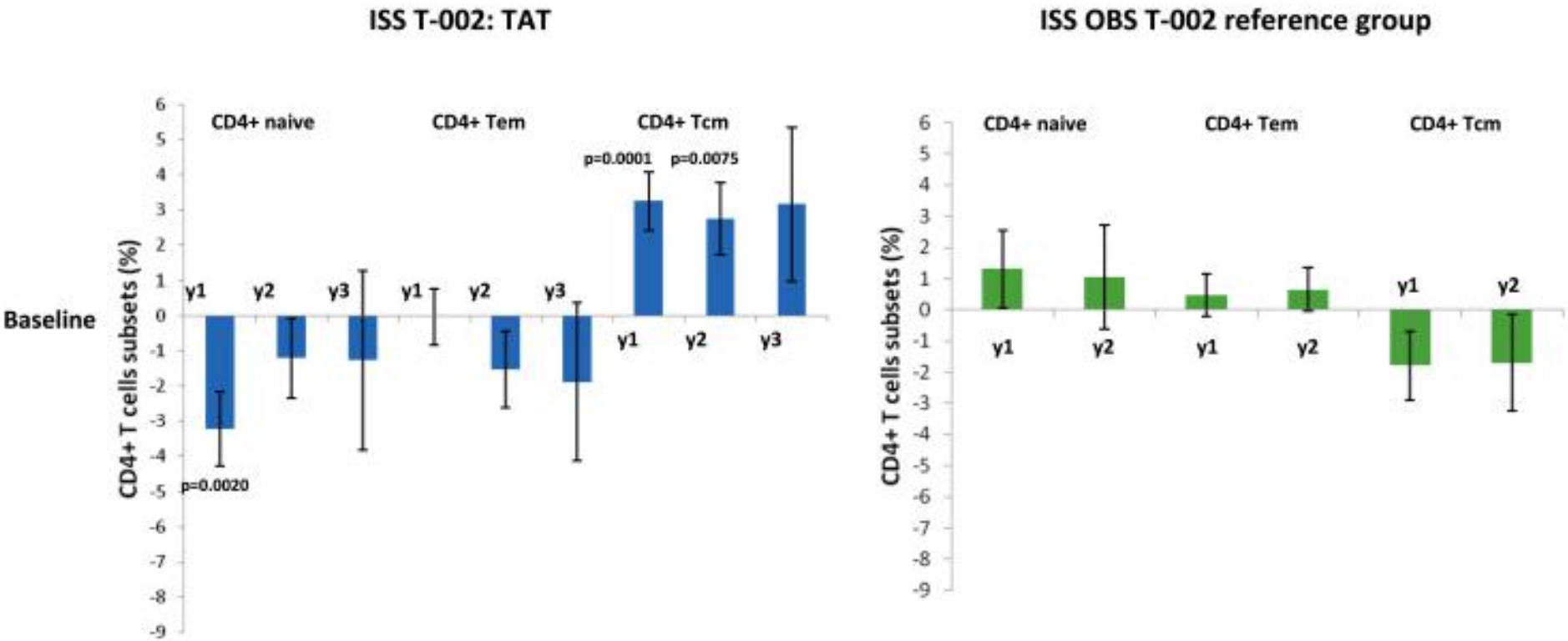




Ensoli B. et al, PLoS ONE, 2010

CENTRO NAZIONALE AIDS

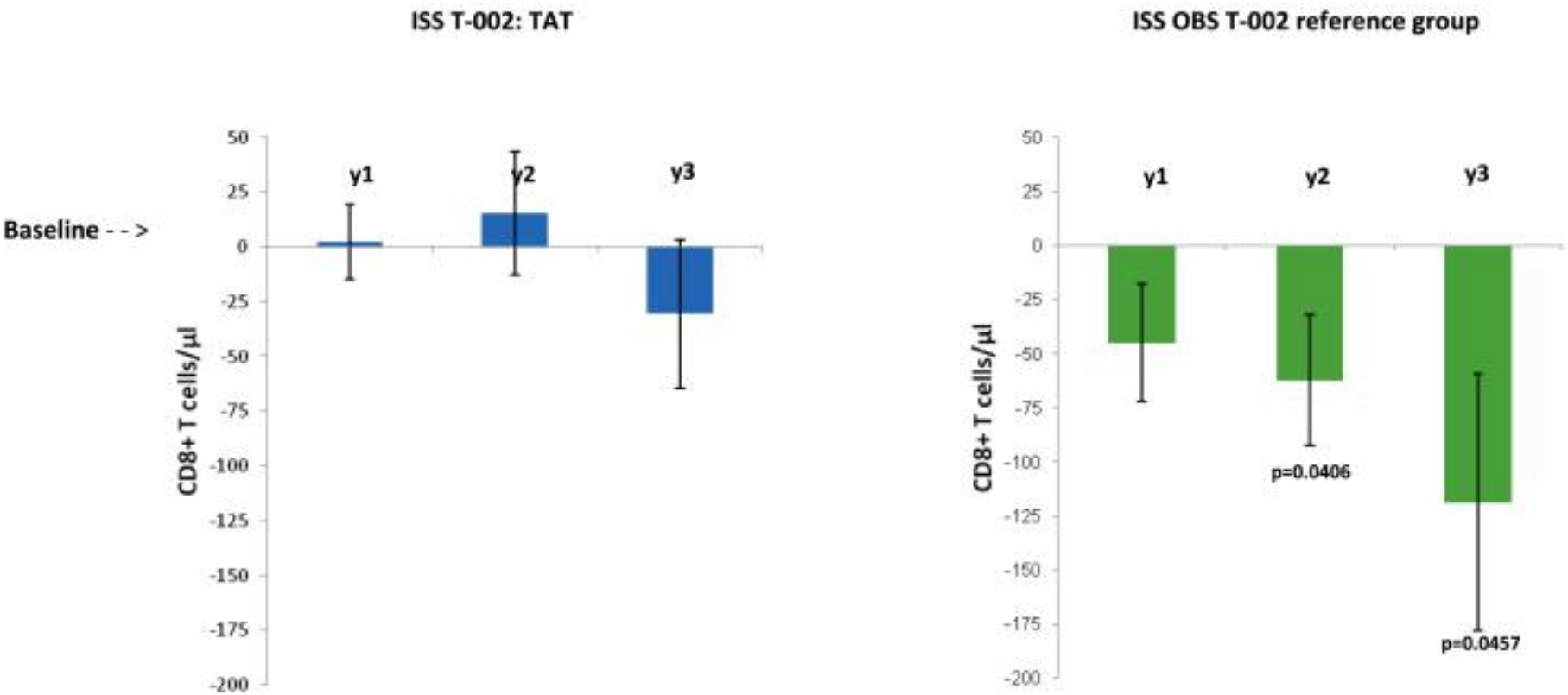
L'immunizzazione con Tat induce un ripristino precoce e duraturo delle sottopopolazioni funzionali delle cellule CD4⁺ T che non si ottiene con l'HAART da sola



La riduzione delle cellule CD4⁺ T naïve è accompagnata da un significativo incremento delle cellule CD4⁺ T *central memory*, indicando che la memoria immunologica contro l'HIV si sta ricostituendo; allo stesso tempo la riduzione delle cellule CD4⁺ T *effector memory* suggerisce la riduzione dell'attivazione immunitaria (Ensoli B et al, PLOS ONE 2010)

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat mantiene stabili i livelli di cellule CD8⁺ T, che, al contrario, diminuiscono progressivamente nel gruppo di riferimento "OBS"

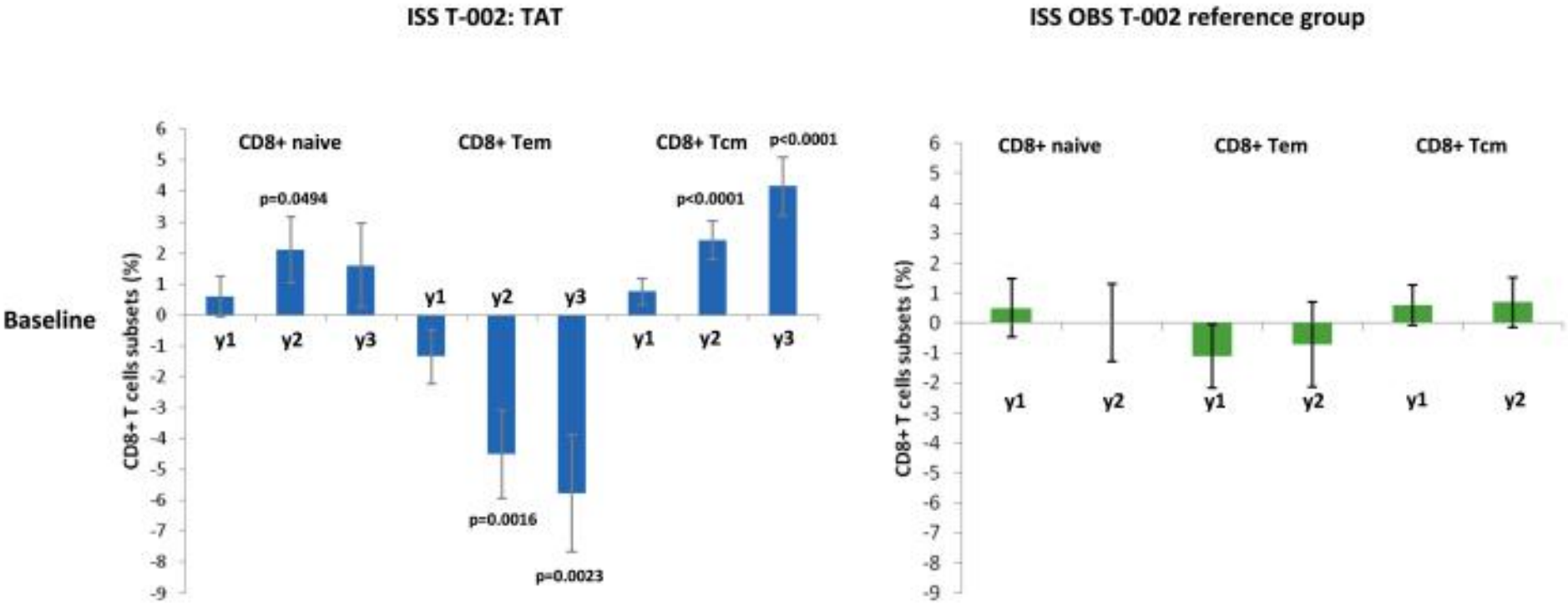


Nei vaccinati le cellule CD8⁺ T sono essenzialmente stabili nel tempo, mentre si riducono in modo significativo nel gruppo di riferimento (OBS) di un fattore 5 in numero assoluto (Ensoli B et al, PLOS ONE 2010)

Ensoli B. et al, PLoS ONE, 2010

CENTRO NAZIONALE AIDS

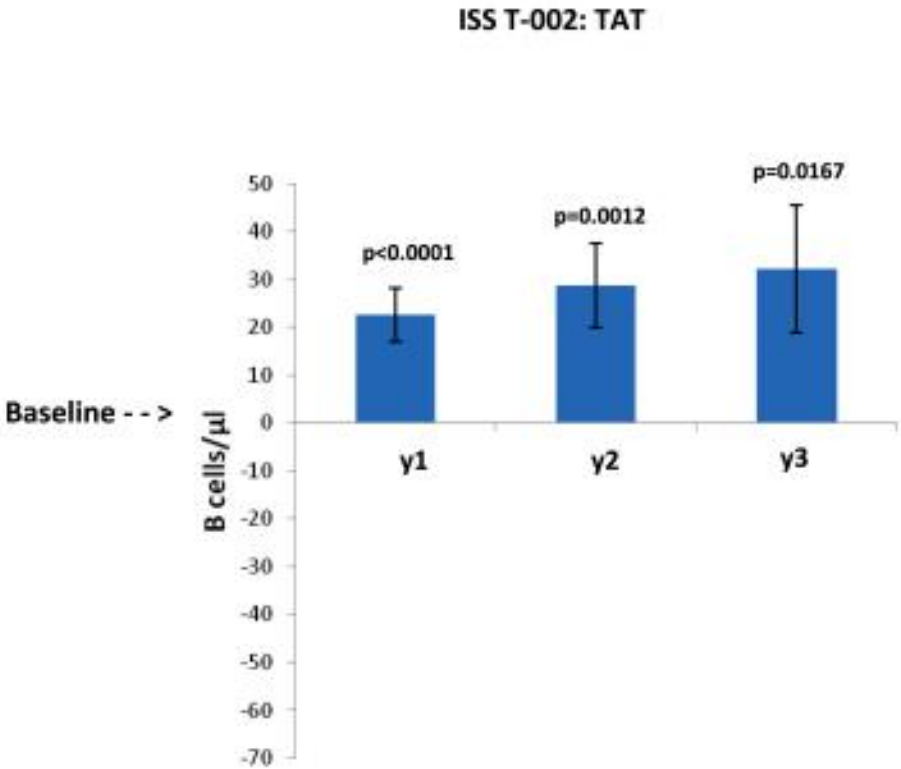
L'immunizzazione con Tat induce un ripristino precoce e duraturo delle sottopopolazioni funzionali delle cellule CD8⁺ T che non si verifica con l'HAART da sola

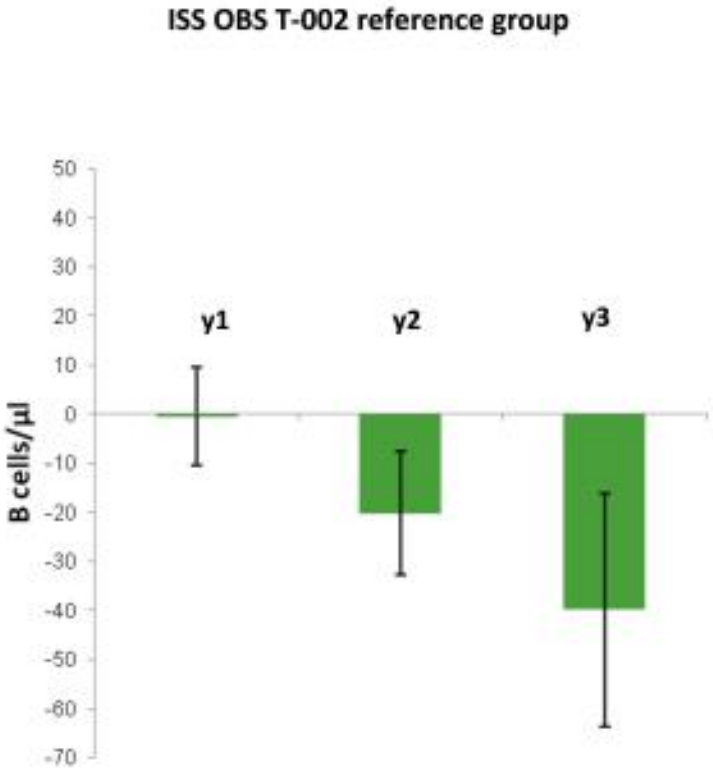


Nei vaccinati le cellule T CD8⁺ *central memory* aumentano in modo significativo, mentre le cellule T CD8⁺ *effector memory* si riducono significativamente, ad indicare una sostanziale riduzione dell'attivazione immunitaria ed un complessivo ritorno verso la normalità delle sottopopolazioni linfocitarie. Nel gruppo di riferimento tutti i sottogruppi sono sostanzialmente stabili (Ensoli B et al, PLOS ONE 2010)

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat induce un precoce e significativo incremento del numero di cellule B, raggiungendo il valore più elevato al terzo anno, mentre si osserva una progressiva perdita di cellule B nei soggetti in HAART dell'OBS

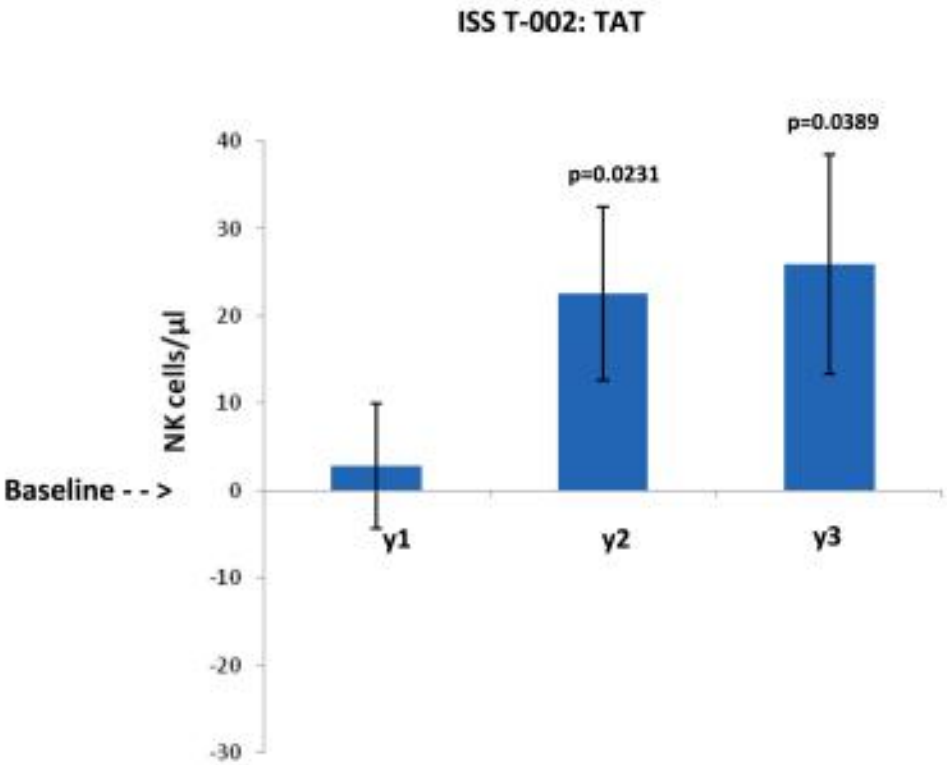


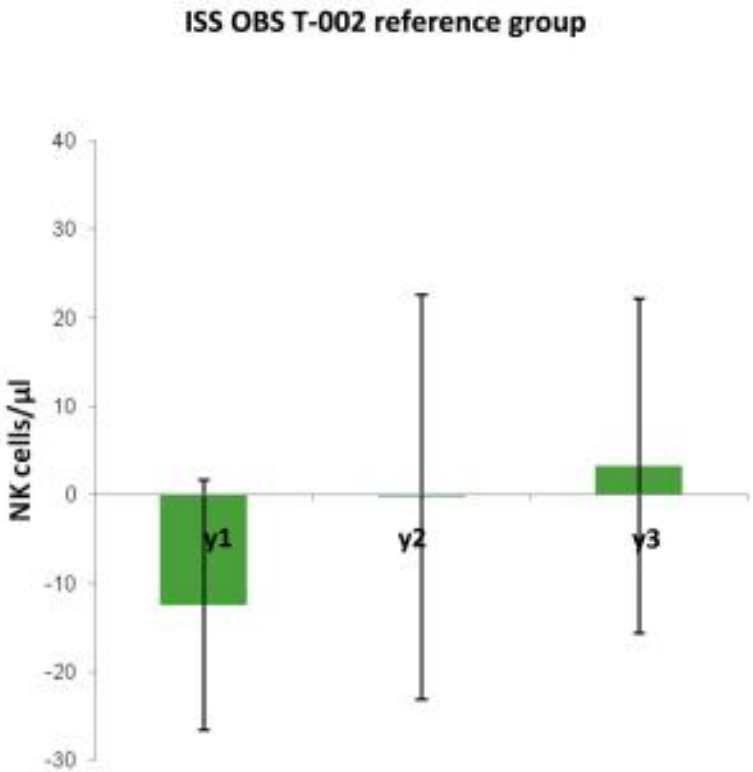


Ensoli B et al, PLOS ONE 2010

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat induce un significativo incremento del numero di cellule NK, raggiungendo il valore più elevato al terzo anno, mentre non si osservano variazioni significative nei soggetti in HAART dell'OBS



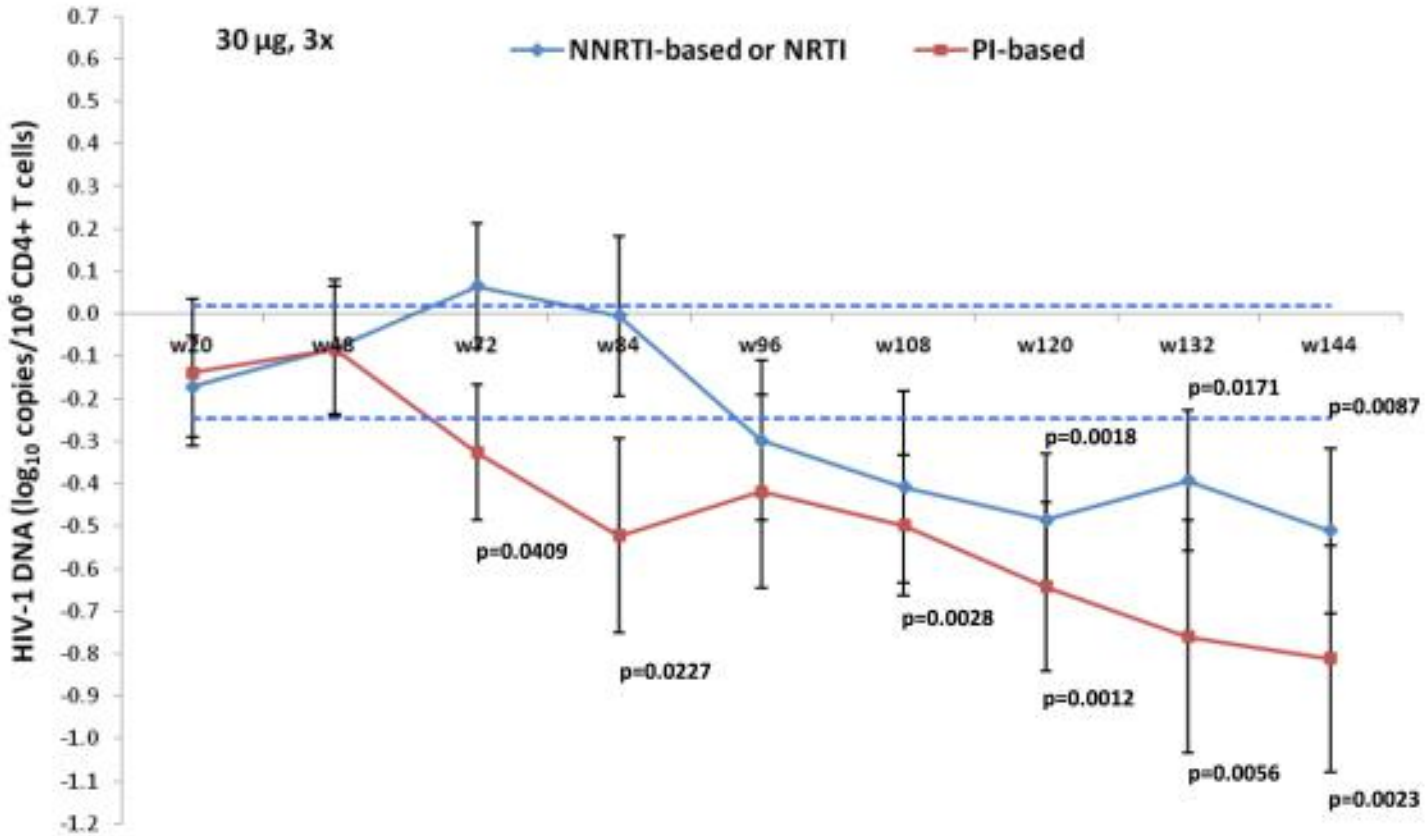


CENTRO NAZIONALE AIDS

C. Riduzione del DNA Provirale di HIV

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat induce una riduzione significativa e persistente del DNA provirale di HIV nel sangue fino alla 144ma settimana (3 anni); la riduzione è signifcativamente più forte nei gruppi trattati con regime terapeutico basato sui PI



Dotted lines: 99% confidence interval of HIV-1 DNA mean change from baseline in the ISS T-002 OBS reference group

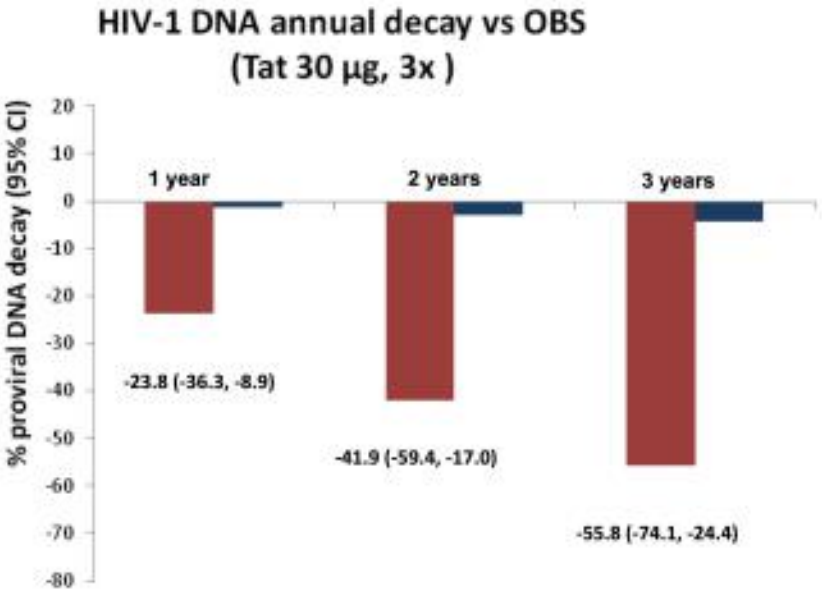
Il tempo di dimezzamento del serbatoio di DNA provirale si riduce da quasi 4 **anni (44 mesi) a meno di 2 anni (94-88 settimane)**, una riduzione di **22 volte rispetto al tempo richiesto dalla terapia cART** per raggiungere lo stesso obiettivo

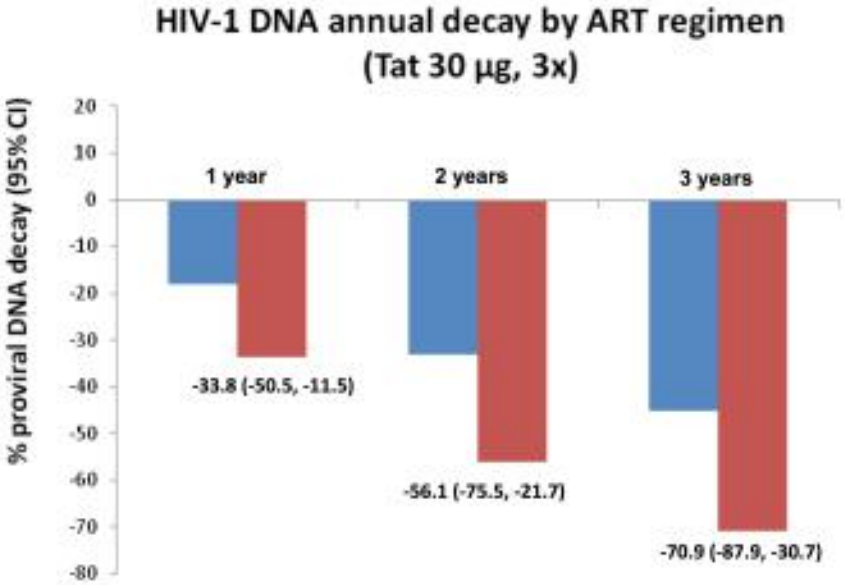
Sottomesso per pubblicazione

CENTRO NAZIONALE AIDS

L'immunizzazione con Tat consente per l'anno 3 di stimare una riduzione dell'HIV DNA del 56%* nei vaccinati (rosso) vs. controlli (blu);

La riduzione* è maggiore (più del 70%) nei regimi basati sui PI (rosso) vs. i regimi NNRTI (blu) con un t ½ di 88 settimane





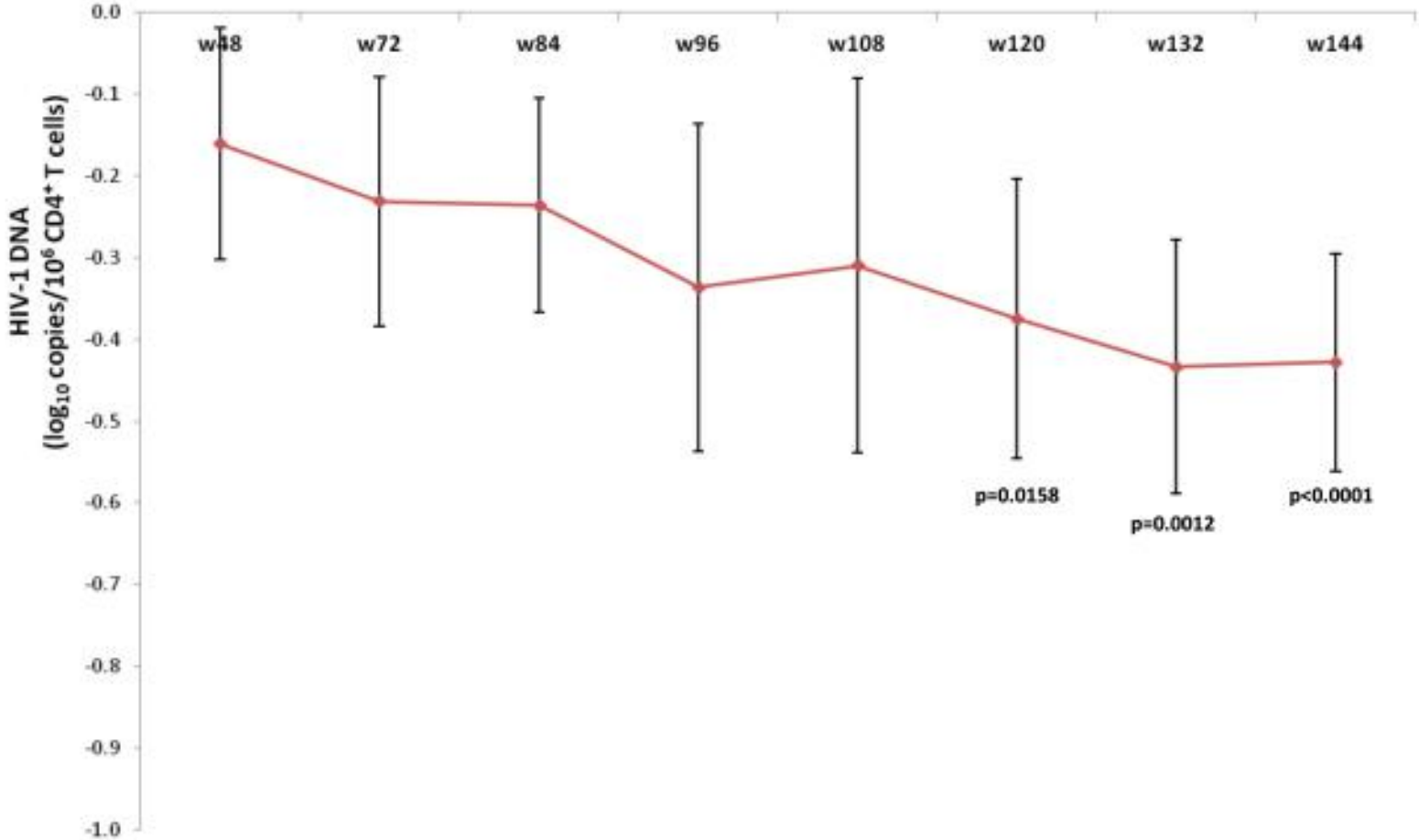
*: Analizzati come in *Finzi D, et al. Nat Med (1999). Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy.*

La diminuzione del serbatoio di DNA provirale è evidenziato dalla riduzione annuale del DNA di HIV-1: al 3° anno si osserva un calo del 50% in tutti i regimi cART, che va oltre il 70% nei regimi basati sui PI

Manoscritto sottomesso per pubblicazione

CENTRO NAZIONALE AIDS

I titoli anticorpali neutralizzanti anti-Tat (≥ ND 50) predicono la riduzione del DNA provirale (ISS T-002)



Confidential

CENTRO NAZIONALE AIDS

D. Induzione di anticorpi anti-Tat neutralizzanti i vari sottotipi virali

CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS T-002 cross-riconoscimento di Tat di sottotipi virali differenti

18 volontari arruolati nello studio ISS T-002 (con anticorpi negativi anti-Tat per clade B come da protocollo) sono stati testati per gli altri clades (C, D, A, AG) al basale e dopo immunizzazione

Al basale

- tutti avevano anticorpi negativi per tutti i sottotipi virali

Dopo immunizzazione

- 18/18 (100%) immunizzati con Tat sottotipo B, sono diventati positivi per anticorpi anti-Tat di clade B e 15/18 (83%) di altri clades

HIV Clades	Anti-Tat Ab+
B	18 (100%)
C	4 (27%)
D	11 (73%)
A	13 (87%)
AG	1 (7%)

Confidential

CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS T-002: Risultati

- **Obiettivi: sia quello primario (Immunogenicità) che quello secondario (sicurezza) sono stati raggiunti**
  - Induzione di anticorpi anti-Tat (frequenze più alte e persistenza nei gruppi immunizzati con Tat 30 µg)
  - Percentuale di *responders* maggiore e risposte cellulari anti-Tat di maggiore intensità (produzione di γIFN, IL-4, IL-2 e proliferazione cellule T $CD4^+$ e $CD8^+$)
- **Recupero immunologico**
  - Significativo aumento delle cellule T $CD4^+$ con ripristino dei sottogruppi funzionali delle cellule $CD4^+$ e $CD8^+$; incremento significativo del numero di cellule B ed NK
  - Riduzione dell'immunoattivazione
- **Riduzione significativa del DNA provirale**
  - Riduzione persistente e statisticamente significativa del DNA HIV-1 (più elevata con il regime terapeutico basato sui PI) con una diminuzione stimata di oltre il 70% dopo 3 anni ed un tempo di dimezzamento di 88 settimane
  - L'attività di neutralizzazione dell'entrata di Env mediata da Tat nelle cellule dendritiche ad opera degli anticorpi anti-Tat ad un anno è predittiva della riduzione del DNA HIV-1 al 2 e 3 anno nei vaccinati
  - **Induzioni di anticorpi anti-Tat neutralizzanti contro i vari sottotipi di HIV (B, C, D, A, AG)**

ISS T-002 EF-UP

Questo studio si propone di estendere il follow-up dei volontari che hanno partecipato alla fase II terapeutica ISS T-002 per altri tre anni, per valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici dell' immunizzazione con Tat.

Criteri di Inclusione: **Partecipanti allo studio ISS T-002 che abbiano ricevuto almeno 3 immunizzazioni e abbiano raggiunto 48-settimane di follow-up.**

Endpoint primario: **Valutare la persistenza, in termini di frequenza, ampiezza e qualità, della risposta immune anti-Tat.**

Endpoint secondario: **Identificare e validare test immunologici e virologici per le future prove di efficacia del vaccino con la proteina Tat.**

Test esplorativi di seconda linea: **biomarcatori di efficacia.**

Programmazione dello studio: **ogni 3 mesi, seguendo le tempistiche di monitoraggio clinico di routine.**

Status: **Lo studio è in corso in 8 centri clinici in Italia.**

Programma Italia-Sudafrica per la lotta contro l'AIDS

Finanziato dal Ministero degli Affari Esteri

Implementato dall'Istituto Superiore di Sanità

Direttore Scientifico: Dr. Barbara Ensoli

Capo Progetto in Sudafrica: Dr. Paolo Monini

Confidenziale

CENTRO NAZIONALE AIDS

Programma SA

"Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nell'implementazione di un programma nazionale di risposta globale all'HIV & AIDS" ("Programma SA").

- Programma SA comprende 3 componenti:
  - **Componente 1: Capacity Building** - sviluppo/rafforzamento di piattaforme cliniche e di laboratorio in più siti per l'integrazione dei servizi sanitari e di ricerca clinica.
  - **Componente 2: Produzione** - trasferimento tecnologico dall'ISS all' **Istituto BIOVAC** (TBI), una **Partnership pubblico-privata** tra il governo sudafricano e il Consorzio Biovac, per realizzare un **impianto GMP** in Sudafrica in grado di produrre vaccini basati su proteine ricombinanti.
  - **Componente 3: Componente Studio Clinico** - conduzione dello **studio clinico di fase II** con il vaccino terapeutico Tat.

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studio di fase II, Randomizzato, in Doppio-Cieco, Controllato con Placebo per valutare l'Immunogenicità e la Sicurezza del Vaccino Terapeutico basato sulla Proteina Tat Ricombinante, Biologicamente Attiva, su Volontari Adulti con infezione da HIV, in trattamento ARV

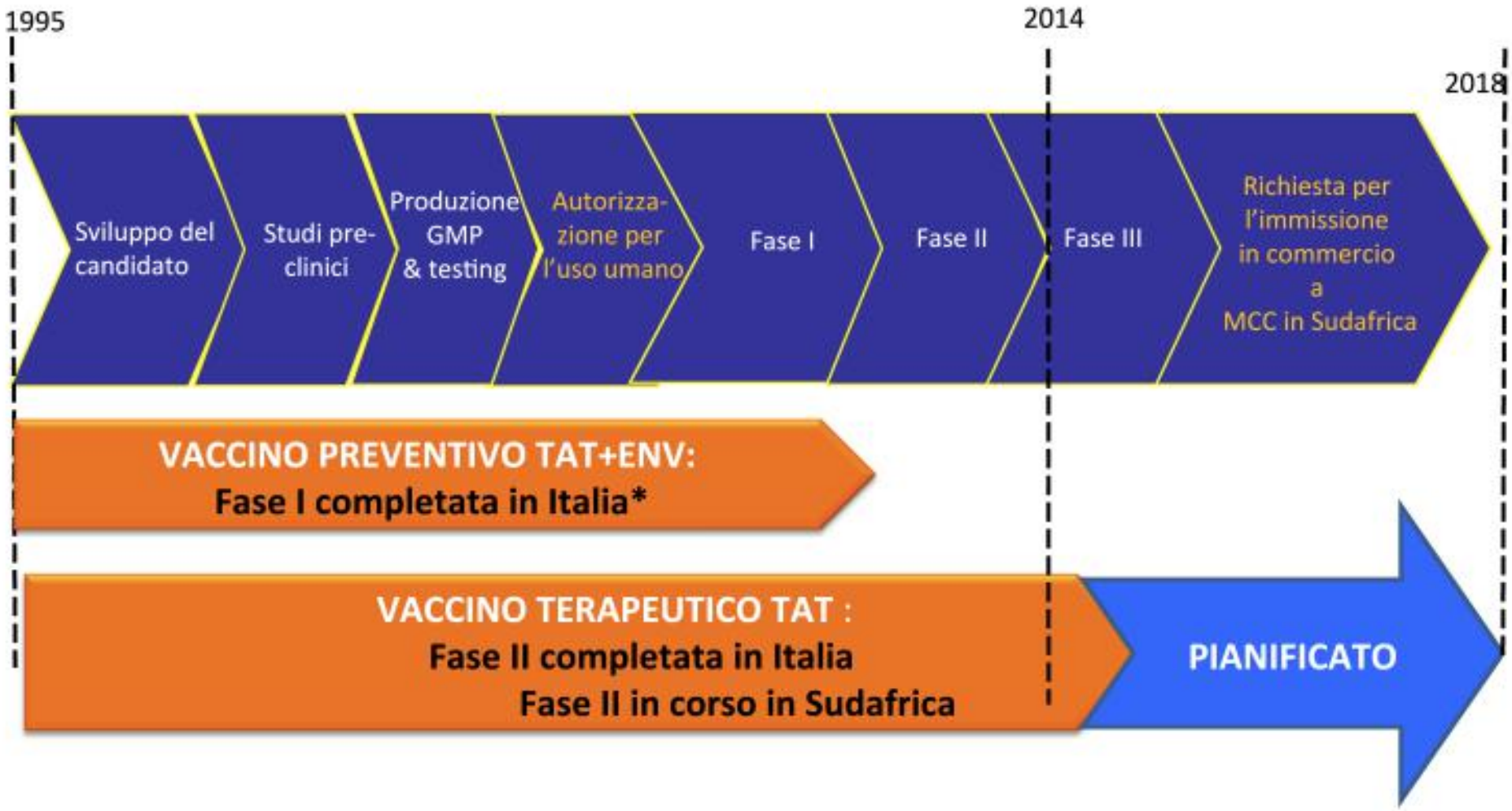
ISS T-003

ClinicalTrial.gov identifier: NCT01513135

SUDAFRICA

Confidenziale

Stato e Piano di sviluppo dei Vaccini Tat



** arruolamento sospeso a Gennaio 2013 a causa della data di scadenza della componente vaccinale Env (Novartis) non più conforme a quanto richiesto dalla nuova linea guida europea sui prodotti Biotecnologici*

CENTRO NAZIONALE AIDS

PIANI DI SVILUPPO CLINICO PER LA REGISTRAZIONE

- Sudafrica (MCC)
- Europa (EMA)
- USA (FDA)

Perché prima in Sudafrica
Una situazione epidemiologica devastante

- Il Sudafrica è sicuramente il Paese che richiede una risposta efficace e in tempi rapidi:
  - **6.4 milioni di persone infette** (*10 % della popolazione*), dei quali più della metà sono donne e 410.000 bambini
  - **370.000** nuove infezioni, delle quali **21.000** in bambini
  - **240.000** morti all'anno per AIDS, dei quali **11.000** sono adolescenti
  - **2.1 milioni** di orfani dovuti all'epidemia
  - L'**alta prevalenza** di persone infette da HIV, maggiore del 40% in alcune aree, e l'**alta incidenza** di nuove infezioni, fino al 2.5 %, ha aumentato fortemente il timore delle agenzie governative che l'**epidemia stia diventando incontrollabile**. Il Sudafrica necessita di nuove soluzioni terapeutiche!

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studi di Fase III:
Come finanziarli

Vaxxit

Vaccines for unmet medical needs

- **Perchè è stata costituita Vaxxit:**
  - **Il progetto vaccino Tat ha raggiunto una fase pre-industriale:**
    - Il **costo degli studi di fase III e registrazione** in Sudafrica è stimato a circa **€40 milioni**, che per il Governo italiano è impossibile sostenere
    - Durante la fase III sarà necessario predisporre **strutture di produzione su larga scala e distribuzione** ai pazienti, attività prettamente di natura industriale
    - Ad oggi **non è stato possibile raggiungere accordi di partnership** con una grande industria farmaceutica che avrebbe permesso di accedere alle risorse finanziarie per la fase pre-industriale
  - **Vaxxit è stata costituita per consentire al progetto Vaccino Tat di andare avanti sino a registrazione e distribuzione ai pazienti.**

CENTRO NAZIONALE AIDS

IL PANORAMA COMPETITIVO NEI VACCINI TERAPEUTICI CONTRO L'HIV/AIDS

- **FIT Biotech (Finlandia):** vaccino **multi-genico** (**GTU-MultiHIV**™) che produce **sei proteine virali dell'HIV** compresa la Tat.
- **Theravectys Sas (Francia):** vaccino **(THV01)** basato su 2 **vettori lentivirali** codificanti **tre proteine dell'HIV**.
- **InnaVirVax SA (Francia):** vaccino **(VAC-3S)** contro **3S**, regione altamente conservata della **gp41 di HIV**.
- **Biosantech SA (Francia):** vaccino **(TatOyi)** basato su una **forma modificata di Tat**.
- **Immune Response Biopharma Inc. (USA):** vaccino con **HIV inattivato (Remune**™**)**.
- **Argos Therapeutics (USA)**: (**Arcelis**™) vaccino autologo costituito da **cellule dendritiche** caricate ex vivo con **RNA** di 4 proteine dell'HIV isolato dal paziente.
- **Bionor Pharma (Norway)**: vaccino (**Vacc-4x),** composto da 4 peptidi sintetici, somministrati insieme a **GM-CSF.**
- **Genetic Immunity (Hungary)**: Vaccino a DNA (**Dermavir**) codificante **15 proteine dell'HIV**.
- **GeoVax (USA):** candidato vaccinale **(MVA/HIV62)** contenente vaccino a DNA e vaccino ricombinante Vaccinia Ankara Modificato.
- **Profectus Biosciences (USA):** un vaccino a DNA **(TheraVax)**

CENTRO NAZIONALE AIDS

RINGRAZIAMENTI - ITALIA

ISTITUTO SUPERORE DI SANITA' NATIONAL AIDS CENTER

- CLINICAL TRIALS DIVISION
- VIRUS-HOST INTERACTION AND CORE LAB OF IMMUNOLOGY DIVISION

AVITECH-DIATHEVA SRL

INJECTALIA SRL

ISTITUTO S. GALLICANO, ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (IFO)

PATHOLOGY & MICROBIOLOGY, LABORATORY FOR VACCINE CLINICAL TRIALS

CLINICAL TRIAL CENTERS (ITALY)

- Divisione di Malattie Infettive, Policlinico Universitario di Modena
- Divisione di Malattie Infettive, Ospedale S. Raffaele Milano
- Unità di Malattie Infettive, Ospedale Universitario di Ferrara
- UOC di Dermatologia Infettiva e Allergologia, Ospedale San Gallicano, Roma
- Divisione di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Monza
- Divisione di Malattie Infettive, Università di Bari, Polclinico Ospedale
- Unità di Malattie Infettive, Ospedale S.M. Annunziata, Firenze
- Istituto di Malattie Tropicali e Infettive, Università di Milano Ospedale L. Sacco
- Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale S. Maria Goretti, Latina
- Divisione di Malattie Tropicali e Infettive, Spedali Civili, Brescia
- Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

RINGRAZIAMENTI - SUDAFRICA

NATIONAL DEPARTMENT OF HEALTH (NDOH)

MEDICAL RESEARCH COUNCIL SAAVI

MeCRU
University of Limpopo/Medunsa

NATIONAL HEALTH LABORATORY SERVICES (NHLS)

TRICLINIUM (CRO)

HEALTH INFORMATION SYSTEM PROJECT (HISP)

PROVINCIAL DEPARTMENTS OF HEALTH
(Gauteng, Eastern Cape, Mpumalanga)

The BIOVAC Institute

WSUHVRU
Walter Sisulu University

Local Communities and CABs

FOUNDATION FOR PROFESSIONAL DEVELOPMENT (FPD)

CONTATTI

Dr. Barbara Ensoli

Direttore

Centro Nazionale AIDS

Istituto Superiore di Sanità

Tel. +39 06 49903209

E-mail: barbara.ensoli@iss.it

Per ulteriori informazioni sul vaccino:

http://www.hiv1tat-vaccines.info/

http://www.iss.it/aids/

CENTRO NAZIONALE AIDS

SEGUONO SLIDES CHE NON MOSTRERO' A MENO CHE SIA RICHIESTO AL MOMENTO

Efficacia del Vaccino Tat sulle scimmie: risultati complessivi di 9 studi preclinici

Gli effetti del Vaccino Tat sono stati analizzati **su 112 scimmie** cynomolgus **vaccinate con Tat (67) e non (45)** e infettate endovena con lo SHIV 89.6Pcy243 (SIV con tat ed env di HIV).

La vaccinazione ha protetto dall'infezione con una dose di SHIV di 10 MID_{50} ($p<0.0001$), ha contenuto il calo dei CD4 durante l'infezione acuta con 15 MID_{50} ($p=0.0099$) e, durante l'infezione cronica, indipendentemente dalla dose di challenge virale ($p=0.0391$).

Pertanto, **la vaccinazione con Tat ha effetti protettivi sia contro l'acquisizione dell'infezione che contro la progressione**.

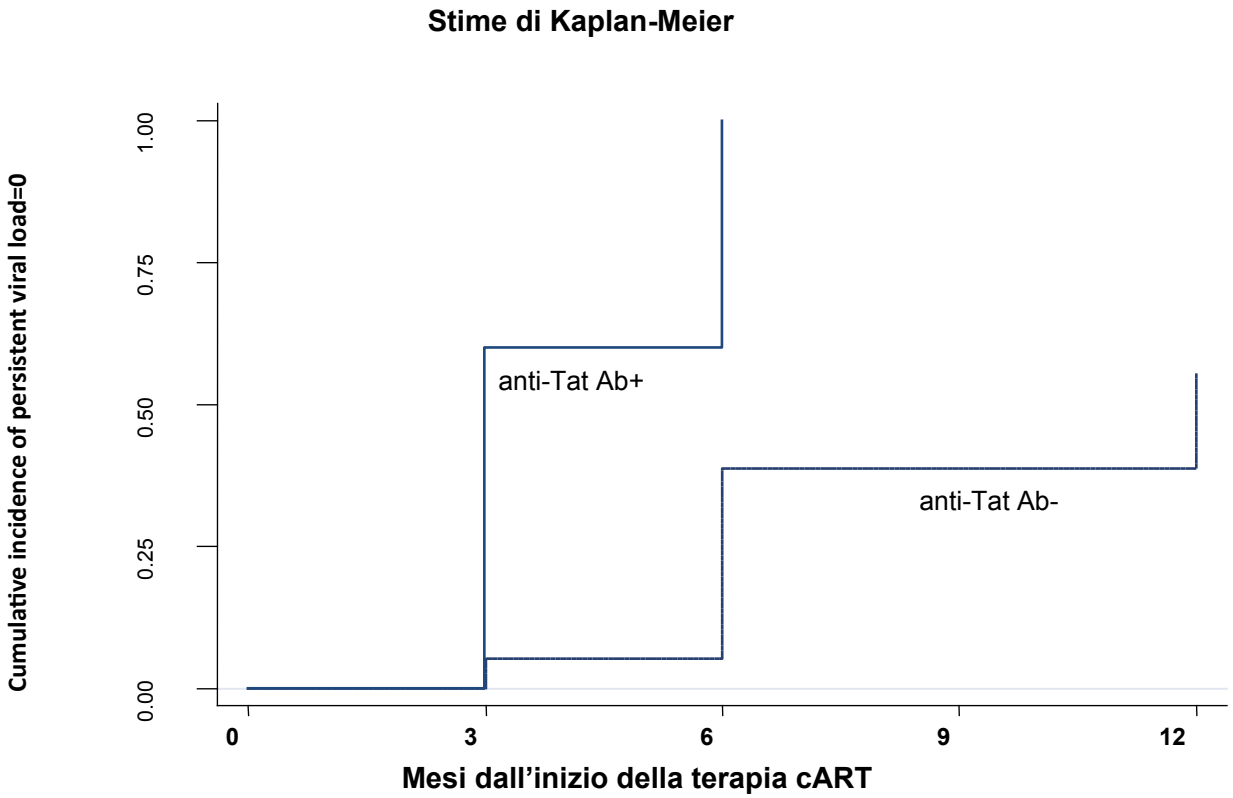
(Cafaro et al, J. Virol. 2010)

CENTRO NAZIONALE AIDS

Risultati di uno studio clinico longitudinale sulla risposta virologica a cART (*F. Ensoli, IFO*)

La curva di Kaplan-Meier mostra il tempo di risposta alla terapia cART in soggetti anti-Tat positivi vs. soggetti anti-Tat negativi

Numero di soggetti a rischio al basale
Anti-Tat Ab+ n=10
Anti-Tat Ab- n=19

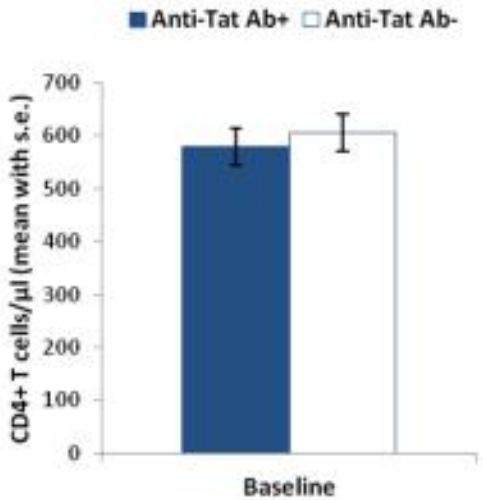


La risposta alla terapia è significativamente più rapida nei soggetti anti-Tat positivi rispetto ai soggetti anti-Tat negativi (p<0.0001, Log-Rank test).

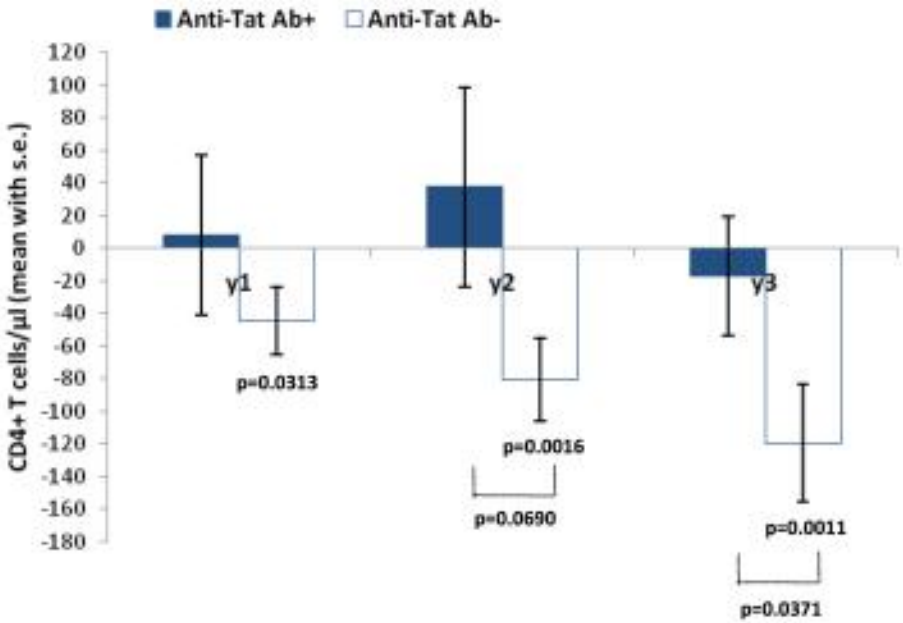
ISS OBS T-003: Studio Osservazionale (Individui Asintomatici con HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale)

Numero di cellule CD4+ stratificato per anticorpi anti-Tat

Cambiamenti rispetto al basale per gli anni 1, 2 e 3 in soggetti positivi o negativi per anticorpi anti-Tat



Anti-Tat Ab+ n=15
Anti-Tat Ab- n=32



Tempo mediano di HIV+ all'entrata nello studio

Anti-Tat Ab+ = 1.2 anni
Anti-Tat Ab- = 1.5 anni

Analisi longitudinale – cambiamenti dal basale, aggiustati per i valori al basale

Anti-Tat Ab+: n=15 anno 1, n=10 anno 2, n=10 anno 3
Anti-Tat Ab-: n=32 anno 1, n=17 anno 2, n=9 anno 3

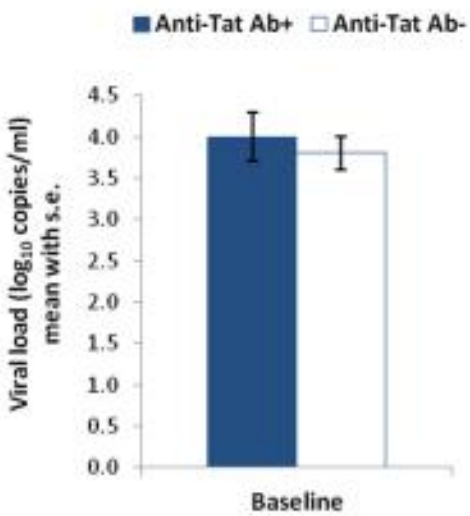
Bellino S. et al., Retrovirology 2014

CENTRO NAZIONALE AIDS

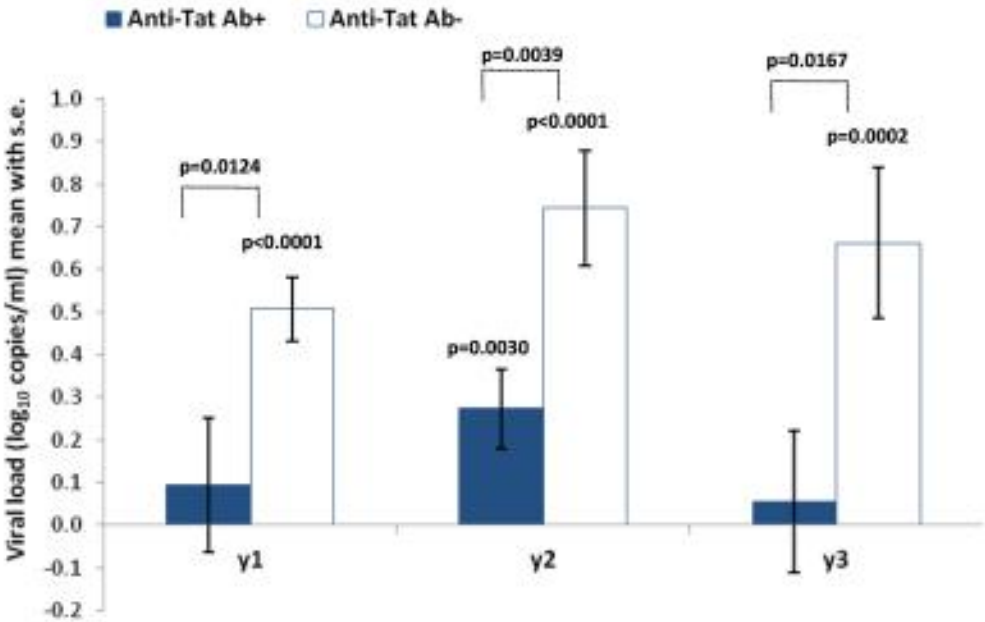
ISS OBS T-003: Studio Osservazionale (Individui Asintomatici e naïve alla terapia antiretrovirale)

Carica virale stratificata per anticorpi anti-Tat

Cambiamenti rispetto al basale per gli anni 1, 2 e 3 in soggetti positivi o negativi per anticorpi anti-Tat



Anti-Tat Ab+ n=15
Anti-Tat Ab- n=32



Media geometrica della carica virale

Anti-Tat Ab+ = 8,735 copies/ml
Anti-Tat Ab- = 6,782 copies/ml

Analisi longitudinale – cambiamenti dal basale, aggiustati per i valori al basale

Anti-Tat Ab+: n=15 anno 1; n=10 anno 2; n=10 anno 3
Anti-Tat Ab-: n=32 anno 1; n=17 anno 2; n=9 anno 3

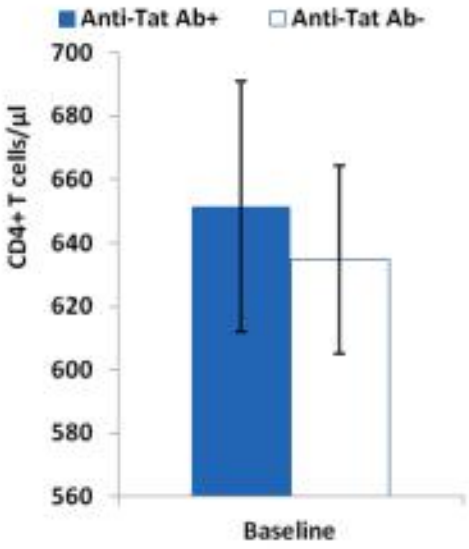
Bellino S. et al., Retrovirology 2014

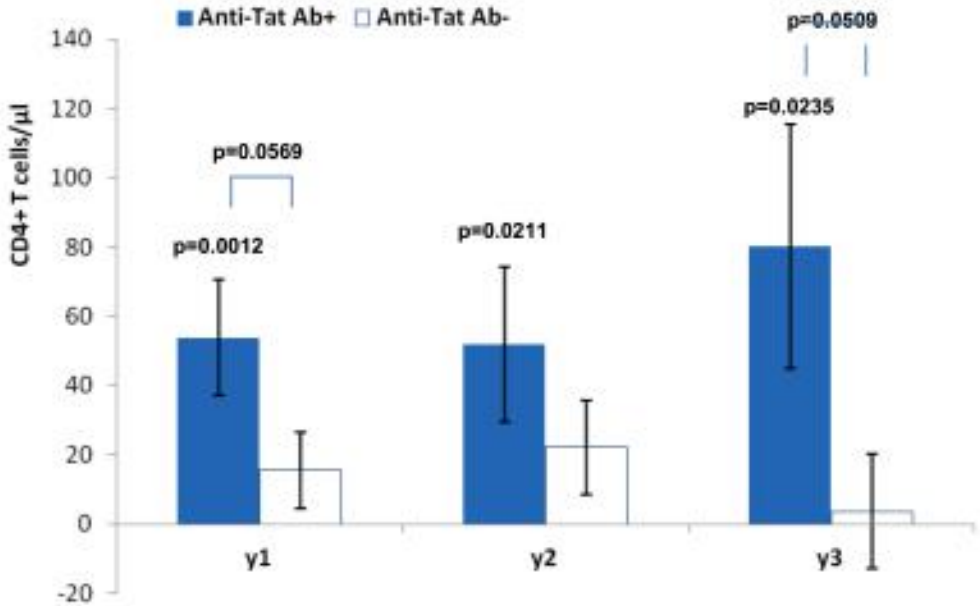
CENTRO NAZIONALE AIDS

ISS OBS T-002: Studio Osservazionale
(soggetti in HAART con soppressione virologica)

cellule T CD4⁺ stratificate per anticorpi anti-Tat:

cambiamenti dal basale all'anno 1, 2 e 3





Anti-Tat Ab+ n=30
Anti-Tat Ab- n=88

Analisi longitudinale–cambiamenti dal basale, aggiustati per valori basali

Tempo medio di sieropositività per HIV all'entrata allo studio
Anti-Tat Ab+ = 4.3 anni
Anti-Tat Ab- = 5.1 anni

Anti-Tat Ab+: a1 n=30, a2 n=25, a3 n=23

Anti-Tat Ab-: a1 n=88, a2 n=53, a3 n=49

Confidential

CENTRO NAZIONALE AIDS

Perchè prima in Sudafrica
L'incapacità degli interventi terapeutici di contenere l'epidemia

- Le linee guida ufficiali per il trattamento antiretrovirale rilasciate dall'NDOH nel 2013 richiedono di iniziare il trattamento cART quando il numero delle cellule T $CD4^+$ è uguale o minore di 350 cellule/µL.
- In realtà non tutti coloro (80%) che necessitano una terapia ricevono il trattamento cART, e la diagnosi viene per lo più effettuata tardivamente, per cui il trattamento cART viene iniziato ben sotto il livello delle 350 cellule/µL.
- A peggiorare il quadro, la dinamica dell'epidemia sembra:
  - Essere negativamente influenzata dall'inadeguata aderenza alla terapia
  - Portare a progressione in un arco di tempo molto più breve (**2 anni per raggiungere 350 cellule/µL nel 50% degli individui: studio CAPRISA, 2013**) rispetto a quello registrato nel mondo occidentale
  - Ha una risposta alla terapia in termini di carica virale più lenta, con aumentata trasmissione virale
- Il governo sudafricano ha avviato un'enorme campagna di testing dell'infezione conosciuta come HCT (***HIV Counseling and Testing campaign***), che sta dimostrando la crescente incapacità dell'intervento terapeutico di contenere l'epidemia.

CENTRO NAZIONALE AIDS

Studi di Fase III:
Piano e Razionale Scientifico

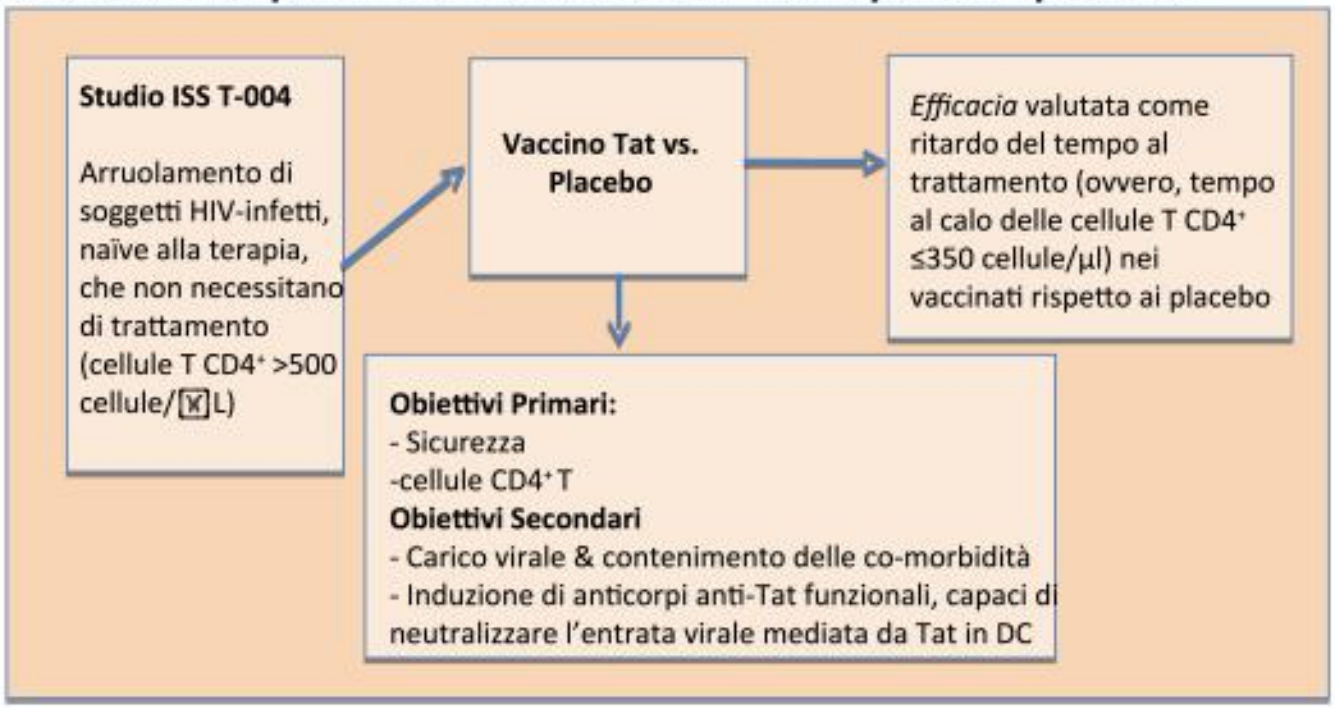
Studio Terapeutico di Fase III ISS T-004

Studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato da placebo con il vaccino Tat in soggetti infetti da HIV, naïve alla terapia

Disegno dello Studio: **studio terapeutico randomizzato, in doppio-cieco, controllato da placebo**

Popolazione: **soggetti HIV-infetti, naïve alla terapia**

Obiettivi primari: **allungamento del tempo di progressione e ritardo dell'inizio del trattamento cART dopo immunizzazione con Tat rispetto al placebo**



Confidenziale

CENTRO NAZIONALE AIDS

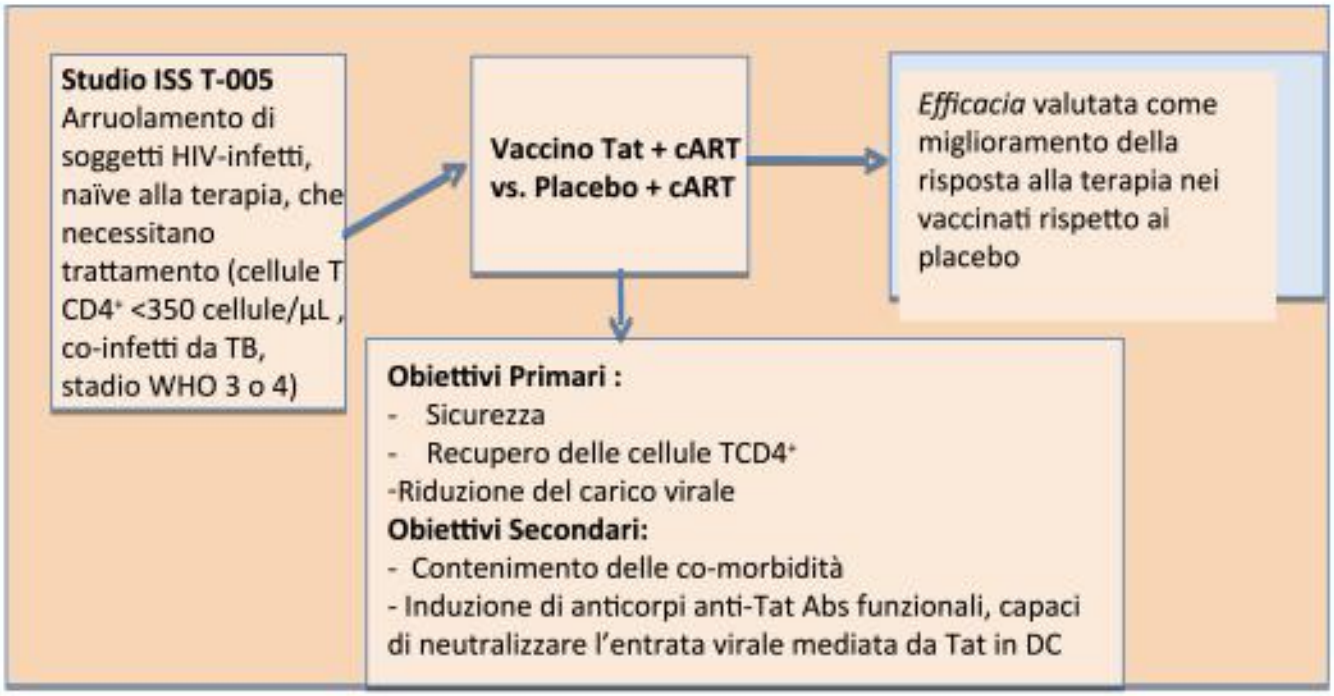
Studio Terapeutico di Fase III ISS T-005

Studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato da placebo con il vaccino Tat in soggetti infetti da HIV, naïve alla terapia, che necessitano di trattamento cART

Disegno dello Studio: **studio terapeutico randomizzato, in doppio-cieco, controllato da placebo**

Popolazione: **soggetti HIV-infetti, non ancora in trattamento, eleggibili ad iniziare cART secondo le correnti linee guida di trattamento sudafricane**

Obiettivi primari: **induzione di una migliore e/o più rapida risposta alla terapia con migliore recupero di cellule T CD4⁺, riduzione del carico virale e sostenimento della risposta immune dell'ospite**



CENTRO NAZIONALE AIDS

Fase IIB/III Studio Terapeutico di Interruzione Strutturata della Terapia:

Interruzione di Terapia Strutturata in soggetti vaccinati "intensificati" nello studio ISS T-003 (aumento delle cellule T CD4 e riduzione del DNA provirale), arruolati nello Studio di Follow-up OBS T-003

- Studio Adaptive in soggetti vaccinati vs placebo dello studio T-003

- Con o senza richiamo vaccinale nei soggetti vaccinati

- Tempo di ripresa della terapia (riduzione delle cellule CD4 e/o aumento della carica virale)

CENTRO NAZIONALE AIDS

Vaccini preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS .... il continuum

	HIV-negativo	Asintomatico	Al tempo dell'inizio di cART	Dopo l'inizio di cART efficacia del vaccino Bassa → Alta		
Obiettivo	- Prevenzione dell'infezione	- Blocco della progressione senza cART	- Risposta più rapida ed efficiente alla terapia	-intensificazione della cART	- semplificazione della cART	- interruzione della cART
		(guarigione funzionale, eradicazione)				
Endpoint primari	- test HIV - carica virale - conta CD4	- carica virale - conta CD4 - Tempo all'inizio della cART	- conta CD4 - carica virale - Tempo per il controllo dell'infezione	- conta CD4 - carica virale		
Endpoint secondari	- Nessuno	- DNA provirale (Integrato, nonintegrato, totale) - Neutralizzazione dell'entrata del complesso Tat/Env in DC - Marcatori di immunoattivazione e ricostituzione				