

JNI 20^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Lyon

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

du mercredi 5 juin 2019

au vendredi 7 juin 2019



Vaccins anti VIH : où en est-on en 2019 ?

Pr Jean-Daniel Lelièvre

CHU Henri Mondor / Université Paris Est Créteil

IMRB / Vaccine Research Institute



Déclarations liens d'intérêt

Intérêts commerciaux :

- *Subventions / Soutien à la recherche* : Jansen, Gilead, ANRS
- *Honoraires / conférencier* : Réseau SIDA-MI, Gilead, MSD
- *Frais de consultation* : Gilead, Aelix thérapeutique

Aucun conflit d'intérêts lié à la présentation actuelle

Autres liens d'intérêts :

- Membre du Comité technique des vaccinations HAS
- Membre de l'IVIR-AC OMS
- Expert vaccin pour l'ANSM
- Membre de consortiums publics de vaccins : VRI, EHVA, EU-JAV
- Membre du comité d'organisation de la conférence HIVR4P

Les différents vaccins anti VIH à l'étude

Berkley SF & Koff WC,
Lancet, 2007, 370 : 94

Vaccines from HIV proteins

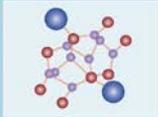
Proteins

The vaccine uses HIV proteins (eg gp 120 on HIV's surface) as immunogens.



Peptides

The vaccine uses small pieces of HIV protein(s) as immunogens.



Vaccines from whole HIV

The vaccine uses whole HIV as an immunogen, in its native structure but modified so it cannot cause disease.

Whole inactivated HIV

The vaccine contains killed HIV.



Live-attenuated HIV

The vaccine contains weakened HIV.



Vaccines from HIV genes

The vaccine uses HIV gene(s) as an immunogen. When taken up by human cells, these genes make HIV protein(s) that cannot cause disease but stimulate immune defenses.



Naked DNA

The vaccine consists of HIV gene(s).



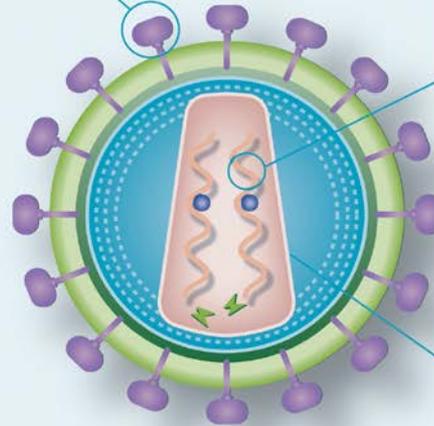
Viral vectors

The vaccine consists of a weakened virus unrelated to HIV, into which HIV gene(s) are inserted. The virus delivers HIV gene(s) to human cells.



Bacterial vectors

HIV gene(s) are delivered via weakened bacteria.



Combination

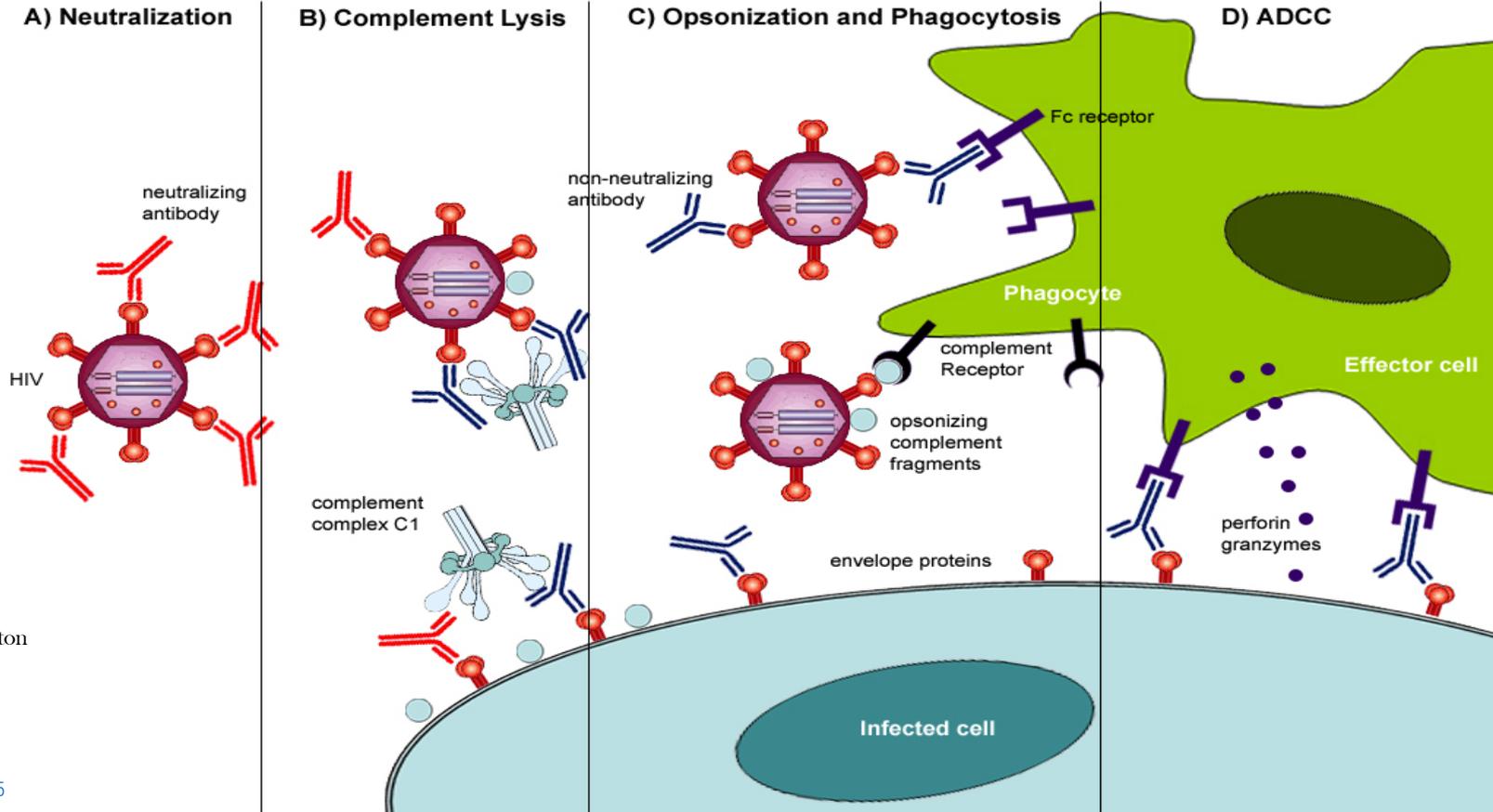


Combining different vaccine designs or different antigens could result in greater, broader, or more prolonged immune responses.

Essais de phase 2b/3

Essai	Date	Candidats vaccins	Pays	Populations	Cible immunologique	Taux d'infections
Vax004	1998-2002	gp120 (B/B) x 7 inj	Etats-Unis, Canada, Pays-Bas	5403 HRTS	Anticorps	6.7% groupe vaccinés 7.0% groupe placebo
Vax 003	1999-2002	gp120 (B/E) x 7 inj	Thaïlande	2546 UDI	Anticorps	8.4 % chez les vaccinés 8.3 % groupe placebo
Step	2004-2007	rAd5 (gag,pol,nef) (B) x 3 inj	Amérique (Nord et Sud) Australie.	3000 HRTS	Lymphocytes T CD8+	4.6% groupe vaccinés 3,1% groupe placebo P= 0.07 ¹
Phambili	2007	rAd5 (gag,pol,nef) (B) x 3 inj	Afrique du Sud	801 HRTS ²	Lymphocytes T CD8+	8.4% groupe vaccinés 7% groupe placebo
RV144 (Thaï trial)	2003-2009	Prime: ALVAC (gag,pol, env E) x 2 inj Boost: ALVAC (gag,pol, env E) + gp120 (B/E) x 2 inj	Thaïlande	16402 population générale	Anticorps	0.192 % groupe vaccinés 0.279% groupe placebo P= 0.04 VE = 31% ³
HVTN 505	2009-2013	Prime: DNA (gag, pol, nef, B) + DNA (env A/B/C) x 3 inj Boost: Ad5 (gag, pol, B) + Ad5 (env A/B/C) x 1 inj	Etats-Unis	2496 HRTS	Lymphocytes T CD8+	2.7 % groupe vaccinés 2.1 % groupe placebo P= NS
HVTN702	2016-2021	Prime: ALVAC (gag,pol, env C) x 2 inj Boost: ALVAC (gag,pol, env C) + gp120 (C) x3 inj ⁴	Afrique du Sud	5400 volontaires	Anticorps	Essai clinique en cours
HVTN 705/ HPX 2008	2017-2021	Prime: Ad26.Mos4.HIV x 2 inj Boost: Ad26.Mos4.HIV + gp140 (C) x 2 inj ⁵	Afrique du Sud	2600 femmes	Anticorps	Essai clinique en cours

Fonctions des anticorps



© M. Huber,
adapted from D. Burton

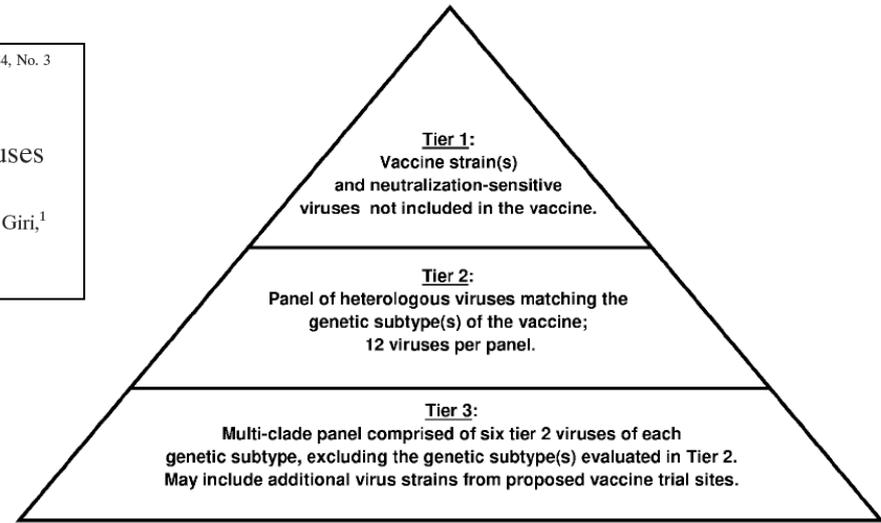
Anticorps neutralisants et infection VIH

JOURNAL OF VIROLOGY, Feb. 2010, p. 1439–1452
0022-538X/10/\$12.00 doi:10.1128/JVI.02108-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 84, No. 3

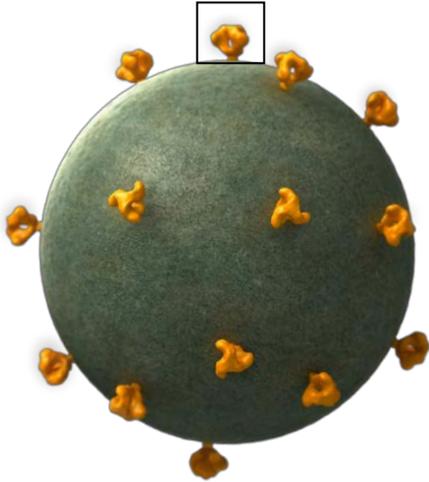
Tiered Categorization of a Diverse Panel of HIV-1 Env Pseudoviruses for Assessment of Neutralizing Antibodies[∇]

Michael S. Seaman,^{1*} Holly Janes,² Natalie Hawkins,² Lauren E. Grandpre,¹ Colleen Devoy,¹ Ayush Giri,¹
Rory T. Coffey,¹ Linda Harris,² Blake Wood,² Marcus G. Daniels,³ Tanmoy Bhattacharya,³
Alan Lapedes,³ Victoria R. Polonis,⁴ Francine E. McCutchan,^{4†} Peter B. Gilbert,²
Steve G. Self,² Bette T. Korber,³ David C. Montefiori,⁵ and John R. Mascola⁰

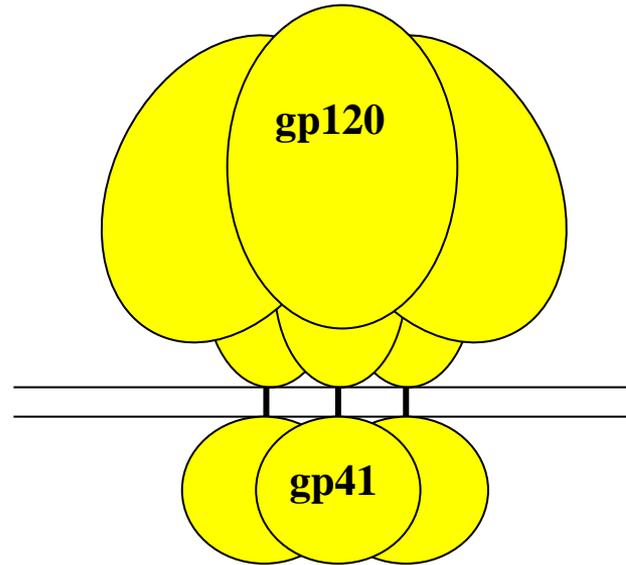


L'analyse par grappes des profils de sensibilité a défini **quatre sous-groupes de virus**: ceux ayant une sensibilité très élevée (niveau 1A), supérieure à la moyenne (niveau 1B), modérée (niveau 2) ou faible (niveau 3) à la neutralisation médiée par anticorps.

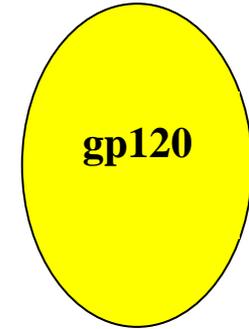
Les protéines d'enveloppe



Burton DR & Mascola JR, *Nature Immunology* 2015, 16: 175



Forme native d'enveloppe

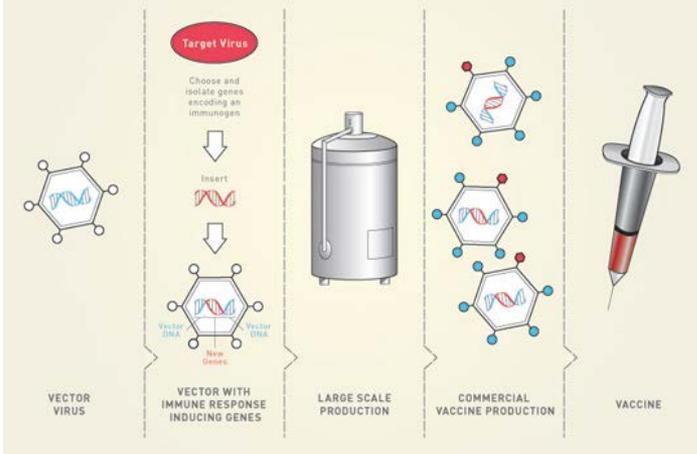


VaxGen's AIDS VAX

Dans les premiers essais, une forme monomérique de d'enveloppe a été choisie
La protéine AIDS VAX® utilisée dans les essais Vaxx003, Vax004 et RV144 contient une forme monomérique des enveloppes B de la souche MN et CRF01_AE de la souche A244.

Les vecteurs viraux recombinants

Live Recombinant Vaccine Development



Avantages

- peuvent transporter plusieurs gènes étrangers,
- peut être modifié pour ne pas porter de gène pathogène,
- ont un bon niveau d'expression des gènes insérés,
- ne sont pas associés à un risque d'intégration

Type	Virus	Réplication	Essais cliniques
Poxviruses	Canarypox (ALVAC)	Déficient	Phase III (RV 144, HVTN702)
	Modified Vaccine Ankara (MVA)	Déficient	Phase II
	NYVAC	Déficient	Phase II
	NYVAC-KC	Compétent	NHP studies only
Adenoviruses	Adenovirus 5	Déficient	Phase IIb (Step, Phambili, HVTN505)
	Adenovirus 26	Déficient	Phase IIb (Imbokodo)
	Adenovirus 35	Déficient	Phase I
	Chimpanzee Adenovirus 3	Déficient	Phase II
Cytomegalovirus	Rh Cytomegalovirus	Compétent	Etudes chez PNH

Inconvénients

- risque d'induction et/ou de préexistence d'une immunité anti vecteur
- présentation directe ou cross présentation eut être suboptimale avec des vecteurs non réplicatifs
- pour certains vecteurs la quantité de matériel étranger peut être suboptimale

Essai RV144/Thai

Population

16 395 volontaires en Thaïlande

Objectifs primaires

➤ Protection

Design de l'étude pour obtenir une *protection de 50 %* chez les vaccinés

➤ Contrôle de la charge virale

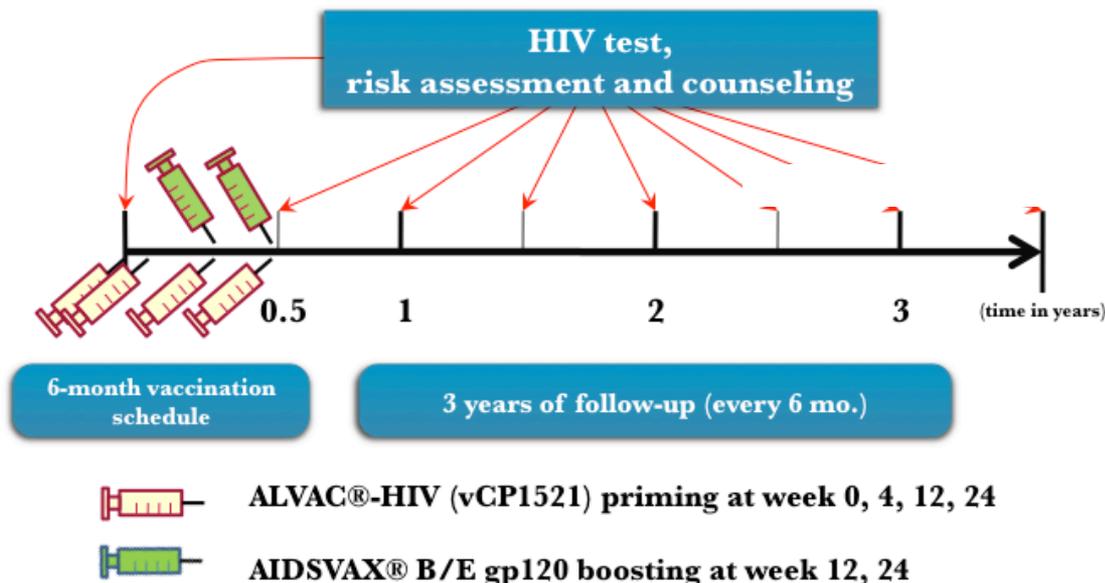
Design de l'étude pour obtenir une diminution de *0.4 Log₁₀ de la CV VIH* chez les vaccinés infectés

Vaccins

➤ ALVAC®-HIV

gp120 (sous type E) liée à portion TM gp41 (sous type B) et HIV-1 gag and protease (sous type B)

➤ AIDSVAX® B/E gp120 adjuvant Alun

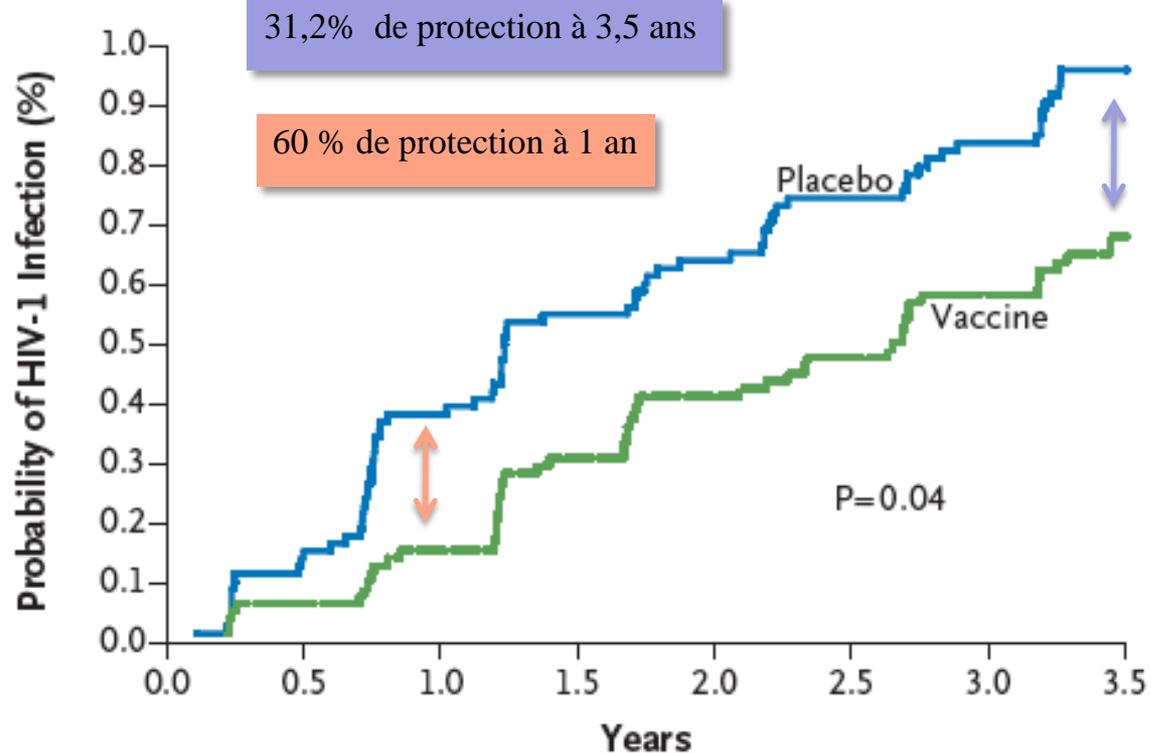


Rerks-Ngarm S et al, *N Engl J Med*,

2009, 361: 2209

Essai RV144 – Efficacité clinique

Rerks-Ngarm S et al, *N Engl J Med*,
2009, 361: 2209



Modified Intention-to-Treat Analysis

Essai RV144 – Corrélats de protection

125 infections in RV 144 (51 groupe vaccinés, 74 groupe placebo - 87 with CRF01-AE)

Les paramètres immunologiques **associés positivement** avec la protection étaient dans cet essai

- Les IgG anti V1V2 (RR 0,57 p=0,015)
- Le sous type IgG3 des anti V1V2
- L'avidité des IgG anti V1V2
- L'activité ADCC de ces anticorps
- L'existence d'anticorps neutralisants Tier1
- L'existence de réponse CD4 anti VIH polyfonctionnelles en ICS

Les paramètres immunologiques **associés négativement** avec la protection étaient dans cet essai

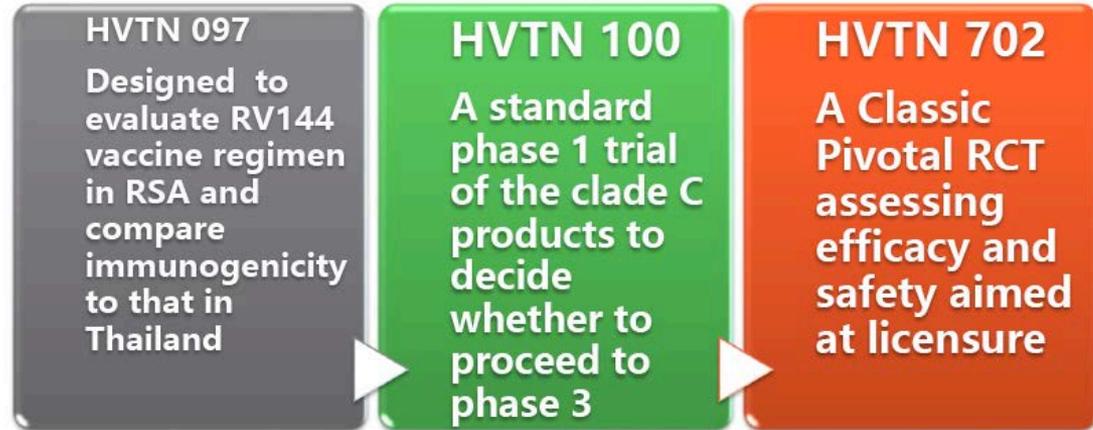
- Les IgA sériques anti Env (RR 1,54 p=0.027)

L'aspect unique de l'immunogène RV144 était l'antigénicité de l'A244 gp120 qui a exposé la boucle V2.

Essais post RV144

Vaccins

- **ALVAC®-HIV**
gp120 (sous type C ZM96) liée à portion TM gp41 (sous type B) et HIV-1 gag and protease (sous type BB)
- **Bivalent gp120 monomérique (TV1.C and 1086.C) 1/3 dose avec MF59**



Essais post RV144

Vaccins

- **ALVAC®-HIV**
gp120 (sous type C ZM96) liée à portion TM gp41 (sous type B) et HIV-1 gag and protease (sous type BB)
- **Bivalent gp120 monomérique (TV1.C and 1086.C) 1/3 dose avec MF59**

Variable Measured at Month 6.5	Rationale
Env Ab Response Rate (≥ 2 of 3)**	Adequate Ab take to vaccine Env
Env Ab Magnitude* (≥ 2 of 3)**	Non-inferior Ab magnitude vs. RV144
Env CD4 Response Rate* (1 of 1)	Non-inferior CD4 T cell take vs. RV144
Env V1V2 Response Rate (≥ 1 of 3)**	Adequate to predict achieving VE=50% for 2 years if V1V2 Ab is an immune correlate

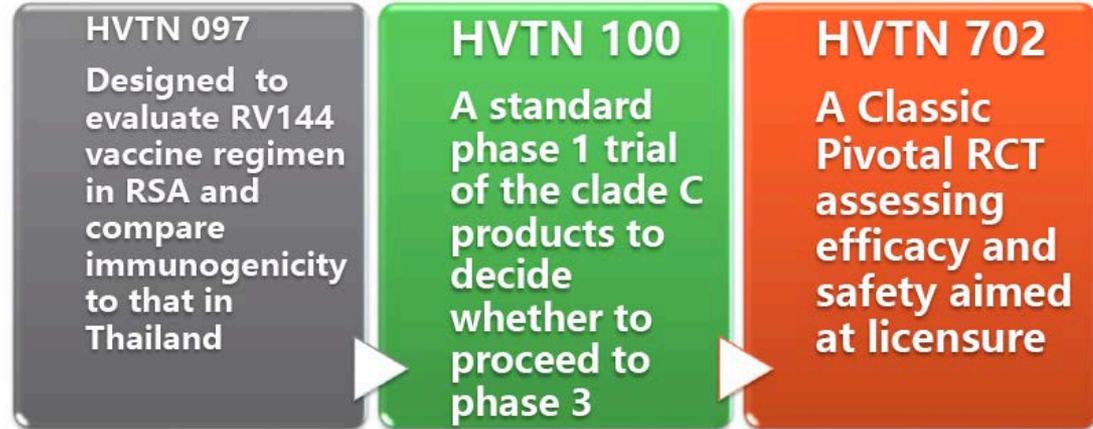
**Based on Variables 1-3 (Insert binding Abs)

**Require that the same 2 Env inserts pass on 'take'

* Non-inferior to RV144 responses

Gray G, *Colloque des Cents gardes, 2015*.

20^{es} JNI, Lyon du 5 au 7 juin 2019



Essais post RV144

Vaccins

- **ALVAC®-HIV**
gp120 (sous type C ZM96) liée à portion TM gp41 (sous type B) et HIV-1 gag and protease (sous type BB)
- **Bivalent gp120 monomérique (TV1.C and 1086.C) 1/3 dose avec MF59**

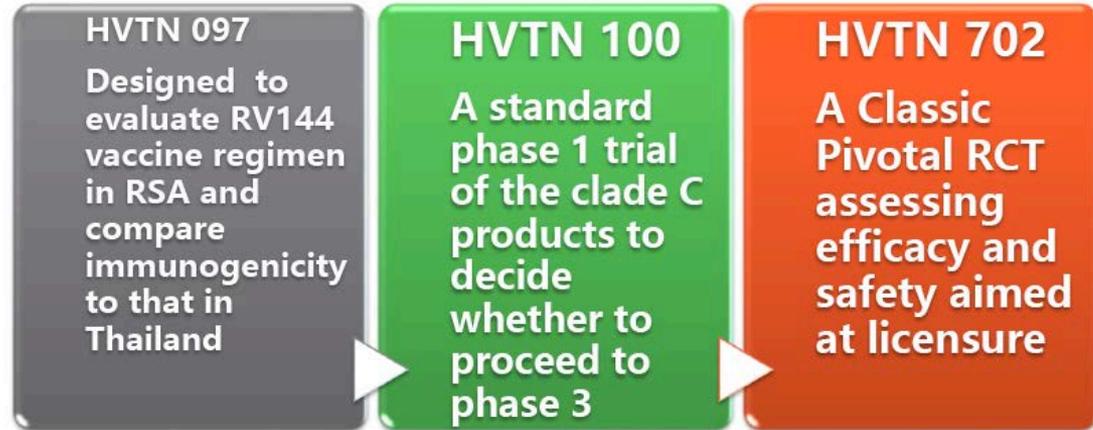
Variable Measured at Month 6.5	Rationale
Env Ab Response Rate (≥ 2 of 3)**	Adequate Ab take to vaccine Env
Env Ab Magnitude* (≥ 2 of 3)**	Non-inferior Ab magnitude vs. RV144
Env CD4 Response Rate* (1 of 1)	Non-inferior CD4 T cell take vs. RV144
Env V1V2 Response Rate (≥ 1 of 3)**	Adequate to predict achieving VE=50% for 2 years if V1V2 Ab is an immune correlate

**Based on Variables 1-3 (Insert binding Abs)
**Require that the same 2 Env inserts pass on 'take'

* Non-inferior to RV144 responses

Gray G, *Colloque des Cents gardes, 2015,*

20^{es} JNI, Lyon du 5 au 7 juin 2019



Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial

Lancet HIV 2018; 5: e366-78



Linda-Gail Bekker, Zoe Moodie, Nicole Grunenberg, Fatima Laha, Georgia D Tomaras, Kristen W Cohen, Mary Allen, Moakho Malahleha, Kathryn Mngadi, Brodie Daniels, Graig Innes, Carter Bentley, Nicole Frahm, Daryl E Morris, Lynn Morris, Nonhlanhla N Mkhize, David C Montefiori, Marcella Sarzotti-Kelsoe, Shannon Grant, Chenchen Yu, Vijay L Mehra, Michael N Pensiero, Sanjay Phogat, Carlos A Diaz-Granados, Susan W Barnett, Niranjan Kanasa-thasan, Marguerite Koutsoukos, Nelson L Michael, Merlin L Robb, James G Kublin, Peter B Gilbert, Lawrence Corey, Glenda E Gray, M Juliana McElrath, on behalf of the HVTN 100 Protocol Team*

Interpretation Although the IgG response to the HVTN 100 vaccine was lower than that reported in RV144, it exceeded the predicted 63% threshold needed for 50% vaccine efficacy using a V1V2 correlate of protection model. Thus, the subtype C HIV vaccine regimen qualified for phase 2b/3 efficacy testing, a critical next step of vaccine development.

Essai HVTN 702 Uhambo

Les questions restant posées après RV144

1. Reproductibilité
2. Durabilité
3. Diversité

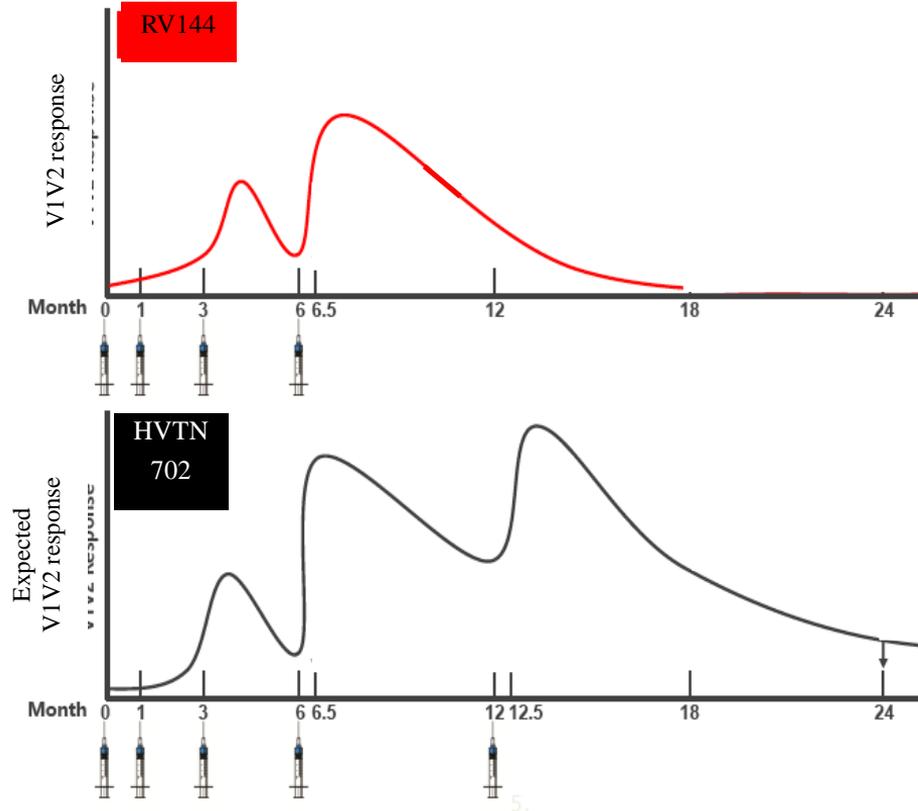
Pour répondre aux deux premiers points, l'essai *HVTN702* a été mis en place en Afrique du Sud

Population prévue : 5400 sujets (>85%)

Début novembre 2016

Résultats : juillet 2021

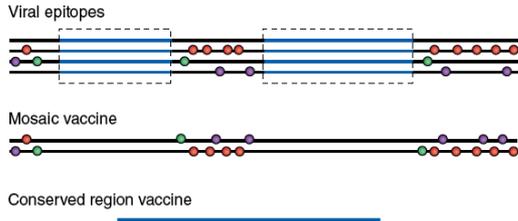
Adapted from Gray G, IAS, Paris, 2017



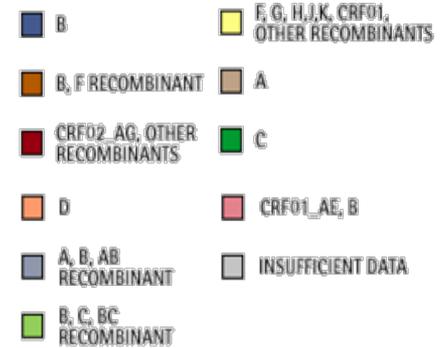
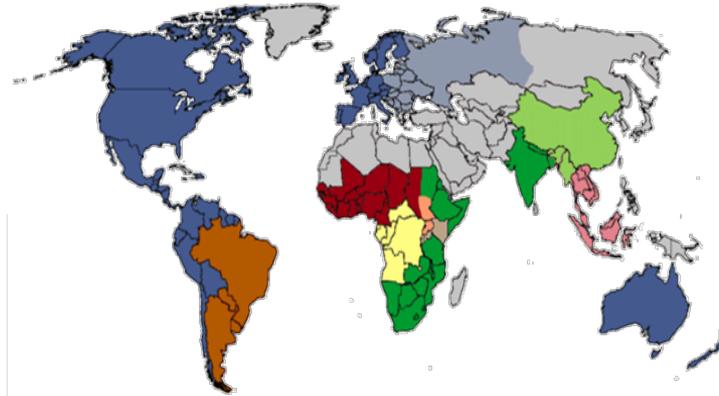
Thaïlande
B/E subtype
Adj Aluminium

Afrique du Sud
C subtype
Adj MF59
Additional boost

Vaccin mosaïque



Les antigènes *mosaïques* sont générés par l'intégration bioinformatique des régions de la séquence naturelle du VIH-1 qui contiennent un **maximum d'épitopes potentiels des lymphocytes T**. Les vaccins synthétiques polyvalents résultants couvrent la diversité de séquences de milliers de peptides, permettant ainsi la délivrance d'une gamme diversifiée d'épitopes avec une seule injection de vaccin.



1

Viral vectors that elicit optimal immune responses



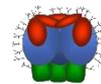
2

Mosaic inserts for global coverage (Gag-Pol-Env)



3

Trimeric env proteins for improved humoral immunity



Essai APPROACH - Phase 1/2a

Double Prime

Ad26.Mos.HIV
Ad26 vectors with Mosaic
gag-pol or env inserts



Ad26.Mos1.Gag-Pol



Ad26.Mos2.Gag-Pol



Ad26.Mos1.Env

Co-formulated 1:1:2

Ad26.Mos.HIV
gag-pol-env



Co-formulated 1:1:2

MVA-Mosaic

MVA vectors with Mosaic
gag-pol-env inserts
MVA-Mosaic 1 + MVA-Mosaic
2



Double Boost

gp140 Clade C
Soluble trimeric gp140 env
protein with Alum

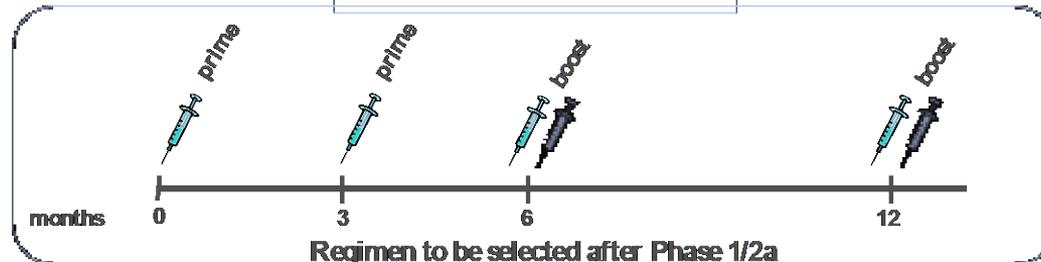


and/or

OR

+/-

gp140 Clade C
Soluble trimeric gp140 env
protein with Alum



Essai APPROACH - Phase 1/2a



Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19)

Dan H Barouch, Frank L Tomaka*, Frank Wegmann*, Daniel J Stieh, Galit Alter, Merlin L Robb, Nelson L Michael, Lauren Peter, Joseph P Nkolola,*

Findings Between Feb 24, 2015, and Oct 16, 2015, we randomly assigned 393 participants to receive at least one dose of study vaccine or placebo in the APPROACH trial. All vaccine regimens demonstrated favourable safety and tolerability. The most commonly reported solicited local adverse event was mild-to-moderate pain at the injection site (varying from 69% to 88% between the different active groups vs 49% in the placebo group). Five (1%) of 393 participants reported at least one grade 3 adverse event considered related to the vaccines: abdominal pain and diarrhoea (in the same participant), increased aspartate aminotransferase, postural dizziness, back pain, and malaise. **The mosaic Ad26/Ad26 plus high-dose gp140 boost vaccine was the most immunogenic in humans; it elicited Env-specific binding antibody responses (100%) and antibody-dependent cellular phagocytosis responses (80%) at week 52, and T-cell responses at week 50 (83%).** We also randomly assigned 72 rhesus monkeys to receive one of five different vaccine regimens or placebo in the NHP 13-19 study. Ad26/Ad26 plus gp140 boost induced similar magnitude, durability, and phenotype of immune responses in rhesus monkeys as compared with humans and **afforded 67% protection against acquisition of SHIV-SF162P3 infection** (two-sided Fisher's exact test $p=0.007$). Env-specific ELISA and enzyme-linked immunospot assay responses were the principal immune correlates of protection against SHIV challenge in monkeys.

Lancet 2018; 392: 232–43

Published Online

July 6, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31364-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31364-3)

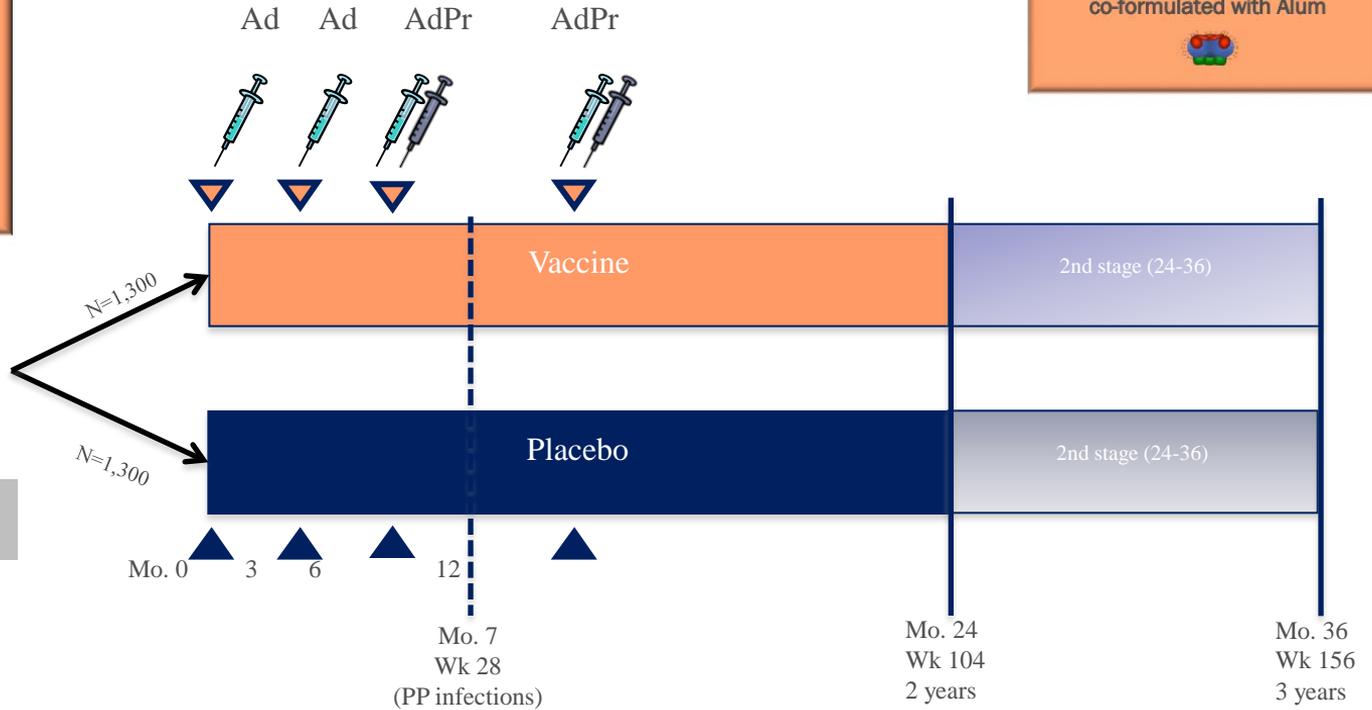
Essai HVTN 705/HPX2008 Imbokodo

Ad26.Mos4.HIV
Ad26 vectors with Mosaic gag-pol or env inserts

-  Ad26.Mos1.Gag-Pol
-  Ad26.Mos2.Gag-Pol
-  Ad26.Mos1.Env
-  Ad26.Mos2S.Env

Co-formulated 1:1:1:1

gp140 Clade C
Soluble trimeric gp140 Env protein
co-formulated with Alum

N=2,600 Women
1:1 randomization

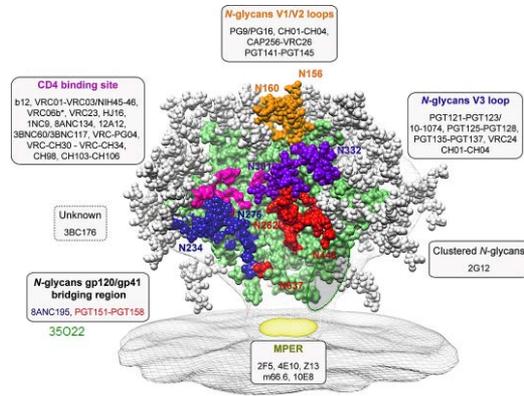
Fin des inclusions annoncée le
1er juin 2019



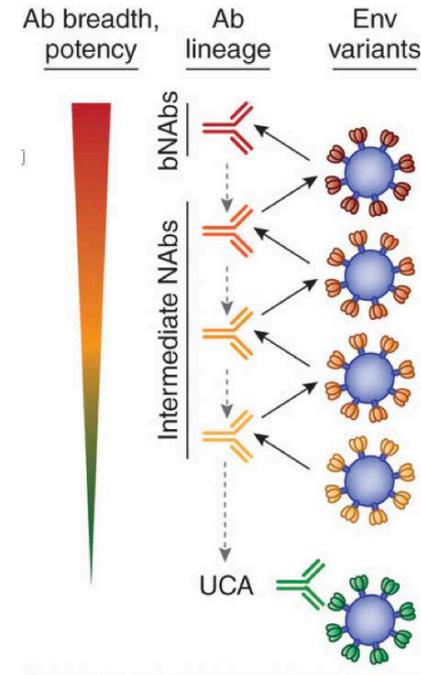
Anticorps neutralisants large spectre

bNAb ciblent l'un des *quatre sites de vulnérabilité des glycoprotéines de l'enveloppe VIH-1*. Ils partagent des caractéristiques inhabituelles, notamment

- *polyréactivité* pour les antigènes de l'hôte,
- *hypermutations somatiques étendues* (les anticorps IgG portent généralement 10 à 20 mutations nucléotidiques somatiques du gène VH contre 80 pour le bNab)
- *Boucle CDR3 de la chaîne lourde longue et variable*



Mouquet H,
Trends Immunol.
2014, 35: 549



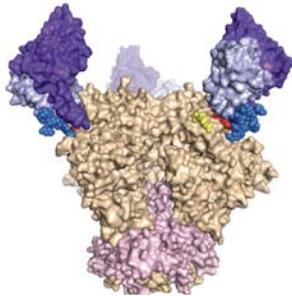
Henning G
Nature Medicine
2014 20,: 478

Ces anticorps apparaissent tardivement . Séquençage du virus et des gènes codant pour Ac montre une co évolution des deux

Stratégies vaccinales induction bNAb

Problème: Les vaccins Env actuels n'engagent pas appel les précurseurs germinaux des bNAb.

Solution: mise au point d'immunogènes modifiés ciblant la lignée germinale qui ciblent les précurseurs de la lignée germinale susceptibles amorcer des lignées d'anticorps largement neutralisants..

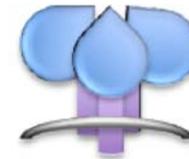


RC1

Escolano A et al, *Nature*, 2019

Problème : les formes Env non natives (gp120, gp140 non clivées) n'induisent pas d'anticorps neutralisants puissants contre les virus primaires (Tier-2) parce qu'elles n'ont pas la conformation adaptée

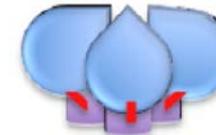
Solution : Trimères Env de type natif stables susceptibles d'induire des anticorps neutralisants de niveau 2.



Forme native



Forme clivée



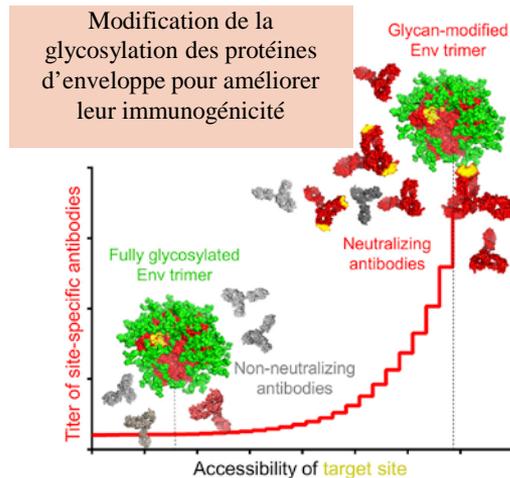
SOSIP

Sattentau Q, *Vaccines*, 2014, 1: 497

Stratégies vaccinales induction bNAb

Problème : Les vaccins Env contiennent souvent de nombreux épitopes ou des glycosylations qui peuvent distraire la réponse immunitaire

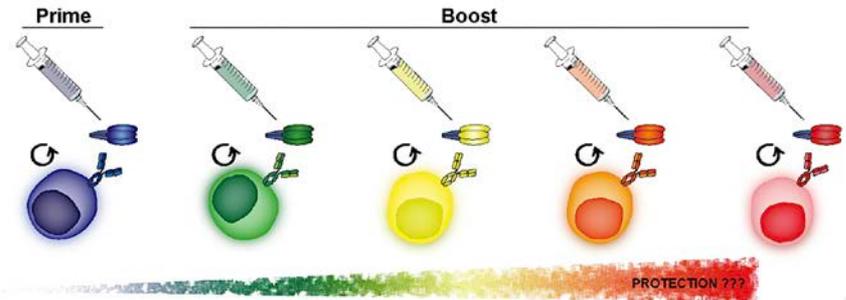
Solutions : Modification de la glycosylation des protéines d'enveloppe. Les immunogènes de l'épitope focalisé Env pourraient amorcer des lignées d'anticorps largement neutralisants



Zhou T et al, *Cell Rep*, 2017, 19: 719

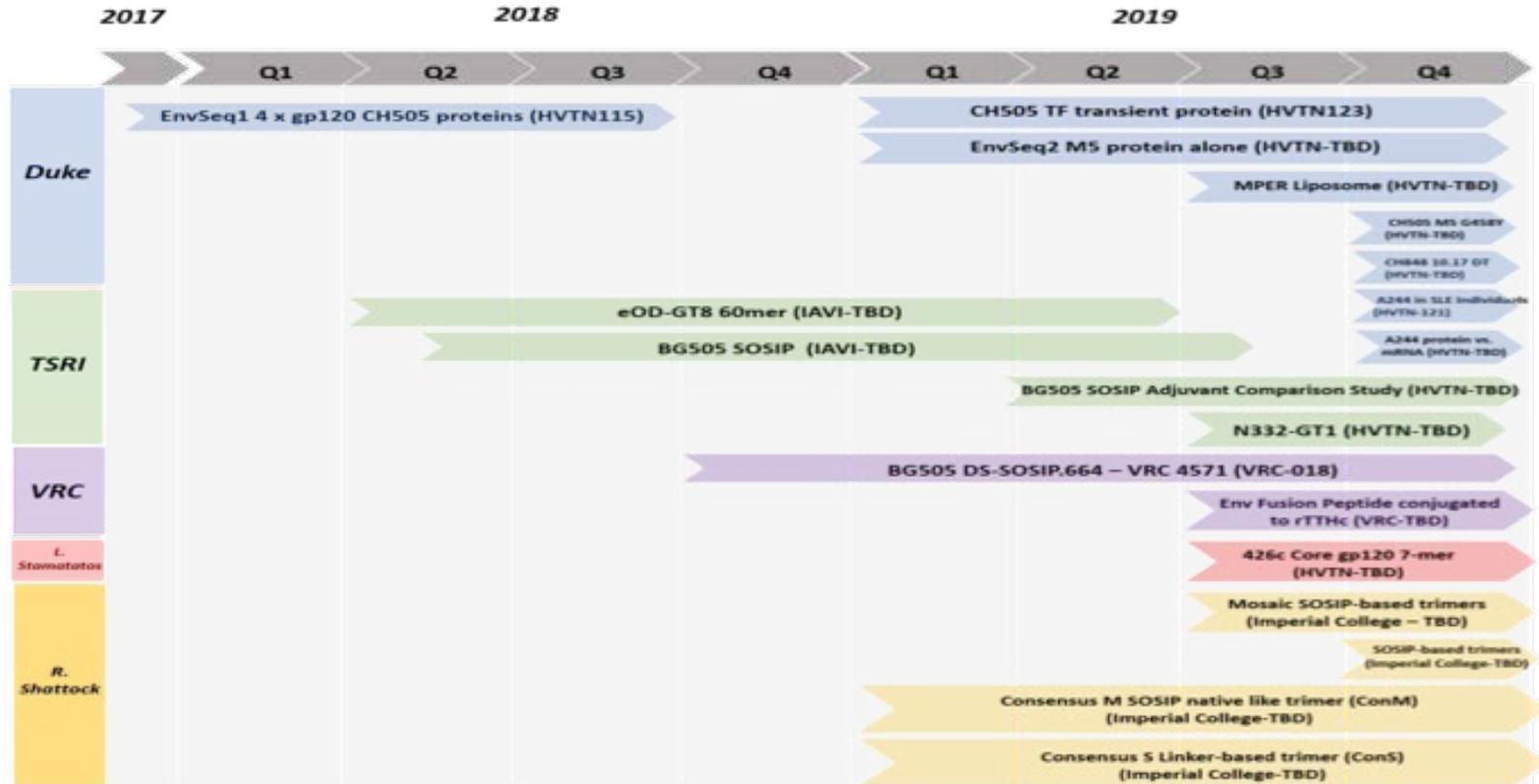
Problème : Chez les personnes infectées par le VIH-1, les anticorps largement neutralisants n'émergent pas instantanément en réponse à un antigène, mais ils sont le produit de la co-évolution du virus qui s'échappe et de la poursuite du système immunitaire.

Solution : L'immunisation avec des immunogènes Env de lignée (série Env séquentielle) provenant de personnes développant des anticorps largement neutralisants pourrait induire des anticorps similaires.



Williams W et al, *Nature Com*, 2017, 8: 1732

Pipeline essais cliniques induction bNAb



Take home messages

L'essai RV144 Thaï a montré pour la première fois une protection induite par une stratégie vaccinale anti VIH (efficacité 30%)

Plusieurs essais de phase 2b/3 post Thaï sont en cours visant à induire des *anticorps protecteurs mais non neutralisants*

- Essai HVTN702: même stratégie mais ciblant les sous type C
- Essai Imbokodo : vaccin mosaïque avec effet protecteur potentiel plus large

Par ailleurs plusieurs stratégies d'induction *d'anticorps bNAb* sont en cours évaluation dans des essais phases 1/2 chez l'Homme