



# ***Etude de phase I/IIa de VAC-3S : un vaccin immunothérapeutique/immunoprotecteur, en complément des antirétroviraux, au cours de l'infection VIH***

Ruxandra Calin<sup>1</sup>, H. Bodilis<sup>2</sup>, R. Ho Tsong Fang<sup>3a</sup>,  
O. Launay<sup>2</sup>, C. Katlama<sup>1</sup>, V. Vieillard<sup>4</sup>, <sup>3b</sup>S. Gharakhanian

<sup>1</sup>Inserm UMR-S943, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France <sup>2</sup>AP-HP Cochin/Inserm CIC BT505, Paris, France, <sup>3</sup>InnaVirVax, <sup>3a</sup>Evry, France <sup>3b</sup>Cambridge Innovation Center, MA, Etats-Unis, <sup>4</sup>Inserm UMRS945, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

**Poster M-40**

# Résumé

**Introduction.** VAC-3S est un vaccin dirigé contre le motif 3S très conservé de la gp41 du VIH-1. 3S se lie au gC1qR, induit l'expression de NKp44L sur les CD4, conduit à leur destruction par des cellules NK NKp44+. Les anticorps anti-3S (ac-3S) bloquent ce processus et permet le maintien des CD4. L'effet immunoprotecteur de VAC-3S a été démontré dans un modèle primate. Dans 5 cohortes de patients (pts), les ac-3S sont corrélés à l'absence de progression clinique et/ou de diminution des CD4, pour un seuil > 50 Unités/mL.

**Méthodes.** Etude de phase I/II randomisée, en double-insu vs placebo, évaluant 3 doses de VAC-3S - 0,1µg, 1mg et 10mg, en IM 3 fois à 4 sem. d'intervalle chez des pts ayant une charge virale contrôlés par un traitement antirétroviral (AR). Le critère principal est la tolérance. Les critères secondaires : l'immunogénicité par mesure des ac-3S (Elisa), phénotype lymphocytaire (différenciation/activation, expression NKp44L).

**Résultats.** 25 pts (23 h), 8pts/groupe. Caractéristiques (médianes): âge: 47 ans (32-54); CD4: 710 c/mm<sup>3</sup> (311-1187); ratio CD4/CD8~1, nadir CD4: 336 c/mm<sup>3</sup> (127-739); durée AR 3 ans (1.1-7.1). Tous les pts ont reçu les 3 injections. Aucun effet indésirable (EI) grave, ni rebond viral observés. EI grades 1-2, sont fièvre, réactions locales, myalgie(1), élévation AST/ALT (3). Un pt du groupe 1µg et 2 pts 10µg augmentent les ac 3S post-vaccination [117, 124 Unités].

**Conclusions.** Cette étude pilote, de première administration humaine au cours de l'infection VIH1, montre que VAC-3S est bien toléré. Il a permis l'induction d'anticorps chez 3 pts. La prochaine étude de phase II évaluera des doses plus élevées, un panel complet des marqueurs immunitaires et explorera l'interface immunité-inflammation.

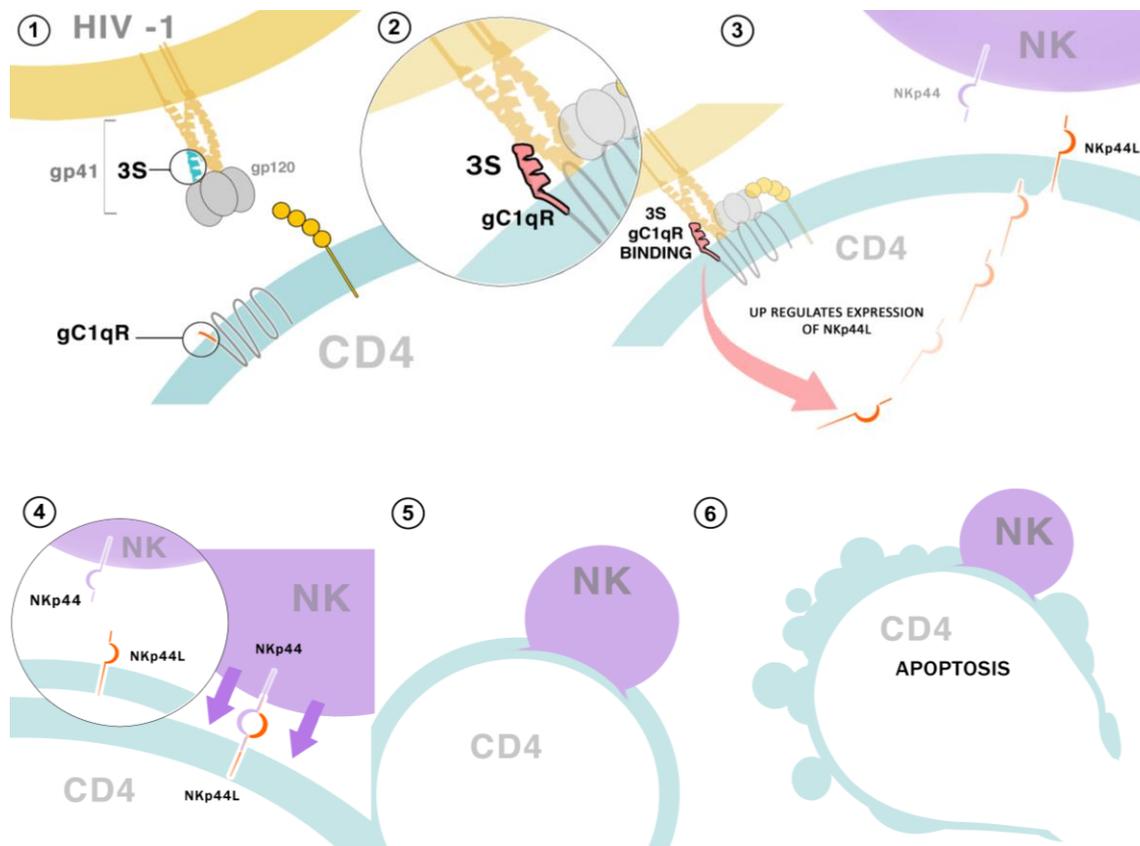
# Mécanisme d'action

La voie pathogénique induite par le motif 3S de la gp41 (3S) responsable de la destruction des cellules non infectées (effet "bystander") est décrite dans la cascade d'évènements représentée schématiquement ci-dessous:

**(Etapes 1 & 2) :** Liaison de 3S à son récepteur spécifique gC1qR.

**(Etape 3) :** Cascade de signalisation intracellulaire menant à l'expression de NKp44L à la surface des CD4 non infectés.

**(Etapes 4 à 6)** Liaison NKp44L/NKp44. Lyse des CD4 non infectés par les cellules NK conduisant à la déplétion des CD4 et à l'augmentation de l'activation immune et de l'inflammation durant l'infection chronique à VIH-1.



Motif 3S: motif peptidique très conservé de 6 acides aminés présent sur la gp41 (SWSNKS)  
gC1qR = récepteur reconnaissant la tête globulaire du C1q, facteur du complément.  
NKp44: récepteur activateur des cellules Natural Killer (NK) présent sur les NK activées.  
NKp44L: ligand du récepteur NKp44.

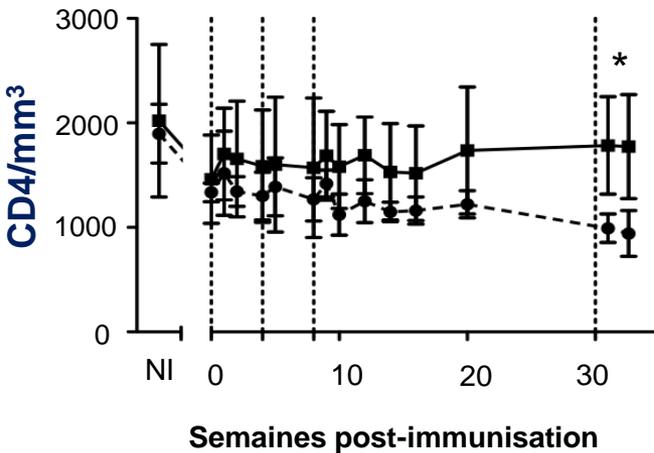
Veillard et al., *PNAS*, 2005 ; 102:10981-10986  
Fauster-Bovendo et al., *AIDS*, 2009 ; 23:1077-1087  
Fauster-Bovendo, *Plos Pathogens*, 2010 ; 6:1-13

# Preuves de Concept (1)

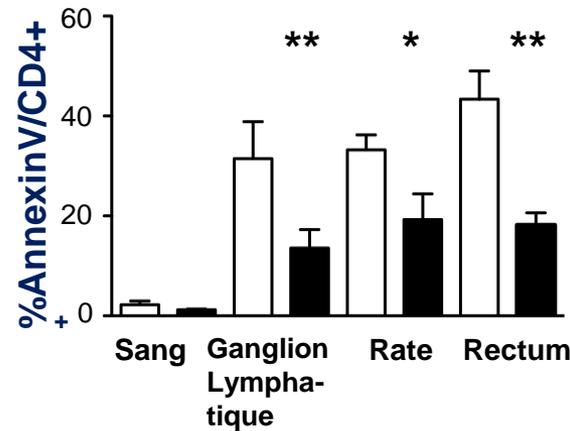
- **Modèle macaque cynomolgus/SHIV<sub>162P3</sub>**

L'immunothérapie VAC-3S protège les CD4, inhibe leur apoptose et contrôle l'activation immunitaire.

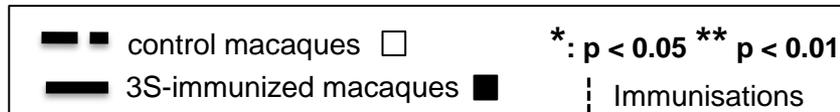
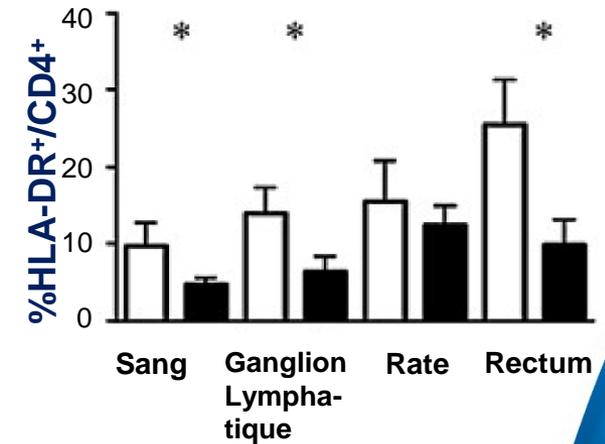
**Evolution des CD4**



**Apoptose des CD4**



**Activation des CD4**



Vieillard et al., *PNAS*, 2008 ; 105:2100-4  
 Vieillard V et al. *Vaccine*, 2012; 30 :6883-91 . 4

# Preuves de Concept (2)

- **Etudes de cohortes**

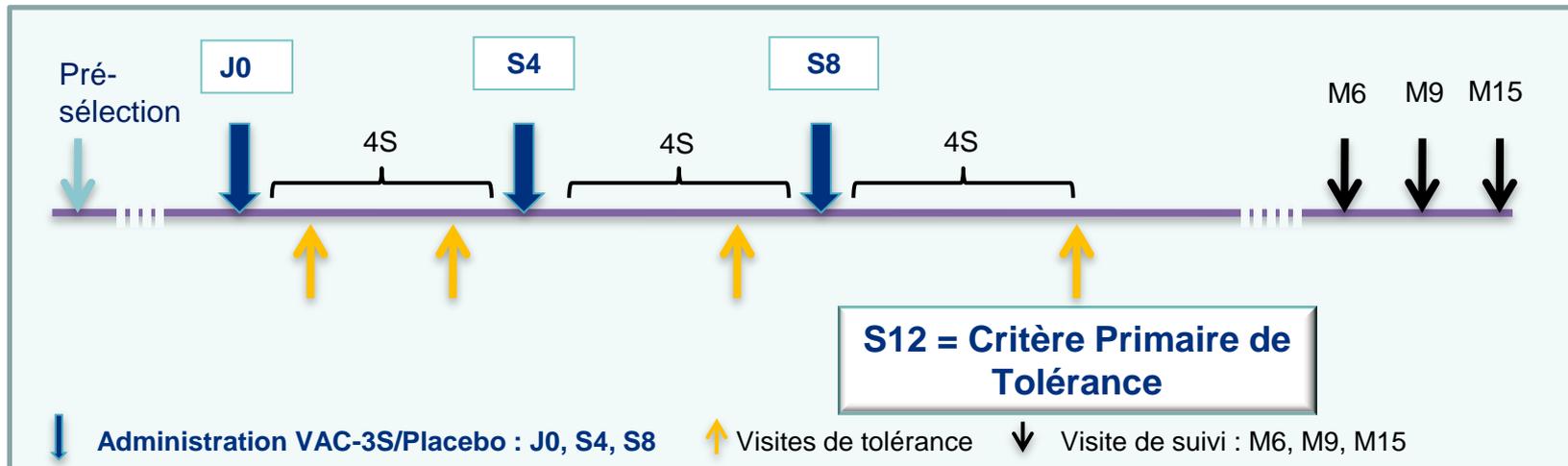
Une minorité des patients expriment des anticorps anti-3S de manière transitoire. Cependant, la présence de ces anticorps est corrélée relativement à une moindre baisse des CD4, un ralentissement dans la progression de la maladie ou bien une modification de la réponse immunologique.

Cohorte	N	Pronostic en présence d'anticorps anti-3S	Référence
<b>Asymptomatiques à Long Terme (ALT)</b>	48	Limitation de perte CD4 et d'évolution vers la maladie	Vieillard V. et al., AIDS, 2006
<b>Patients sous thérapie antirétrovirale</b>	20	Réponse immunologique	Vieillard V., Debré P. ; Non publié
<b>Patients naïfs de traitement</b>	261	Limitation de perte CD4	Vieillard V., Debré P. ; Non Publié
<b>SEROCO (France)</b>	244	Limitation de perte CD4 et d'évolution vers la maladie	Vieillard V. et al., JAIDS, 2012
<b>MACS (USA)</b>	350	Limitation de perte CD4	Ho Tsong Fang R., Seaberg E, Murphy R., Crouzet J., Non publié
<b>Patients non-progresseurs virémiques</b>	4	Limitation de perte CD4 et d'évolution vers la maladie	Curriu M et al., Plos ONE, 2012

# Essai clinique IVVAC-3S/P1 - Design

Etude d'escalade de dose prospective, randomisée, contrôlée placebo, en double aveugle.

- 3 immunisations intra-musculaires à J0, semaine (S) 4 et S8
- 3 groupes: doses de 0,1 ; 1 et 10 µg.
- Objectif primaire: tolérance générale et locale**
- Objectifs Secondaires** : immunogénicité, titres plasmatiques d'anticorps anti-3S, expression de NKp44L sur les CD4, numérations et pourcentages CD4 et CD8, ratio CD4/CD8 ratio, expression de marqueurs d'activation et de différenciation lymphocytaires.
- Principaux critères d'inclusion** : thérapie antirétrovirale (ART)  $\geq$  1 an, Charge Virale  $<$  50 copies / mL depuis 2 ans, CD4  $\geq$  200 c/mm<sup>3</sup>, Nadir CD4  $\geq$  100 c/mm<sup>3</sup>



# IVVAC-3S/P1

## Caractéristiques des patients

Population de tolérance ayant reçu au moins une administration

Caractéristiques Valeurs moyennes ± écart-type*	Dose 1 0.1 µg • N=6	Dose 2 1 µg • N=6	Dose 3 10 µg • N=6	Placebo 0 µg • N=7
Genre H/F	6/0	4/2	6/0	7/0**
Age (années)	41 ± 8	48 ± 5	44 ± 5	49 ± 7
Poids (kg)	74 ± 12	77 ± 15	71 ± 7	76 ± 7
Index de Masse Corporelle	25 ± 5	26 ± 6	24 ± 1	24 ± 2
Patients ayant reçu les trois administrations	6/6	6/6	6/6	6/7
Nadir CD4 à l'inclusion (c/mm <sup>3</sup> )	335 ± 60	283 ± 105	459 ± 229	332 ± 131

\*\* un patient remplacé

# VAC-3S: Tolérance locale/générale

Seulement des EI de grade 1 et 2 dans les groupes traités.

Pas d'effet dose dans le nombre d'EI.

Population de tolérance ayant reçu au moins une administration

\* myalgie ; x Cytolyse hépatique due à une interaction antirétroviral/oestro-progestatif

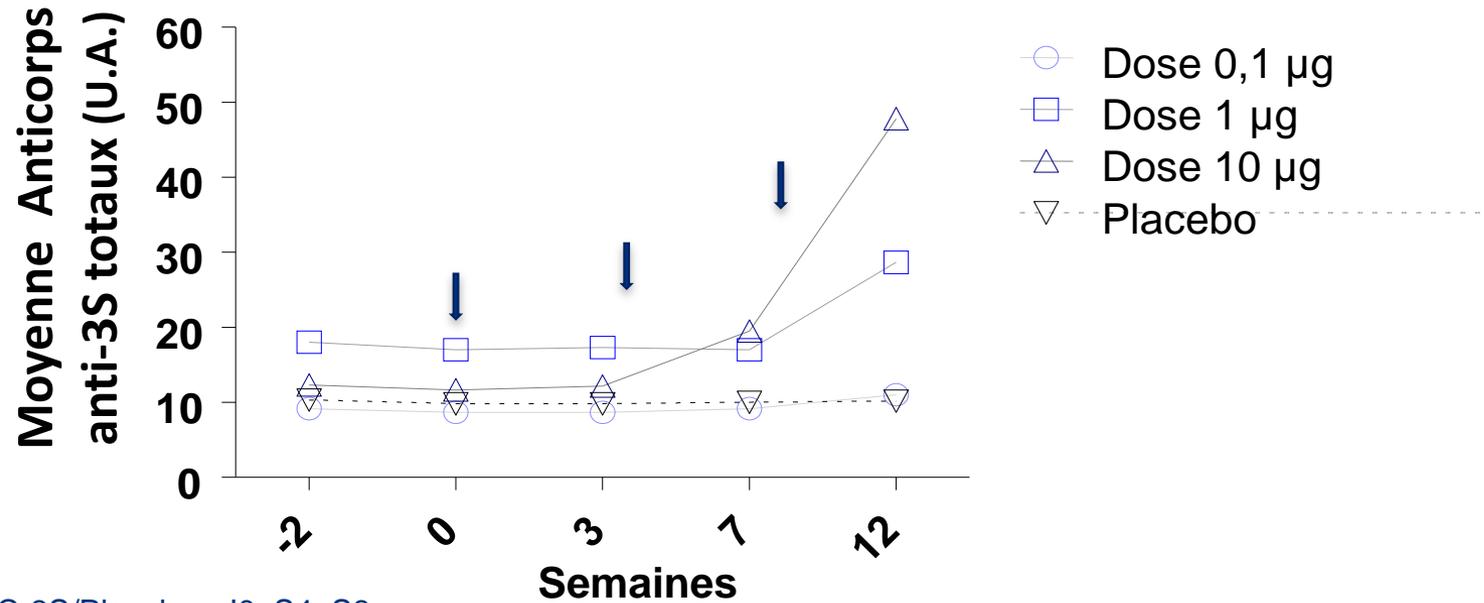
Événements Indésirables (EI)		Dose 0,1 µg N=6		Dose 1 µg N=6		Dose 10 µg N=6		Placebo N=7	
		Nombre d'EI	Nombre de sujets	Nombre d'EI	Nombre de sujets	Nombre d'EI	Nombre de sujets	Nombre d'EI	Nombre de sujets
Intensité	<b>EI Non Sérieux</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	<b>6</b>	<b>39</b>	<b>7</b>
	Grade1	<b>19</b>	6	<b>29</b>	6	<b>22</b>	6	<b>28</b>	7
	Grade2	<b>4</b>	2	<b>7</b>	4	<b>3</b>	2	<b>9</b>	5
	Grade3	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>1*</b>	1
	Grade4	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>1<sup>x</sup></b>	1
	<i>Conduisant à l'interruption du traitement</i>	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>1</b>	1

Relation	<b>Reliés</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>5</b>
	<b>Attendus Locaux</b>	<b>7</b>	4	<b>18</b>	5	<b>10</b>	6	<b>12</b>	4
	<i>Erythème</i>	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>1</b>	1	<b>1</b>	1
	<i>Induration</i>	<b>1</b>	1	<b>3</b>	1	<b>1</b>	1	<b>2</b>	2
	<i>Douleur</i>	<b>6</b>	3	<b>15</b>	4	<b>8</b>	4	<b>8</b>	1
	<b>Attendus Généraux</b>	<b>3</b>	2	<b>3</b>	2	<b>4</b>	1	<b>3</b>	2
	<i>Asthénie/Pyrexie</i>	<b>1</b>	1	<b>1</b>	1	<b>2</b>	1	<b>2</b>	2
	<i>Myalgie</i>	<b>1</b>	1	<b>0</b>	0	<b>1</b>	1	<b>1</b>	1
	<i>Céphalée</i>	<b>1</b>	1	<b>2</b>	2	<b>1</b>	1	<b>0</b>	0
	<b>Autres</b>	<b>2</b>	1	<b>3</b>	3	<b>1</b>	1	<b>3</b>	2
	<b>Non Reliés</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>21</b>	<b>6</b>

# VAC-3S est immunogène

Un effet-dose statistiquement significatif est observé

Population modifiée comme traitée ayant reçu au moins deux administrations, le traitement reçu est considéré en cas d'erreur d'allocation



↓ Vaccinations VAC-3S/Placebo : J0, S4, S8

## comparaison des pentes entre les groupes:

Titres d'anticorps anti-3S totaux (U.A.) exprimés en log – modèle linéaire mixte à effets aléatoires pour l'estimation de la tendance linéaire au cours du temps.

		Valeur p	Significativité
Comparaison de pentes	Dose 0,1 µg vs placebo	0,527	NS
	<b>Dose 1 µg vs placebo</b>	0,118	<b>S</b>
	<b>Dose 10 µg vs placebo</b>	0,007	<b>S</b>
	Dose 0,1 µg vs dose 1 µg	0,334	NS
	<b>Dose 0,1 µg vs dose 10 µg</b>	0,030	<b>S</b>
	Dose 1 µg vs dose 10 µg	0,191	NS

# VAC-3S: Evolution des Sous-populations Lymphocytaires a 1 mois Post Vaccination

Population modifiée comme traitée: patients ayant reçu au moins deux administrations, le traitement reçu est considéré en cas d'erreur d'allocation

		Groupe 0.1 µg N=6		Groupe 1 µg N=6		Groupe 10 µg N=6		Groupe Placebo N=6	
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Numération CD4 (c/mm <sup>3</sup> )	Jour 0	<b>778</b>	216	<b>592</b>	181	<b>735</b>	101	<b>696</b>	150
	S12	<b>676</b>	205	<b>671</b>	142	<b>806</b>	117	<b>745</b>	187
% CD4	Jour 0	<b>37</b>	5	<b>36</b>	6	<b>35</b>	7	<b>37</b>	4
	S12	<b>37</b>	4	<b>33</b>	1	<b>35</b>	9	<b>35</b>	5
Numération CD8 (c/mm <sup>3</sup> )	Jour 0	<b>815</b>	282	<b>728</b>	262	<b>896</b>	294	<b>730</b>	275
	S12	<b>702</b>	289	<b>983</b>	291	<b>1013</b>	310	<b>830</b>	331
% CD8	Jour 0	<b>38</b>	6	<b>45</b>	9	<b>42</b>	8	<b>39</b>	7
	S12	<b>37</b>	6	<b>48</b>	9	<b>42</b>	9	<b>38</b>	9
ratio CD4/CD8	Jour 0	<b>1,01</b>	0,29	<b>0,87</b>	0,32	<b>0,90</b>	0,36	<b>1,03</b>	0,33
	S12	<b>1,03</b>	0,25	<b>0,71</b>	0,17	<b>0,89</b>	0,40	<b>0,98</b>	0,31
% NKp44L parmi les CD4	Jour 0	<b>0,4</b>	0,2	<b>0,6</b>	0,1	<b>0,9</b>	0,2	<b>0,8</b>	0,3
	S12	<b>0,5</b>	0,2	<b>0,9</b>	0,2	<b>0,8</b>	0,3	<b>0,8</b>	0,3
% naive CD4	Jour 0	<b>39</b>	14	<b>25</b>	9	<b>31</b>	12	<b>37</b>	3
	S12	<b>35</b>	9	<b>28</b>	10	<b>31</b>	10	<b>39</b>	6
% CD4 Centrales Mémoires	Jour 0	<b>28</b>	8	<b>30</b>	9	<b>28</b>	5	<b>30</b>	5
	S12	<b>26</b>	6	<b>31</b>	9	<b>28</b>	4	<b>28</b>	9
Activation CD4 (% HLA-DR <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> )	Jour 0	<b>11</b>	3	<b>19</b>	5	<b>18</b>	7	<b>16</b>	7
	S12	<b>14</b>	4	<b>21</b>	5	<b>13</b>	6	<b>14</b>	6
Activation CD8 (% HLA-DR <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	Jour 0	<b>8</b>	7	<b>12</b>	7	<b>12</b>	3	<b>16</b>	14
	S12	<b>10</b>	5	<b>20</b>	16	<b>11</b>	4	<b>16</b>	17

# Conclusions et suite de l'étude

- ❑ Les résultats intermédiaires de l'étude de phase I/IIa ont démontré l'**innocuité de VAC-3S** pour les doses testées, **ainsi que son immunogénicité** pour les deux doses les plus fortes.
- ❑ L'étude se poursuit avec l'évaluation d'une quatrième administration (« *rappel* »), ainsi qu'une dose plus élevée de 20 µg.

## Applications cliniques potentielles du vaccin VAC-3S:

L'expérimentation *in vitro* et l'étude dans un modèle primate non-humain a mis en évidence les propriétés des anticorps anti-3S et leurs propriétés immunoprotectrices par le biais d'un effet sur l'évolution, l'apoptose et l'activation des CD4. Par conséquent, les applications cliniques suivantes seront étudiées au cours des essais cliniques :

- Rétablissement de l'homéostasie immune chez des patients sous thérapie antirétrovirale en échec immunologique.
- Dans une approche de guérison fonctionnelle: reconstitution et protection du système immunitaire et des fonctions CD4.

# Références

1. Vieillard V, Strominger J, Debré P. 2005. NK cytotoxicity against CD4+ T cells during HIV-1 infection: A gp41 peptide induces the expression of an NKp44 ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 102:10981-10986.
2. Vieillard V, Costagliola D, Simon A, Debré P and French *Asymptomatiques à Long Terme* (ALT) Study Group. 2006. Specific adaptive humoral response against a gp41 motif inhibits CD4 T-cells sensitivity to NK lysis during HIV-1 infection. *AIDS* 20:1795-1804.
3. Vieillard V, Le Grand R, Dausset J, Debré P. 2008. A new vaccine strategy against AIDS: A HIV gp41 peptide immunization prevents NKp44L expression and CD4+ T cell depletion in SHIV-infected monkeys. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*, 105:2100-4.
4. Vieillard V, El Habib R, Brochard P, Delache B, Fausther-Bovendo H., Calvo J, Morin J, Picq I, Martinon F, Vaslin B, Le Grand R and Debré p. 2008. CCR5 or CXCR4 use influences the relationship between CD4 cell depletion, NKp44L expression and NK cytotoxicity in SHIV-infected macaques. *AIDS*, 22:185–192.
5. Fauster-Bovendo H, Sol-Foulon N, Candotti D, Agut H, O. Schwartz O, Debré P, Vieillard V. 2009. HIV escape from natural killer cytotoxicity : nef inhibits NKp44L expression on CD4+ T cells. *AIDS* 23:1077–1087.
6. Vieillard V, Fausther-Bovendo H, Samri A, Debré P and French *Asymptomatiques à Long Terme* (ALT) ANRS-CO15 Study Group. 2010. Specific Phenotypic and Functional Features of Natural Killer Cells From HIV-Infected Long-Term Nonprogressors and HIV Controllers. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 53:564-573.
7. Fausther-Bovendo H, Vieillard V, Sagan S, Bismuth G, Debré P. 2010. HIV gp41 Engages gC1qR on CD4+ T Cells to Induce the Expression of an NK Ligand through the PIP3/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Pathway. *PLoS Pathogens*, 6:1-13.
8. Curriu M, Fausther-Bovendo H, Pernas M, Massanella MCarrillo, J, Cabrera C, Lopez-Galindez C, Clotet B, Debré P, Vieillard V, Blanco J. 2010. Viremic HIV Infected Individuals with High CD4 T Cells and Functional Envelope Proteins Show Anti-gp41 Antibodies with Unique Specificity and Function. 2012. *Plos ONE*, 7:1-12.
9. Vieillard V, Dereuddre-Bosquet N, Mangeot-Méderlé I, Le Grand R, Debré P. 2012. An HIVgp41 vaccine protects CD4 central memory T cells in SHIV-infected macaques. *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6883-91.
10. Vieillard V, Crouzet J, Ho Tsong Fang R, Meyer L, Debré P on behalf of the ANRS SEROCO cohort. Independent predictive value of anti-gp Ab for disease progression in untreated seroconverted HIV-1-infected patients. *J Acq Immun Def Synd.* 2012;61:403–405.
11. Petidmange C, Achour A, Malet I, Sennepin A, R, Ho Tsong Fang R, Crouzet J, Calvez V, Debré P, Vieillard V. 2013. A Single Amino-acid Change in a Highly Conserved Motif of gp41 Elicits Virus Neutralization and Protects against CD4 Depletion. *CID* , In press.
12. Ho Tsong Fang R, Launay O, Katlama C, Marcu M, Baran N, Desfontaines-Batejat D, al e. Dose-ranging for development of VAC-3S, a novel HIV immunotherapeutic vaccine. 8th Meeting of the French Society of Immunology (*Club de Vaccinologie, SFI*). Paris, France, 2013, January 21-22.
13. Crouzet J, Vieillard V, Debre P, Katlama C, Launay O, Ho Tsong Fang R, Desfontaines-Batéjat D, Marcu M, Gharakhanian S. Potential role of anti-3S antibodies in an HIV medical cure strategy ? *Workshop on HIV Cure and Eradication*. Milan, Italy 2013, January 24-25.