

VACUNAS EN VIH

Dra. Brenda E. Crabtree Ramírez
Profesora Adjunta del Programa de Especialidad en VIH

Departamento de Infectología
INCMNSZ



Potenciales conflictos de Interés

Subinvestigadora del estudio MOSAICO para el sitio CDMX,
financiado por HVTN y Janssen

Contenido

- 1. Introducción: VIH en el mundo**
- 2. Panorama general de las vacunas a través del tiempo**
- 3. Ensayos de Vacunas contra VIH: aciertos y errores**
- 4. Estudios en fase activa**
 - a. IMBOKODO**
 - b. MOSAICO**
- 5. Conclusiones**

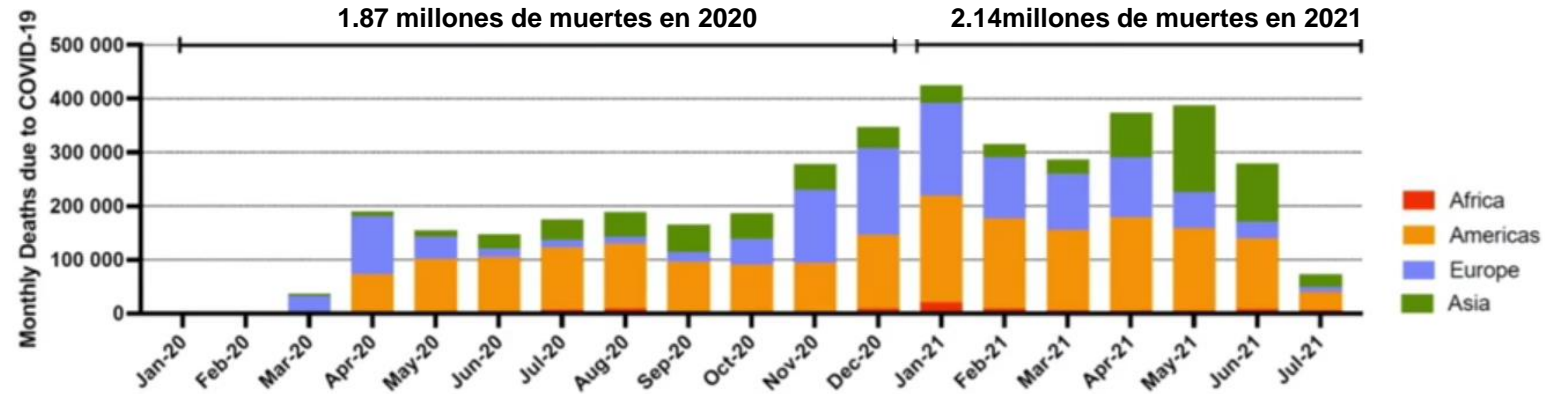


VIH en el mundo

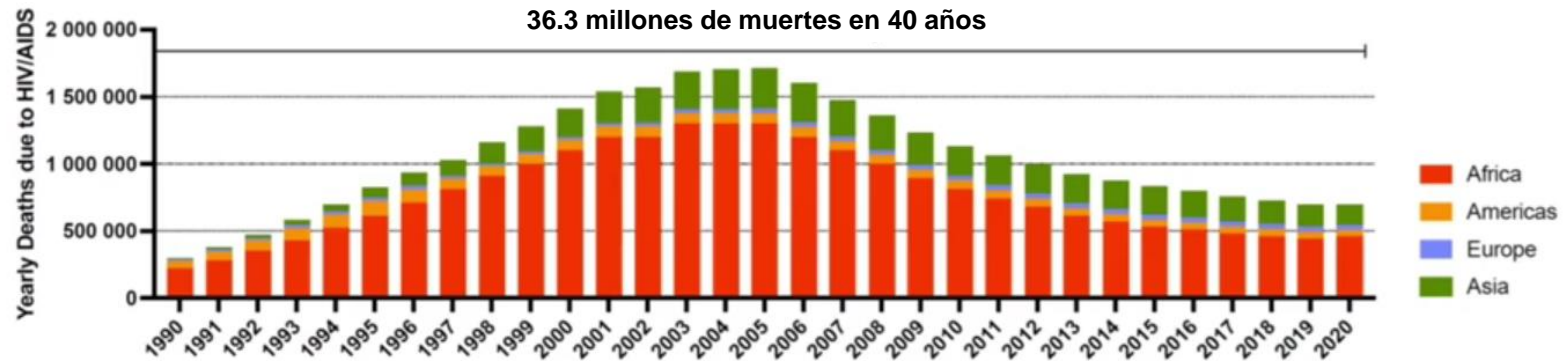
- Al cierre de junio de 2020, 26 millones de personas tenían acceso a terapia antirretroviral
- Desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el Sida se han reducido en más de 60%
- La mortalidad por el SIDA ha disminuido 40% desde 2010
- *Grandes avances, pero no ha sido suficiente... Impacto COVID19*

COVID-19 y VIH

Muertes globales por COVID-19



Muertes globales por VIH/SIDA



COVID-19 y VIH: dos vacunas diferentes

¿Por qué ha sido más fácil desarrollar una vacuna para SARS-CoV-2 que para VIH?

SARS-CoV-2	VIH
Respuesta inmune que elimina efectivamente al SARS-CoV-2	El sistema inmune no puede eliminar al VIH (se integra al ADN)
Genoma relativamente estable	Genoma con tasas de mutaciones bastante altas
La mayoría de personas desarrollan anticuerpos neutralizantes después de la infección o de la vacunación	Anticuerpos neutralizantes se desarrollan después de mucho tiempo y sólo en algunas personas
Requieren pocas/no mutaciones	Necesita hipermutaciones somáticas (SHM) extensivas
La respuesta de anticuerpos a la proteína Spike del SARS-CoV-2 es dirigida	Múltiples objetivos en la glicoproteína de Envoltura de VIH

Hacia una vacuna contra el VIH

1984

Se identifica al VIH como causa de SIDA

1992

NIAID lanza el primer estudio fase 2 para la vacuna de VIH con un vector ALVAC

1999

NIAID comienza el primer ensayo de vacuna para prevenir VIH en Uganda fase 1 con vector ALVAC.

VaxGen inicia ensayo Fase 3 de AIDSVAX (VAX003) en Tailandia

2003

EUA y Royal Thai inician el RV144: un ensayo Fase 3 para evaluar una estrategia de vacuna para VIH llamada "prime boost"

1987

Primer ensayo para vacuna de VIH en el NIH Clinical Center en Bethesda, Maryland (gp160 recombinante) Estudio Fase 1 con 138 voluntarios VIH negativos

1998

Comienza el primer ensayo a gran escala para una vacuna. VaxGen inicia estudio Fase 3 de AIDSVAX (VAX004) en Norteamérica y Holanda con más de 5,400 voluntarios

2000

NIAID forma el HIV Vaccine Trials Network (HVTN)

Se termina el primer ensayo de vacuna para VIH en Uganda

2004

Ambos candidatos de VaxGen fallan en conferir protección contra VIH en ensayos Fase 3

Se inicia el ensayo STEP con Ad5 en EUA

2007

NIAID detiene ensayos Fase 2 de Phambili y Step (con Ad5) por cuestiones de seguridad

2010

Científicos del VRC identifican dos anticuerpos potentes que neutralizan la mayoría de cepas de VIH en laboratorio (VRC01 y VRC02)

2013

Se detiene HVTN 505 por falta de eficacia

2016

NIAID lanza los AMP Studies para probar si infusiones intravenosas de VRC01 eran seguras y efectivas

HVTN 702 se inicia para probar si una nueva versión de la vacuna contra VIH RV144 prevenía infección por VIH en adultos en Sudáfrica

2009

Se inicia estudio Fase 2 HVTN 505 para evaluar "prime-boost" desarrollado por el VRC

Resultados del ensayo Fase 3 RV144 efecto modestamente preventivo en humanos. Se enrolaron más de 16,000 voluntarios y ha sido el único estudio grande en demostrar eficacia para una vacuna

2011

Se expande el HVTN 505 para incluir protección contra VIH como desenlace primario

2015

Se inicia el estudio HVTN 100 en Fase 1/2, para probar seguridad en una vacuna experimental basada en los hallazgos de RV144

2017

NIAID y colaboradores lanzan Imbokodo o HVT 705/HPX2008, un estudio Fase 2b prueba de concepto para evaluar la seguridad y eficacia de un régimen experimental basado en una vacuna "mosaico"



HIV VACCINE TRIALS NETWORK



Ensayos clínicos		RV144	HVTN 702	HVTN 705	HVTN 706	PrEPVacc
Región geográfica		Tailandia	Sudáfrica	África Subsahariana	Europa, EUA, América Latina	África Subsahariana
Nombre local del ensayo			Uhambo	Imbokodo	Mosaico	
Periodo de enrolamiento		2003-2009	2016-2020	2017-2022	2019-2023	2020-2023
Identificador ClinicalTrials.gov		NCT00223080	NCT02968849	NCT03060629	NCT03964415	NCT04066881
Características virales						
Subtipo		AE	C	C	B, C, y otros	A, D, C
Diversidad		Relativamente homogénea	Altamente diversa	Altamente diversa	Altamente diversa	Altamente diversa
Población						
Incidencia de VIH (%)		0.28%	Aproximadamente 4.0%			
Sexo o género		Hombres y mujeres	Hombres y mujeres	Mujeres	HSH y personas transgénero	Hombres y mujeres
Características de la vacuna						
Adyuvante		Hidróxido de aluminio	MF59	Fosfato de aluminio	Fosfato de aluminio	Hidróxido de aluminio (AIDSVAX B/E); MPLA-L (CN54 gp140)
Régimen		Régimen “prime-boost” heterólogo de AE ALVAC (vCP1521) subtipo C y boost de proteína bivalente AE/B (A244/MN)	Régimen “prime-boost” heterólogo que consiste en ALVAC (vCP2438) subtipo C y un boost de proteína C bivalente (TV.C/1086.C)	Régimen “prime-boost” heterólogo: Ad26.Mos4.HIV (expresa mosaico Gag, Pol, y antígenos Env) con adyuvante clado C gp140	Régimen “prime-boost” heterólogo: Ad26.Mos4.HIV (expresa mosaico Gag, Pol, y antígenos Env) con adyuvante clado C gp140 más mosaico gp140	Vacuna régimen combinado doble: DNA/AIDSVAX B/E, DNA/CN54 gp140, + MVA–CN54 gp140 plus MPLA-L
Dosis de proteína		300 mcg de cada proteína	100 mcg de cada proteína	250 mcg	90 mcg proteína clado C, 75 mcg proteína mosaico	100 mcg en un régimen y 300 mcg en otro
Esquema de vacunación		Meses 0, 1, 3 y 6	Meses: 0, 1, 3, 6, 12 y 18	Meses: 0, 3, 6 y 12	Meses 0, 3, 6 y 12	Meses 0, 1, 6 y 12; PrEP diario
Resultados		31% de eficacia a los 42 meses	No mostró eficacia	En curso	En curso	En curso

Hacia una vacuna contra el VIH

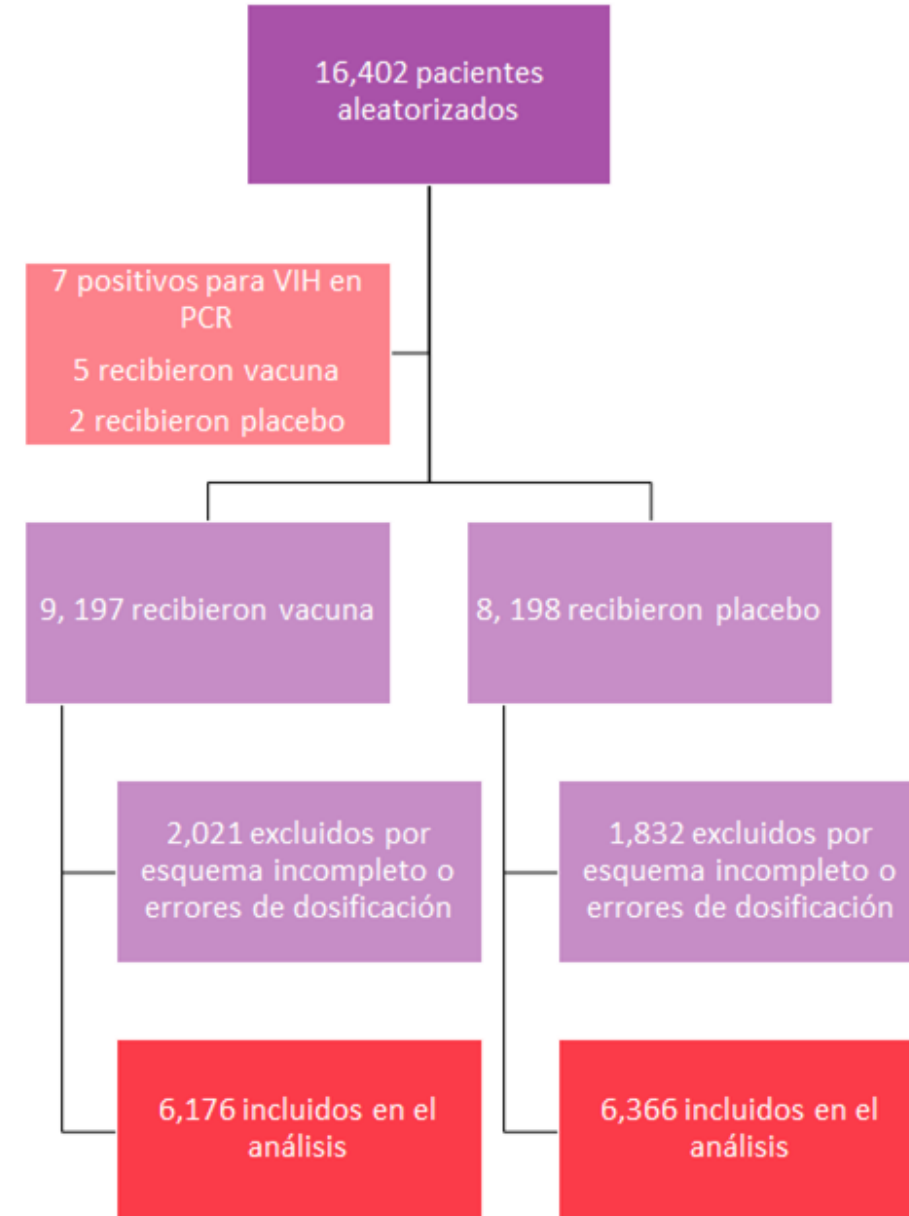
Estudio RV144

- Lugar: Tailandia
- Vacuna: ALVAC HIV (vcp1572) + AIDSVAX B/E gp120
- Régimen: régimen heterólogo prime/boost
- Eficacia demostrada: 31.2%
- Mecanismo de protección: respuesta inmune no neutralizante de varios ensayos de anticuerpos como fagocitosis dependiente de anticuerpos y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D., Robert Paris, M.D., Nakorn Prensri, M.D., Chawetsan Namwat, M.D., Mark de Souza, Ph.D., Elizabeth Adams, M.D., Michael Benenson, M.D., Sanjay Gurunathan, M.D., Jim Tartaglia, Ph.D., John G. McNeil, M.D., Donald P. Francis, M.D., D.Sc., Donald Stablein, Ph.D., Deborah L. Birx, M.D., Supamit Chunsuttiwat, M.D., Chirasak Khamboonruang, M.D., Prasert Thongcharoen, M.D., Ph.D., Merlin L. Robb, M.D., Nelson L. Michael, M.D., Ph.D., Prayura Kunasol, M.D., and Jerome H. Kim, M.D., for the MOPH-TAVEG Investigators*

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
- 4 inyecciones de un vector recombinante de canarypox (ALVAC-HIV [vCP1521]) + 2 inyecciones de refuerzo de una subunidad de la glicoproteína 120 (AIDSVAX B/E)
- 16,402 hombres y mujeres entre 18 y 30 años en Rayong y Chon Buri, Tailandia
- Desenlaces principales: infección por VIH-1 y viremia temprana por VIH-1, monitorización a 6 meses por 3 años



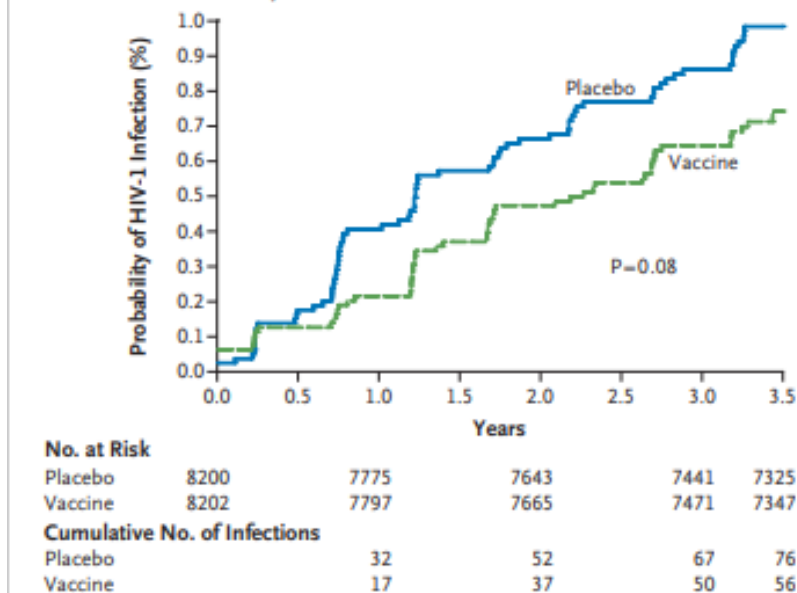
Hacia una vacuna contra el VIH

Estudio RV144

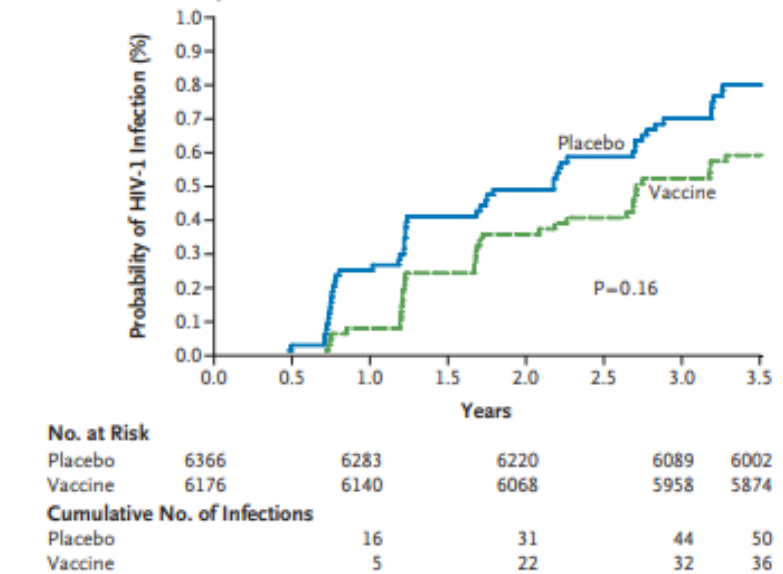
6 meses después de la primera dosis

- Eficacia de la vacuna 26.4% en el análisis de intención a tratar
- En análisis por protocolo incluyendo 12,542 sujetos, eficacia de 26.2%

A Intention-to-Treat Analysis



B Per-Protocol Analysis



HIV Vaccine Trials Network

En 2014, a partir de los resultados del estudio RV144, la HVTN creó una estrategia para ejecutar una serie de ensayos clínicos a gran escala que definirían los lineamientos para desarrollar una vacuna contra el VIH efectiva

Vacunas basadas en vectores virales y estrategias de “prime-boost” heterólogo

Prevención basada en anticuerpos neutralizantes



HVTN 702

2016-2020



HVTN 705/HPX2008

2017-2021



HVTN 706/HPX3002

2019-2023



HVTN 704/HPTN 085

2016-2020



HVTN 703/HPTN 081

HIV Vaccines Trial Network

Ejes de investigación

1. Determinar si los anticuerpos protectores reducen la adquisición del VIH, es decir: ¿se podría implementar un régimen de vacunación que confiera altos niveles de anticuerpos no neutralizantes con mayor eficacia que la vacuna de RV144?
 - HVTN 702



HIV Vaccines Trial Network

HVTN 702

Después de los hallazgos del ensayo RV144, donde 1 de cada 3 personas que participaron pudieron prevenir la infección por el VIH, se abrió el ensayo HVTN 702

- Lugar: 14 sitios de estudio en Sudáfrica
- Participantes: 5,400 personas entre 18 y 35 años
- Vacuna: ALVAC-HIV + gp120/MF59 subtipo C
- Regimen: una inyección IM de ALVAC-HIV (vCP2438) en los meses 0 y 1 + inyección IM de ALVAC-HIV (vCP2438) +Subtipo C Bivalente gp120/MF59 en los meses 3, 6 y 12

Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120–MF59 in Adults

Glenda E. Gray, M.B., B.Ch., Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D., Fatima Laher, M.B., B.Ch., Mookho Malahleha, M.B., Ch.B., M.P.H., Mary Allen, B.S.N., M.S., Zoe Moodie, Ph.D., Nicole Grunenberg, M.D., Yunda Huang, Ph.D., Doug Grove, M.S., Brittany Prigmore, M.S., Jia J. Kee, M.S., David Benkeser, Ph.D., *et al.*, for the HVTN 702 Study Team*

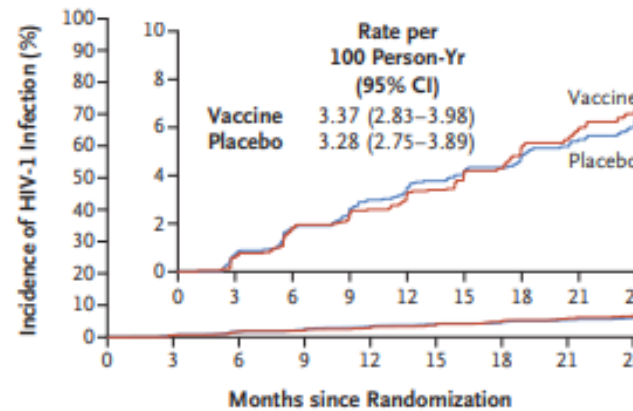
- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado vs. placebo
- Evaluación de eficacia de la vacuna para prevenir infección por VIH-1 a 24 meses
- En los primeros 24 meses
 - 138 infecciones en vacunados
 - 133 infecciones en grupo placebo

5404 adultos
sin VIH

2704 recibieron
vacuna

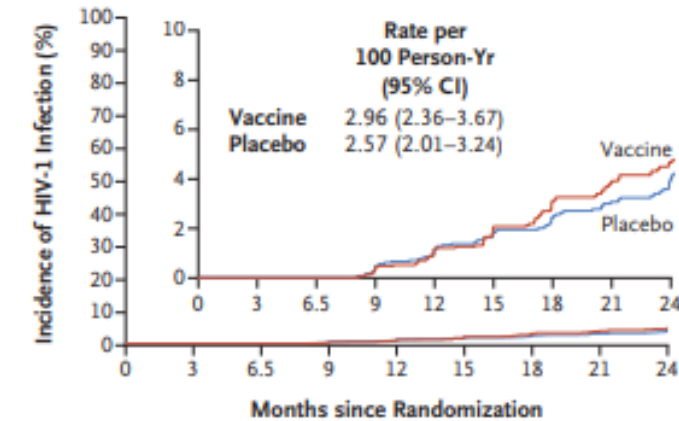
2700 recibieron
placebo

A Modified Intention-to-Treat Cohort, 0–24 Months



No. at Risk	
Vaccine	2695 2588 2443 2274 2088 1830 1515 1227 944
Placebo	2689 2577 2421 2240 2040 1817 1494 1219 964
Cumulative Events	
Vaccine	0 16 46 60 80 99 117 127 137
Placebo	0 19 46 65 85 99 110 120 130

B Month 6.5 At-Risk Cohort



No. at Risk	
Vaccine	2428 2271 2087 1830 1515 1227 944
Placebo	2390 2233 2038 1816 1493 1219 964
Cumulative Events	
Vaccine	0 8 26 44 62 72 82
Placebo	0 10 25 38 49 58 68

Experimental HIV Vaccine Regimen Ineffective in Preventing HIV

No Safety Concerns Found; NIH and Partners Discontinue Vaccinations

February 3, 2020



"An HIV vaccine is essential to end the global pandemic, and we hoped this vaccine candidate would work. Regrettably, it does not," said NIAID Director Anthony S. Fauci, M.D. "Research continues on other approaches to a safe and effective HIV vaccine, which I still believe can be achieved."

RV144 y HVTN 702: diferencias principales

Razones potenciales por las cuales el ensayo HVTN 702 no replicó la eficacia del RV144

- Diferencias de la vacuna entre el vector de canarypox y los componente de la gp120 recombinante
- La inclusión de una diversidad viral circulante mayor en Sudáfrica que en Tailandia
- Diferencias en la población: mayor incidencia, diferentes conductas de riesgo, mayor susceptibilidad del huésped

HIV Vaccines Trial Network

Ejes de investigación

Discernir si los anticuerpos neutralizantes podrían prevenir la adquisición. Se realizó una infusión pasiva de varios anticuerpos neutralizantes para evaluar si altos niveles podrían reducir la adquisición de VIH



HVTN 704/HPTN 085



HVTN 703/HPTN 081

Anticuerpos reactivos neutralizantes descubiertos desde 2009

- Aislados de personas infectadas por VIH
- Logran penetrar el escudo de glicoproteínas
- Neutralizan efectivamente la mayoría de cepas de VIH-1

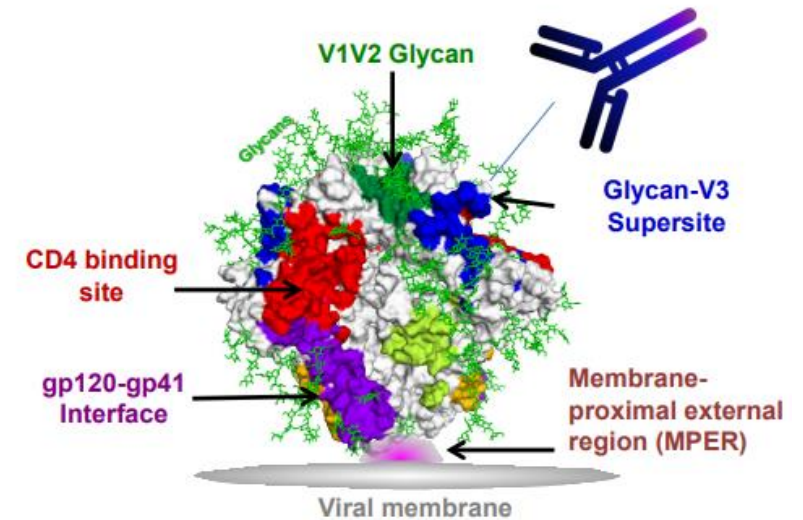


Image by Stewart-Jones, Doria-Rose, Stuckey
Adapted from Stewart-Jones et al Cell 2016 and Pancera et al Nature 2014

HIV Vaccines Trial Network

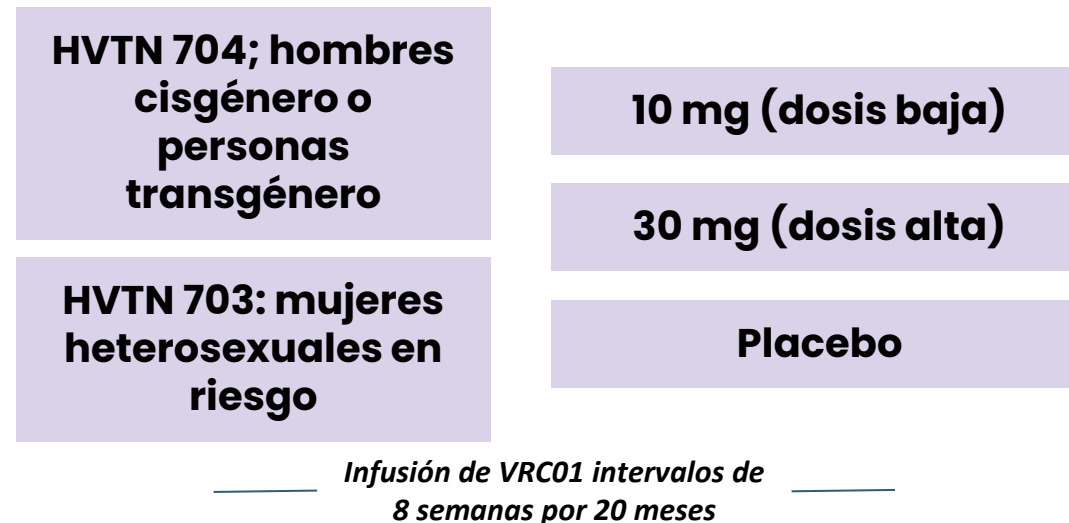
AMP Studies

ORIGINAL ARTICLE

Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition

Lawrence Corey, M.D., Peter B. Gilbert, Ph.D., Michal Juraska, Ph.D., David C. Montefiori, Ph.D., Lynn Morris, Ph.D., Shelly T. Karuna, M.D., Srilatha Edupuganti, M.D., Nyaradzo M. Mgodli, M.B., Ch.B., M.Med., Allan C. deCamp, Ph.D., Erika Rudnicki, M.S., Yunda Huang, Ph.D., Pedro Gonzales, M.D., *et al.*, for the HVTN 704/HPTN 085 and HVTN 703/HPTN 081 Study Teams*

2 Estudios Paralelos fase 2b, multicéntrico, África Subsahariana y Europa/América/Suiza, doble ciego, controlado por placebo para probar la eficacia de bnAb VRC01



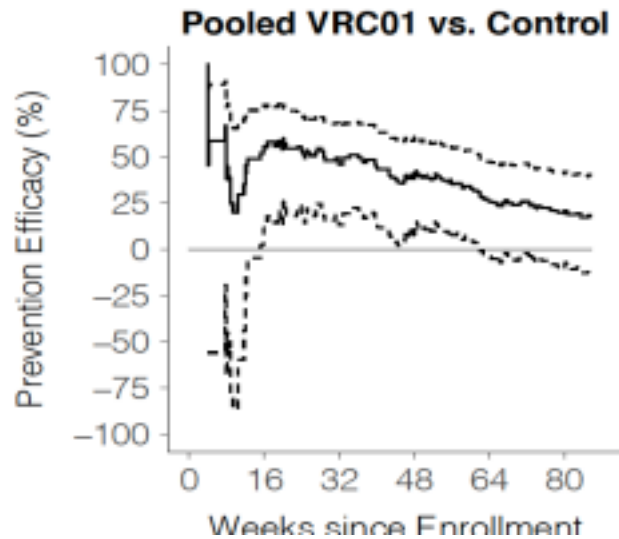
HIV Vaccines Trial Network

AMP Studies

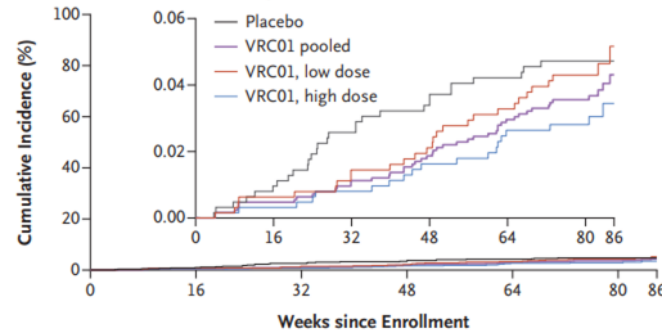
Eficacia

- Eficacia cercana al 50% en la primer fase del estudio
- Pérdida de la eficacia hacia la semana 80

Pooled AMP Trials, pooled doses



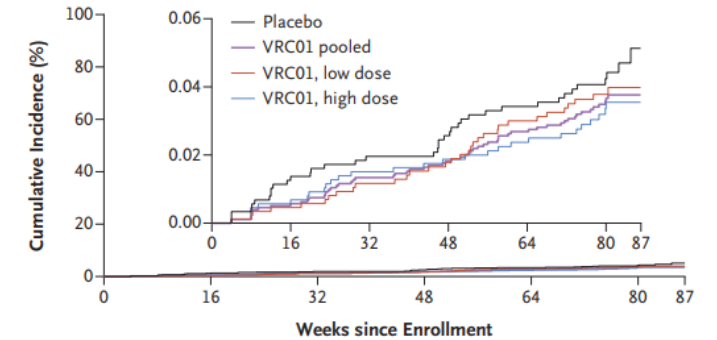
B Incidence of HIV-1 Infection in HVTN 703/HPTN 081



No. at Risk							
Placebo	637	617	600	582	572	454	157
VRC01 pooled	1287	1241	1211	1176	1146	938	312
VRC01, low dose	642	620	602	587	572	463	154
VRC01, high dose	645	621	609	589	574	475	158

Cumulative No. of HIV-1 Infections							
Placebo	0	6	16	23	26	29	29
VRC01 pooled	0	6	14	23	36	43	47
VRC01, low dose	0	4	9	13	20	26	28
VRC01, high dose	0	2	5	10	16	17	19

A Incidence of HIV-1 Infection in HVTN 704/HPTN 085



No. at Risk							
Placebo	898	852	825	797	773	546	150
VRC01 pooled	1789	1711	1647	1600	1549	1072	340
VRC01, low dose	895	855	826	802	778	533	186
VRC01, high dose	894	856	821	798	771	539	154

Cumulative No. of HIV-1 Infections							
Placebo	0	12	17	22	29	35	38
VRC01 pooled	0	10	23	31	45	59	60
VRC01, low dose	0	4	10	15	25	31	32
VRC01, high dose	0	6	13	16	20	28	28

HIV Vaccines Trial Network

AMP Studies: ¿Qué significa para el futuro?

- Hay una relación entre la concentración sérica de VRC01 y la neutralización
 - Se puede predecir cuánto anticuerpo es necesario contra diferentes cepas de VIH
 - Clado B en América y Suiza
 - Clado C en África
- Parece que los virus adquieren resistencia contra el anticuerpo conforme pasa el tiempo



IMBOKODO

Vacuna heteróloga Ad26.Mos4.HIV y clado C gp140 adyuvante con fosfato de aluminio en la prevención de VIH en mujeres de África Subsahariana



Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase 2b controlado por placebo.

Enrolamiento de 2637
participantes entre Noviembre
2017 y mayo 2019.

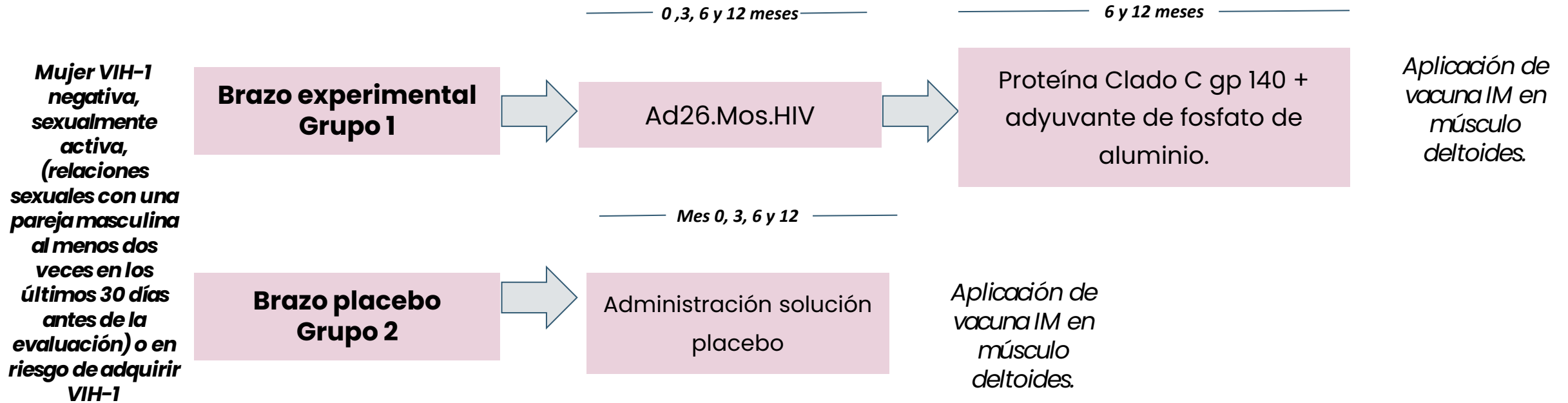
Mujeres sanas de 18 a 35 años
no infectadas por VIH, no
embarazo ni lactancia.

DESENLACE PRIMARIO: eficacia de la vacuna derivada de infecciones confirmadas de VIH-1 entre las visitas al mes 7 y mes 24.

DESENLACE SECUNDARIO: Evaluación de efectos adverso e inmunogenicidad posterior a la vacuna.

Estudio IMBOKODO

Características



Fecha estimada recopilación de datos: **Julio 2022**

Johnson & Johnson and Global Partners Announce Results from Phase 2b Imbokodo HIV Vaccine Clinical Trial in Young Women in Sub-Saharan Africa

Investigational vaccine candidate did not provide sufficient protection against HIV infection

No vaccine-related safety signals identified

J&J HIV vaccine program continues with global Phase 3 Mosaico HIV study evaluating a different composition of the vaccine regimen in different populations

NEW BRUNSWICK, N.J., August 31, 2021 – Johnson & Johnson (NYSE: JNJ), together with a consortium of global partners, today announced results from the primary analysis of a Phase 2b HIV vaccine clinical trial known as the Imbokodo study (also known as HVTN 705/HPX2008). Data showed the investigational HIV vaccine regimen did not provide sufficient protection against HIV infection in a population of young women in sub-Saharan Africa at high risk of acquiring HIV. The investigational vaccine was found to have a favorable safety profile with no serious adverse events.

Based on these results, the Imbokodo study will not continue. Study participants will be notified of the results, unblinded and informed whether they were in the study group who received the vaccine or the group who received placebo. Further analysis of the Imbokodo study is ongoing, and the study has provided enough data to progress with key immunological correlates research.

Estudio IMBOKODO

Lo que aprendimos

- El régimen de vacunación de Imbokodo fue administrado a los pacientes en 4 visitas
- El análisis primario se llevó a cabo 24 meses después de que los participantes recibieron las primeras vacunas
- El desenlace primario se basó en la diferencia de infecciones nuevas entre el grupo placebo y el grupo vacunado del mes 7 al mes 24 de seguimiento

GRUPO PLACEBO

63 de 1,109 participantes
adquirieron VIH

GRUPO VACUNADO

51 de 1,079 participantes
adquirieron VIH

EFICACIA ESTIMADA

**25.2% (IC 95% de -10.5%-
49.3%)**

De IMBOKODO a MOSAICO

- Se decide continuar con el ensayo de MOSAICO, pues se considera que existen diferencias entre ambos estudios
 - El estudio MOSAICO se lleva a cabo en una región geográfica diferente, donde el subtipo del VIH-1 predominante es distinto
 - Población diferente: HSH e individuos transgénero, acceso a PrEP
 - El esquema de MOSAICO
 - Incorpora un segundo componente en la vacuna de proteínas: gp140

Estudio Mosaico

Vacuna heteróloga de Adenovirus 26 Mosaic4 (Ad26.Mos4.HIV), **gp 140 del clado C adyuvante y gp140 del mosaico para prevenir infección por VIH-1** entre hombres cis-género y personas transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres cis y/o personas transgénero.

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo de eficacia en fase 3.

INICIO REAL DE ESTUDIO:
31.10.2019

FECHA ESTIMADA DE FINALIZACIÓN PRIMARIA: 03.01.2023.

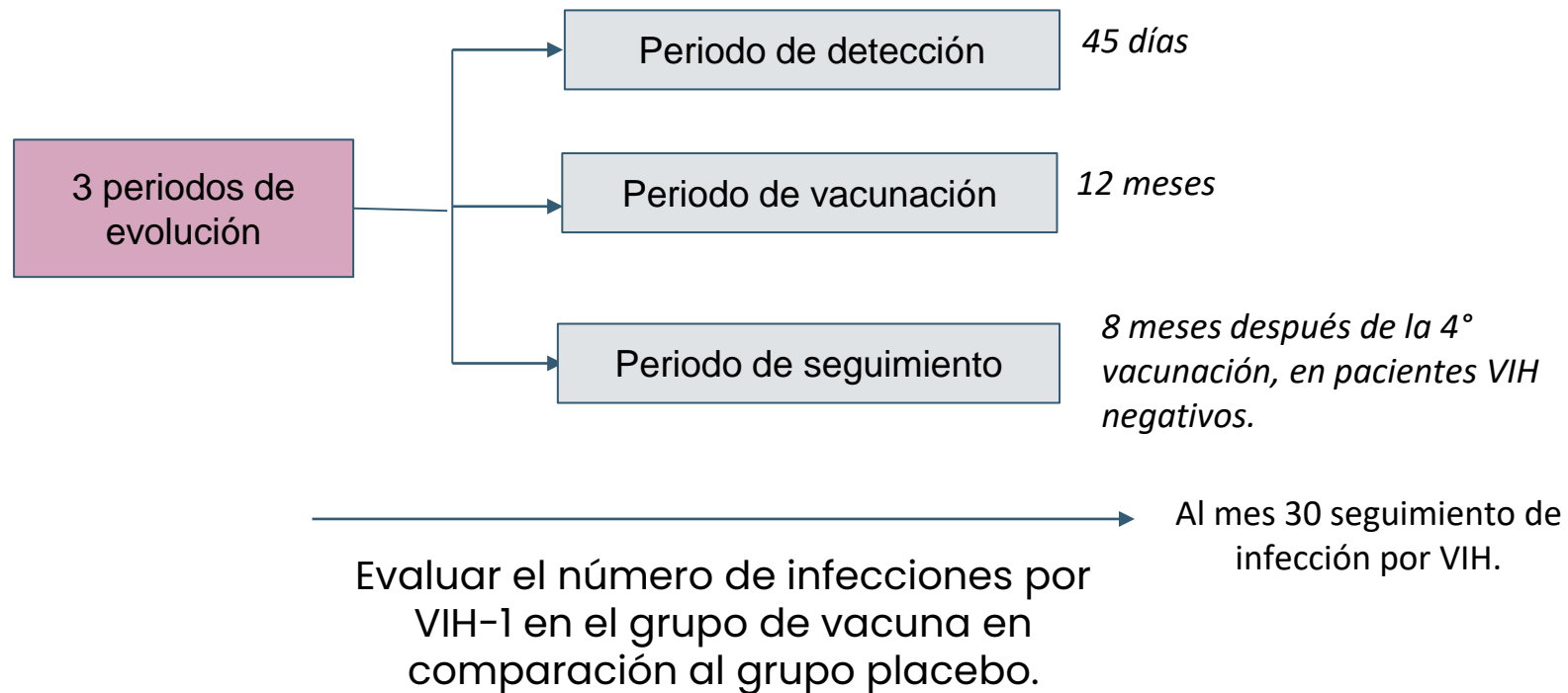
META
3,800
participantes



Evaluar eficacia de la vacuna para prevención de VIH-1 en hombres cis-género y personas transgénero seronegativos de VIH-1.

Estudio Mosaico

Características

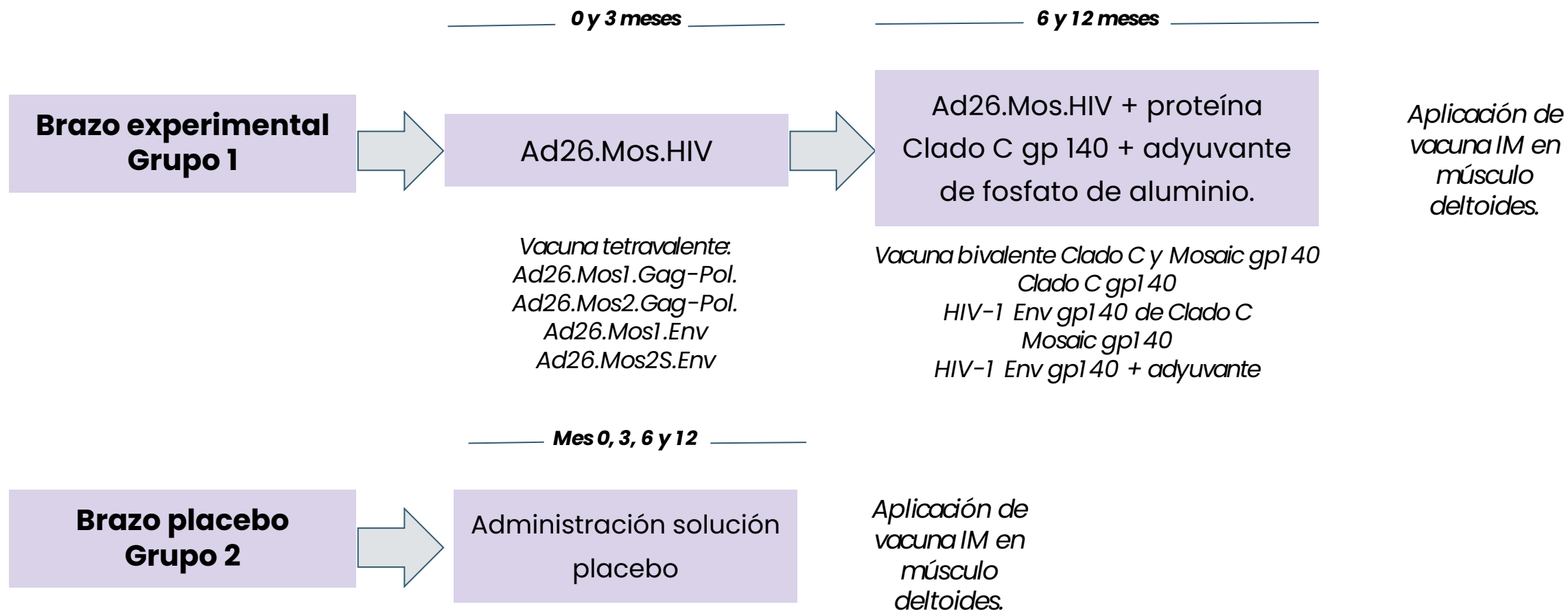


Desenlace primario: eficacia de la vacuna, derivada de las infecciones confirmadas por VIH-1 entre el mes 7 y el mes X. (con 24 meses, menor o igual a 30)

Desenlace secundario: Eventos adversos locales y sistémicos solicitados (primeros 7 días posterior a aplicación) y no solicitados (más de 28 días después de aplicación). Evaluar respuestas humorales específicas.

Estudio Mosaico

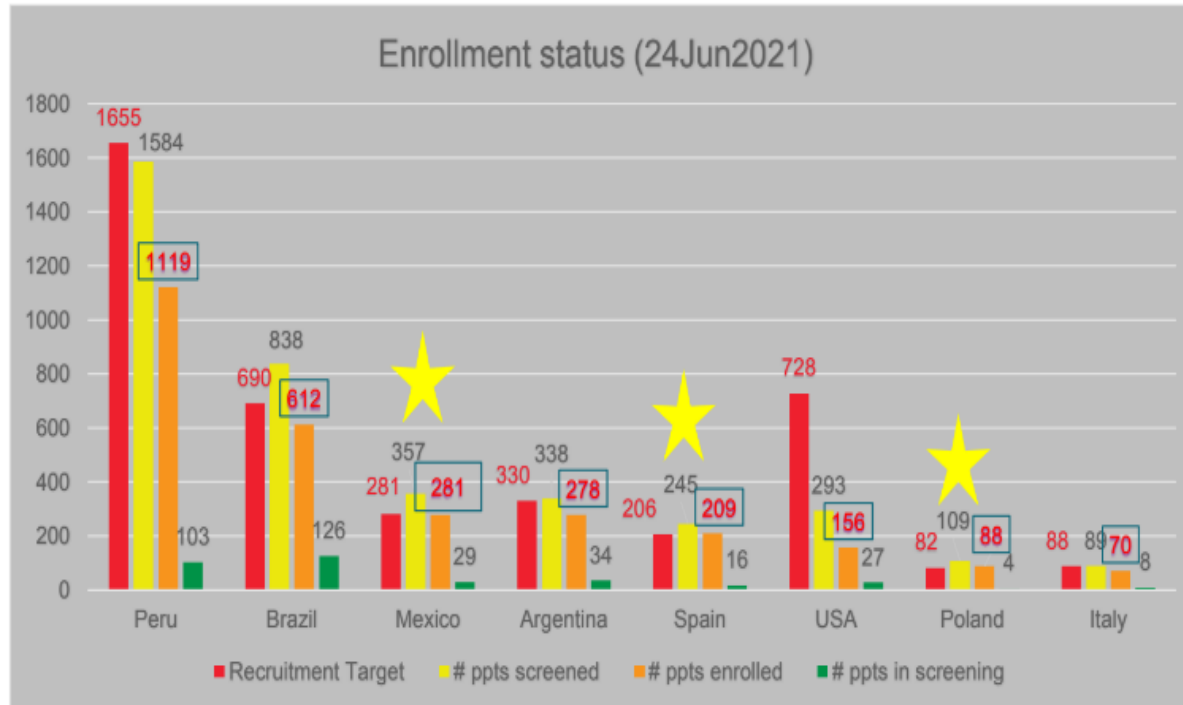
Características



MOSAICO: actualizaciones

Total participantes enrolados: 2912 (+408)

Sitios totales: 53 (50/53 sitios activos en 8 ciudades)



Se alcanzó el **75%** de los participantes inscritos en el ensayo

Polonia, **México** y España, alcanzaron su meta compromiso: 82, **281** y 206 participantes aleatorizados respectivamente.

Conclusiones

- Intentos por obtener una vacuna para prevenir VIH han habido múltiples con resultados poco alentadores, pero de los que se han aprendido muchas lecciones
- Los grupos de mayor vulnerabilidad demuestran constantemente interés en la participación de protocolos para la elaboración de una vacuna contra VIH.
- Existen actualmente varias estrategias de prevención efectivas, sin embargo la vacuna es crucial para un mundo libre de VIH/Sida
- La elaboración de vacunas con una biotecnología nueva para SARS-CoV2 (entre ellas vacunas compuestas de ARNm viral), quizá permitan generar nuevos blancos que esperemos, den mejores resultados

Agradecimientos

- *Rafael Valdez*
- *Fernanda Vargas*
- *Aldo Yannelli*
- *Geovanna Coello*
- *A todo el personal de la Clínica de VIH del INCMNSZ y de la Clínica Condesa Iztapalapa*
- *Al equipo MOSAICO*

- *A todos los participantes de protocolos de vacunas contra VIH*

