



Two randomized trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition

Corey, L.. et al, NEJM 2021; 384:1003-14

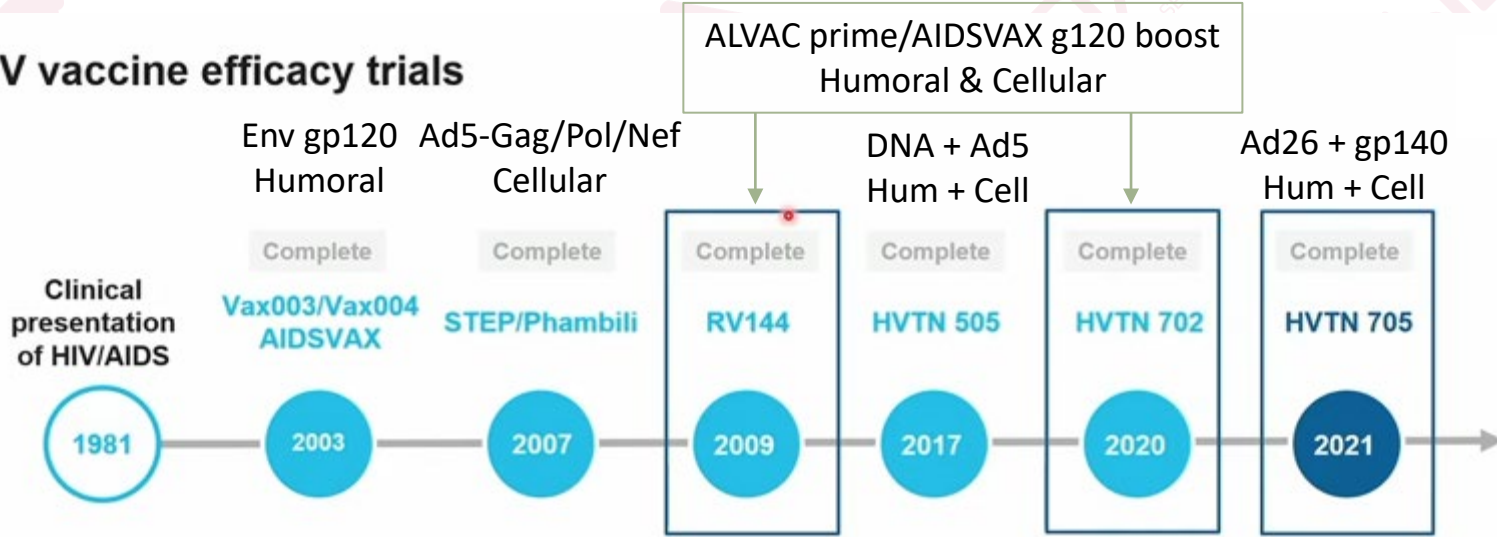
Doi:10.1056/NEJMoa2031738

Beatriz Mothe Pujadas

- *Servicio Enfermedades Infecciosas, IrsiCaixa*
- *Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona*
- *@BeaMothe*

Introducción

HIV vaccine efficacy trials

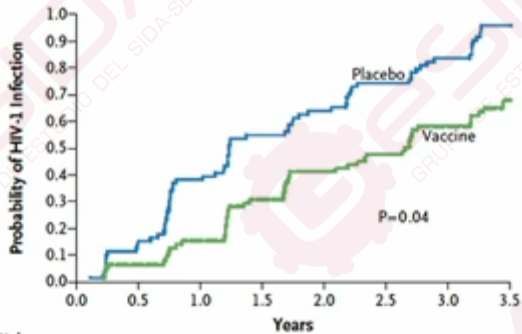


HIV VACCINE
TRIALS NETWORK

None, able to induce bNAbs

Introducción

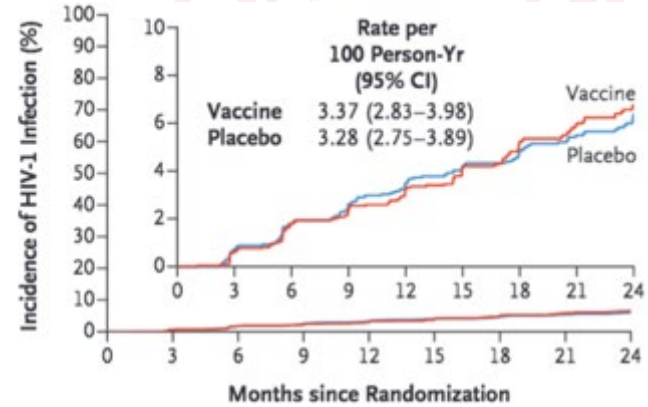
RV144 – Thailand (2009)
VE=31%



No. at Risk	Years				
Placebo	8198	7775	7643	7441	7325
Vaccine	8197	7797	7665	7471	7347
Cumulative No. of Infections					
Placebo		30	50	65	74
Vaccine		12	32	45	51

Reks-Ngarm, NEJM 2009

HVTN 702

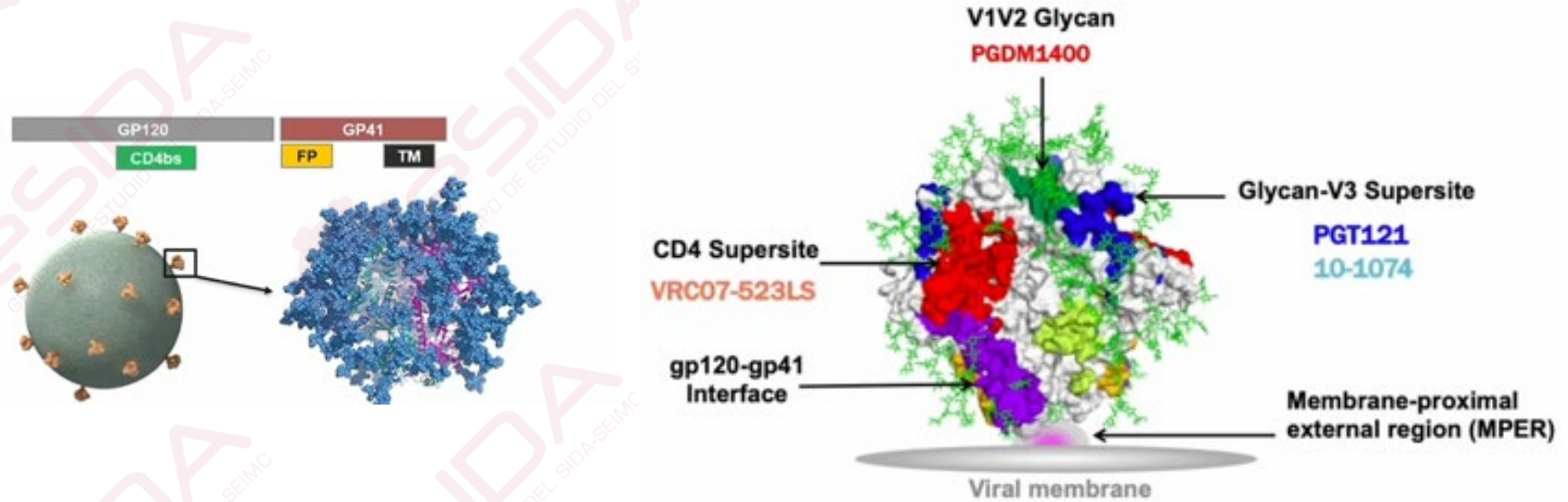


No. at Risk										
Vaccine	2695	2588	2443	2274	2088	1830	1515	1227	944	
Placebo	2689	2577	2421	2240	2040	1817	1494	1219	964	
Cumulative Events										
Vaccine	0	16	46	60	80	99	117	127	137	
Placebo	0	19	46	65	85	99	110	120	130	

Gray G, NEJM 2021

Introducción

- Dificultad para generar anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs)



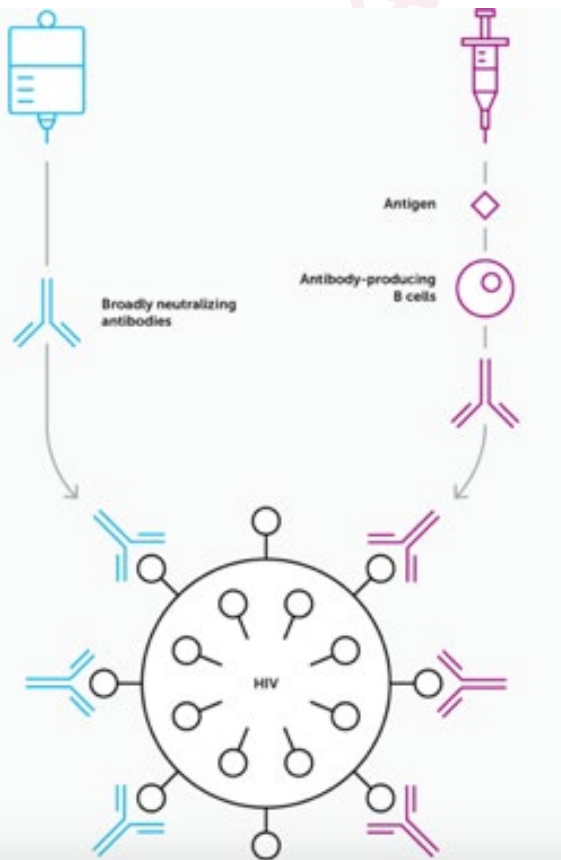
Introducción

ANTIBODY-BASED PROTECTION

- Direct administration of bnAbs
- Able to neutralize most types of HIV
- Instant protection that lasts months
- Potential for self-administration

ACTIVE IMMUNIZATION

- Traditional approach to eliciting immunity
- Stimulates the body to make antibodies and elicits other immune responses
- Often requires 2-3 immunizations to stimulate protective immunity
- Can provide long-lasting protection



Objetivo

- Testar si VRC01 (bNAbs contra el CD4-bs) es capaz de prevenir la adquisición del VIH-1 y si la capacidad de prevención se define por la susceptibilidad in-vitro al bNAbs de las cepas circulantes.

Diseño

- 2 Phase 2b, RCT, doble ciego, controlado placebo, PoC efficacy trials
- HVTN 703/HPT 081 (HTS) – Sub-Saharan Africa (n=1924) – subtipo C
- HVTN 704/HPTN 085 (MSM y TG) – North America, South America, Europe (n=2699) - subtipo B
- 2016-2018



Diseño (2)

- 1:1:1 VRC01 10mg/kg, 30mg/kg or placebo
- Iv cada 8 semanas, x 10 infusiones (20 meses)
- Endpoint Eficacia primaria: Infecciones a semana 80. Testing cada 4 semanas
- Counselling prevención, incluida cobertura PrEP / PEP

Características demográficas

Table 1. Demographic Characteristics of the Participants in the Primary Analysis at Enrollment and VRC01 Pharmacokinetics.*

Characteristic	HVTN 704/HPTN 085			HVTN 703/HPTN 081		
	Placebo (N = 898)	Low-Dose VRC01 (N = 895)	High-Dose VRC01 (N = 894)	Placebo (N = 637)	Low-Dose VRC01 (N = 642)	High-Dose VRC01 (N = 645)
Median age (range) — yr	28 (18–50)	28 (18–52)	27 (18–50)	26 (18–45)	25 (17–43)	26 (18–44)
Gender identity — no. (%)†						
Cisgender male	818 (91.1)	814 (90.9)	798 (89.3)	0	0	0
Transgender male	7 (0.8)	5 (0.6)	7 (0.8)	0	0	0
Cisgender female	12 (1.3)	16 (1.8)	15 (1.7)	340 (53.4)	338 (52.6)	341 (52.9)
Transgender female	40 (4.5)	42 (4.7)	54 (6.0)	0	0	0
Other or not assessed	24 (2.7)	26 (2.9)	31 (3.5)	297 (46.7)	304 (47.4)	304 (47.1)
Country or region — no. (%)						
United States	458 (51.0)	462 (51.6)	457 (51.1)	—	—	—
Peru	377 (42.0)	372 (41.6)	375 (41.9)	—	—	—
Switzerland	12 (1.3)	12 (1.3)	12 (1.3)	—	—	—
Brazil	51 (5.7)	49 (5.5)	50 (5.6)	—	—	—
Sub-Saharan Africa‡	—	—	—	637 (100.0)	642 (100.0)	645 (100.0)
Median concentration of VRC01 in serum (range) — µg/ml§						
Day 61	—	65.7 (41.7–116.1)	212 (125.5–287.5)	—	88.9 (38.3–111.1)	257.9 (158.6–327.5)
Midpoint	—	23.1 (8.8–43.9)	55.1 (26.6–89.5)	—	19.8 (12.7–27.2)	44.7 (29.4–80.5)
Trough	—	5.8 (1.5–18.3)	15.4 (4.5–29.8)	—	4.7 (1.5–6)	8.3 (2.3–16.7)

Efectos adversos

Table 2. Reactogenicity and Safety Data Pooled Across the Two Trials.

Event	Overall (N = 4623)	Placebo (N = 1540)	Low-Dose VRC01 (N = 1541)	High-Dose VRC01 (N = 1542)
	<i>number of participants (percent)</i>			
Pain or tenderness				
None	3552 (76.8)	1171 (76)	1184 (76.8)	1197 (77.6)
Mild	978 (21.2)	341 (22.1)	324 (21)	313 (20.3)
Moderate	89 (1.9)	28 (1.8)	32 (2.1)	29 (1.9)
Severe	4 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.2)
Potentially life-threatening	0	0	0	0
Maximum systemic symptom severity				
None	2638 (57.1)	875 (56.8)	875 (56.8)	888 (57.6)
Mild	1543 (33.4)	531 (34.5)	506 (32.8)	506 (32.8)
Moderate	431 (9.3)	130 (8.4)	156 (10.1)	145 (9.4)
Severe	11 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)
Potentially life-threatening	0	0	0	0
Increased body temperature				
None	4464 (96.6)	1489 (96.7)	1489 (96.6)	1486 (96.4)
Mild	88 (1.9)	29 (1.9)	25 (1.6)	34 (2.2)
Moderate	58 (1.3)	17 (1.1)	22 (1.4)	19 (1.2)
Severe	12 (0.3)	4 (0.3)	5 (0.3)	3 (0.2)
Potentially life-threatening	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0
Adverse event related to VRC01 or placebo				
Mild	83 (1.8)	22 (1.4)	34 (2.2)	27 (1.8)
Moderate	84 (1.8)	12 (0.8)	28 (1.8)	44 (2.9)
Severe	6 (0.1)	0	4 (0.3)	2 (0.1)
Potentially life-threatening	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	0
Death	0	0	0	0

Test sensibilidad del VIH-1 a VRC01

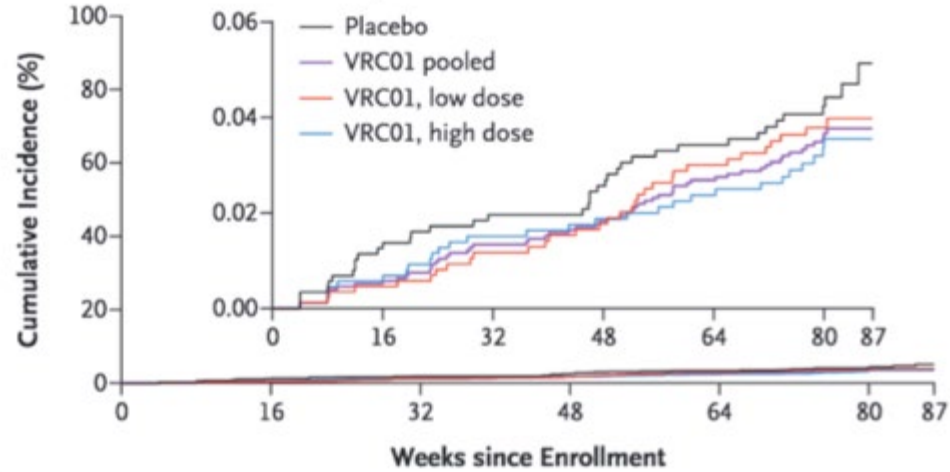
- Secuenciación y síntesis de la región *rev-env* de los founder virus
- Generación de virus pseudotipado con el cassette *rev-env*
- Ensayo de neutralización en TZM-bl, medición de IC50 e IC80

Análisis de Eficacia prevención

- PE: 1 – incidencia acumulada VIH-1 VRC01/control (BSL a wk80)
 - 90% potencia estadística para detectar 60% PE (pool de VRC01 dosis vs placebo)
- análisis secundarios, le eficacia en prevención se estima para cada 3 categorías pre-especificadas de susceptibilidad:
- IC80 <1ug/ml
 - IC80 1-3ug/ml
 - IC80 >3ug/ml

Eficacia

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



No. at Risk

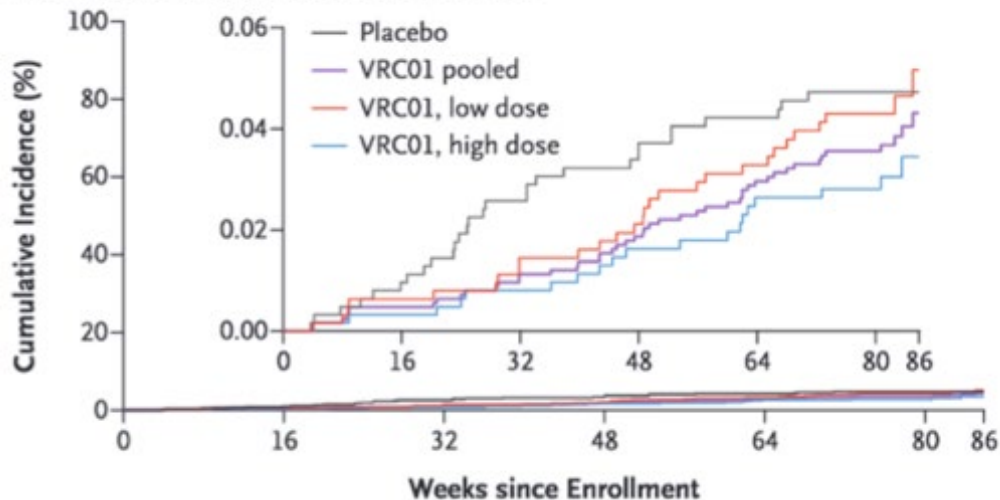
Placebo	898	852	825	797	773	546	150
VRC01 pooled	1789	1711	1647	1600	1549	1072	340
VRC01, low dose	895	855	826	802	778	533	186
VRC01, high dose	894	856	821	798	771	539	154

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

Eficacia

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



No. at Risk

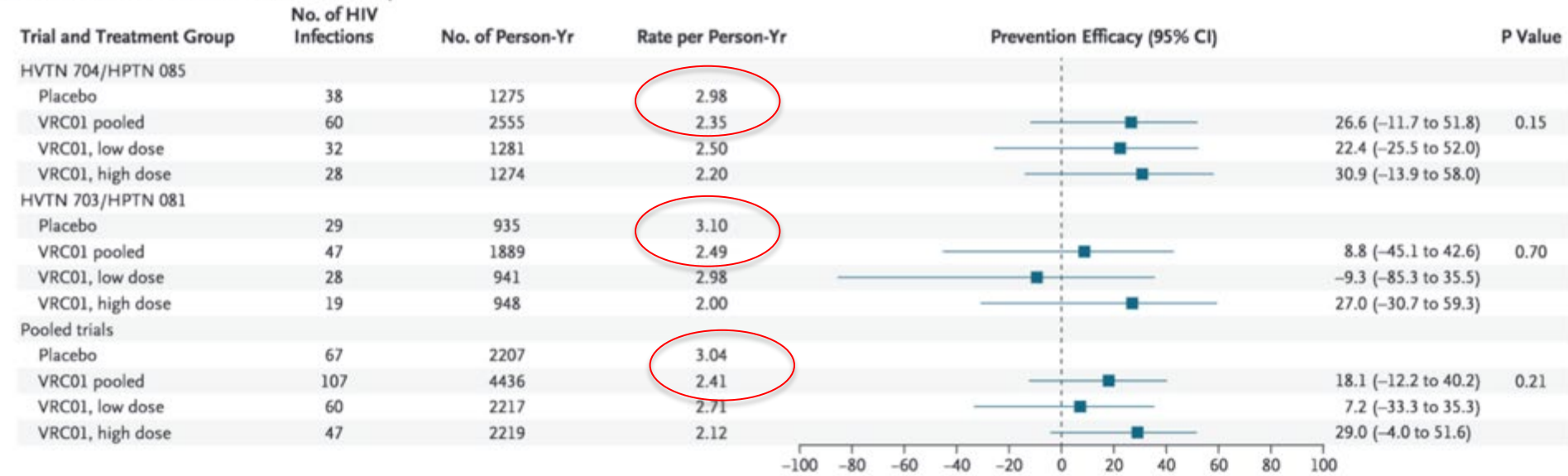
Placebo	637	617	600	582	572	454	157
VRC01 pooled	1287	1241	1211	1176	1146	938	312
VRC01, low dose	642	620	602	587	572	463	154
VRC01, high dose	645	621	609	589	574	475	158

Cumulative No. of HIV-1 Infections

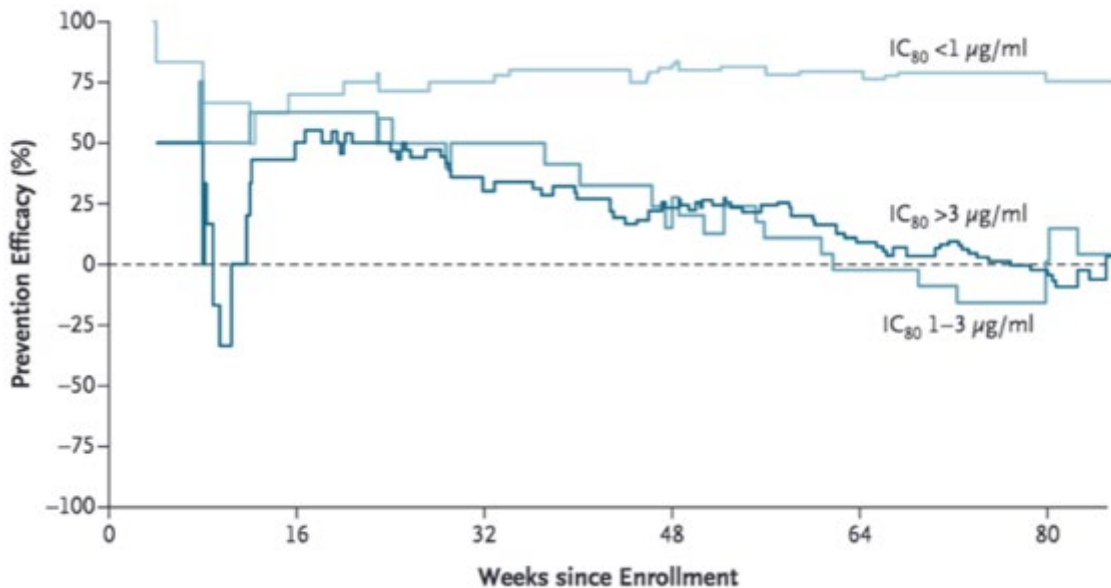
Placebo	0	6	16	23	26	29	29
VRC01 pooled	0	6	14	23	36	43	47
VRC01, low dose	0	4	9	13	20	26	28
VRC01, high dose	0	2	5	10	16	17	19

Eficacia

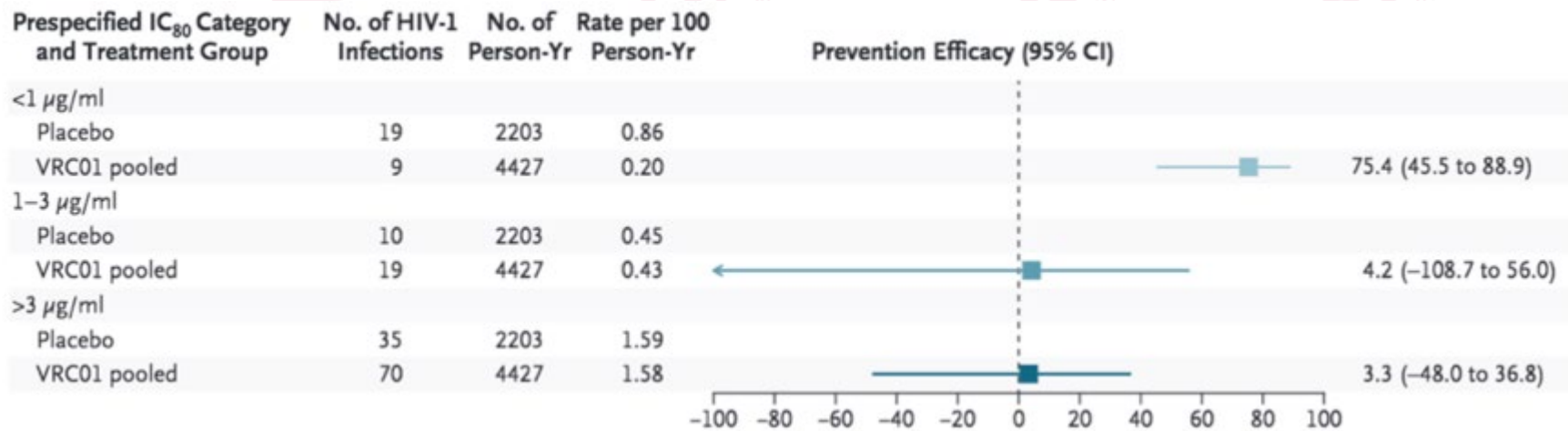
C Annualized Incidence and Prevention Efficacy



Eficacia - sensibilidad virus

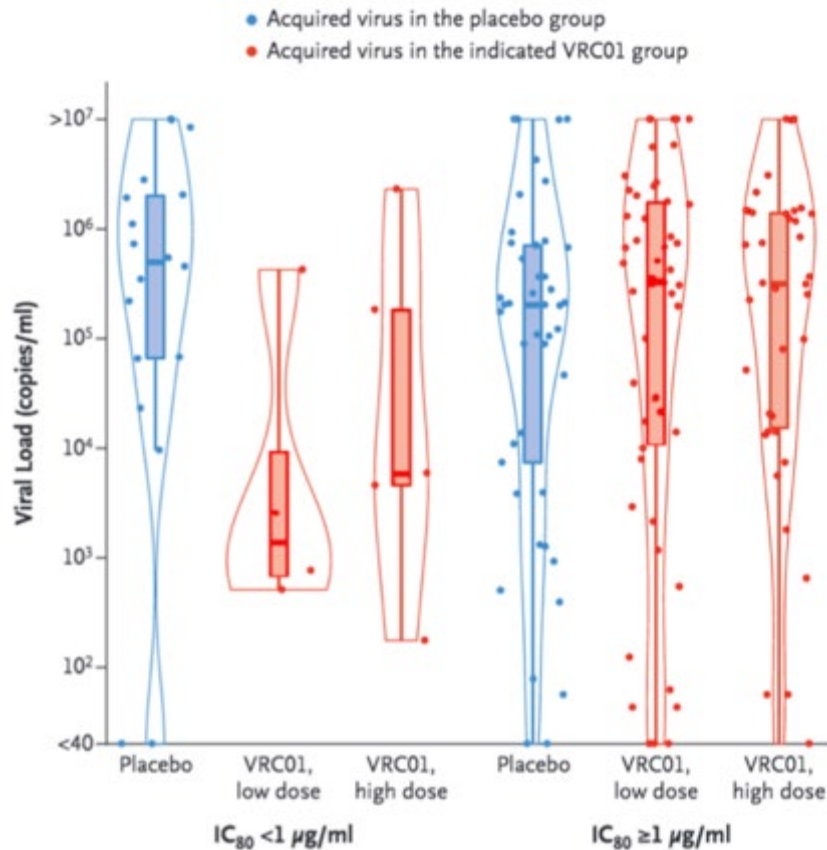


Eficacia - sensibilidad virus



Menor Carga Viral en infecciones brecha

B



Conclusiones

- No eficacia de forma global
- Objetivo secundario: 75% prevención si virus sensible al VRC01, 20 meses, subtipo B y C
- Actividad antiviral si virus susceptible (menor carga viral en momento de detección)
- Estudio diseñado IC80 <10 microg estimaría sensibilidad (65-85% cepas B/C) → cut-off clínico en IC80 <1 microg → sólo 30% cepas
- Niveles de VRC01 y neutralización en infusiones sucesivas no sugiere ADAs

Conclusiones

EDITORIAL **FREE PREVIEW**

The AMP Trials — A Glass Half Full

Bruce D. Walker, M.D.

- Nuevos bNAbs en desarrollo con vidas medias más largas (3-6 meses)
- Parecido a TAR (Resistencia innata o fácil desarrollo de resistencias) → combinación de 2 ó 3 bNAbs (Fase I en marcha)
- PoC para desarrollo de vacunas, correlatos de protección

¿Por qué he elegido este artículo?

- Prueba de concepto de que los bNAbs pueden proteger de la adquisición VIH-1 en humanos (hasta ahora sólo modelo NHP)
- Importancia de diversidad del virus, conocer sensibilidad de virus circulantes (estandarización de tests 'resistencias')
- Inmunización pasiva con 2/3 bNAbs como estrategia si LA? (Evusheld)

¿Implicaciones prácticas?

- Correlatos de protección para nuevos diseños de vacunas
- Buen perfil de seguridad – no parecen inducir ADAs
- Abre posibilidad de testar combinaciones de bNAbs

¿Qué aporta de nuevo este artículo con respecto a lo ya publicado sobre este tema?

- Remarca el reto de la transferencia investigación básica clínica, poniendo como ejemplo predicciones neutralización clínicamente significativa estimada con los modelos preclínicos → clínicos (i.e. IC80 <10ug/ml vs <1ug/ml)
- Necesidad de desarrollar métodos estandarizados testar resistencia a los bNAbs que no requieren complejidad actual de pseudovirus – secuenciación igual que mutaciones resistencias.

¿Existe alguna limitación que en mi opinión comprometa la validez interna o externa del estudio?

- RCT, doble ciego, población correcta, estudio potenciado para demostrar eficacia con los datos pre-clínicos previos
- Bajo uptake de PrEP



Two randomized trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition

Corey, L.. et al, NEJM 2021; 384:1003-14

Doi:10.1056/NEJMoa2031738

Beatriz Mothe Pujadas

- *Servicio Enfermedades Infecciosas, IrsiCaixa*
- *Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona*
- *@BeaMothe*