

# Médicament émergent

## VACCINS CONTRE LE VIH



### Dénomination générique

(commerciale) : ALVAC vCP1521 (ALVAC-HIV); AIDSVAX B/E (AIDSVAX®)

**Fabricant :** ALVAC-HIV (sanofi pasteur); AIDSVAX® (VaxGen, Inc)

**Indication :** Ces vaccins sont conçus pour prévenir l'infection (vaccin préventif) au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou en cas d'infection, pour maîtriser la propagation du virus à d'autres cellules (vaccin thérapeutique) afin de retarder la progression vers le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).<sup>1</sup>

**État actuel :** La combinaison des vaccins ALVAC-HIV vCP1521 et AIDSVAX® B/E (la combinaison de vaccins « prime-boost ») est actuellement l'objet d'un essai de phase III (RV144) en Thaïlande.<sup>1,2</sup>

**Description :** Le vaccin ALVAC-HIV fait parti d'un groupe de vaccins anti-VIH utilisant des virus canarypox génétiquement modifiés comme vecteurs des gènes VIH. Le virus canarypox est non répliatif dans les cellules humaines. Une fois administrés, les virus canarypox recombinants expriment les molécules VIH étrangères, induisant une réponse immunitaire spécifique au VIH. L'hybride ALVAC-HIV, vCP1521, porte trois gènes, *env*, *gag* et une partie de *pol*, du sous-type VIH qui se trouve surtout en Thaïlande (CRF01\_AE, anciennement clade E).<sup>3</sup>

Les protéines HIV gp120 sont habituellement exprimées à la surface du virus. Elles se lient aux cellules humaines pendant l'infection, jouant un rôle clé dans l'infectiosité et la pathogenèse du virus. Le vaccin AIDSVAX® contient des protéines de surface gp120 provenant de deux souches du VIH.<sup>4</sup> Le vaccin AIDSVAX® B/E est fabriqué avec des protéines gp120 génétiquement modifiées provenant de la souche virale la plus courante en Thaïlande. L'objectif de l'immunothérapie AIDSVAX® est d'entraîner le système immunitaire à reconnaître la gp120 et à créer des anticorps pour envelopper la gp120, prévenant ainsi l'introduction du VIH aux cellules humaines.<sup>4</sup>

L'objectif de la combinaison « prime-boost » est d'activer les deux branches du système immunitaire. Le vecteur canarypox (ALVAC-HIV) est conçu pour stimuler les lymphocytes T spécifiques au VIH, tandis que AIDSVAX® a pour but d'activer les anticorps qui neutralisent le VIH.<sup>5</sup>

**Traitements existants :** L'objectif du traitement est de maintenir le niveau du VIH dans l'organisme aussi bas que possible, pendant aussi longtemps que possible, retardant la progression vers le SIDA.<sup>6</sup> Le traitement habituel pour les patients atteints du VIH est une combinaison d'antiviraux.<sup>6,7</sup> Il y a deux classes d'antiviraux — les inhibiteurs de la reverse transcrip-

# Médicament émergent

## VACCINS CONTRE LE VIH



tase (IRT) et les inhibiteurs de protéase (tels que le saquinavir, l'indinavir et le ritonavir). Il y a les inhibiteurs nucléosidiques (par ex. la zidovudine, la didanosine et la zalcitabine), les inhibiteurs non nucléosidiques (par ex. la nevirapine et l'efavirenz) ainsi que les inhibiteurs nucléotidiques de la reverse transcriptase (comme le tenofovir). En général, le traitement implique l'utilisation d'une combinaison d'au moins trois médicaments antiviraux provenant de différentes classes, une méthode souvent appelée HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, ou « traitement antirétroviral hautement actif »).<sup>8,9</sup> Le choix des médicaments pour la multithérapie est individualisé et dépend de facteurs tels que la réduction anticipée de la charge virale, les effets secondaires, l'interaction médicamenteuse, la tolérance aux médicaments et le dosage.<sup>6</sup> Les stratégies pour la prévention du VIH sont toujours l'abstinence et l'utilisation des préservatifs. On met au point des microbicides topiques comme méthode de prévention possible.<sup>10</sup>

**Coût :** Il y a actuellement aucune information sur le prix des vaccins contre le VIH car ils ne sont pas commercialisés où que ce soit.

**Données probantes :** La combinaison ALVAC-HIV et AIDSVAX<sup>®</sup> B/E a fait l'objet d'un essai de phase II impliquant 133 adultes thaïlandais séronégatifs pour le VIH.<sup>5</sup> On a randomisé les patients pour recevoir ALVAC-HIV [106.5 TCID<sub>50</sub> (dose infectieuse culture cellulaire 50%)], administré à 0, 1, 3 et 6 mois, associé avec 200 µg ou 600 µg AIDSVAX<sup>®</sup> (« boost ») à 3 et 6 mois. Dans chaque groupe, pour chaque participant recevant le placebo, il y avait trois qui recevait le vaccin actif. Les vaccins et le placebo étaient administrés de façon intramusculaire.<sup>5</sup> Les résultats pour la combinaison de vaccins ont montré des bons niveaux d'innocuité et de tolérance, en plus des réponses d'immunité humorale et cellulaire. Dans cet essai, la réponse lymphoproliférative, c'est-à-dire la mesure de la réponse immunitaire à la gp120E incitée par les lymphocytes, a été induite chez 63 % des vaccinés comparé à 7 % des personnes ayant reçu le placebo. D'ailleurs, on a constaté des réponses immunitaires spécifiques au VIH chez 24 % des vaccinés. L'essai a également démontré qu'une dose plus élevée du vaccin « boost » a induit des réponses immunitaires plus fortes. Des réponses immunitaires n'ont pas été décelées chez les patients ayant reçu ALVAC-HIV seul ou le placebo.<sup>5</sup>

Se fondant sur les données sur l'innocuité et l'immunogénicité de l'essai de phase II, les États américain et thaïlandais ont lancé conjointement une étude de phase III (RV144) le 29 septembre 2003. L'objectif principal de l'essai est de déterminer si la combinaison de vaccins prévient l'infection au VIH. L'objectif secondaire est de déterminer si ce vaccin contrôle l'infection chez les patients atteints du VIH. Le recrutement devrait impliquer quelques 16 000 adultes thaïlandais séronégatifs au VIH entre 20 et 30 ans. La fin du recrutement était prévue pour le quatrième trimestre de 2005. Le suivi des patients se déroulera sur trois ans et demi.<sup>1</sup>

# Médicament émergent

## VACCINS CONTRE LE VIH



### Effets indésirables :

Les profils d'innocuité pour ALVAC-HIV et AIDSVAX<sup>®</sup> sont bien documentés. Testé chez plus de 2 000 receveurs, y compris chez les adultes, les enfants et les nouveaux-nés séronégatifs et séropositifs au VIH, on a trouvé l'utilisation d'ALVAC-HIV sécuritaire et bien tolérée sans événements indésirables graves.<sup>11</sup> On a trouvé l'utilisation d'AIDSVAX<sup>®</sup> sécuritaire et bien tolérée chez plus de 2 500 adultes thaïlandais.<sup>1</sup> On a évalué la combinaison ALVAC-HIV et AIDSVAX<sup>®</sup> chez environ 200 adultes thaïlandais avec une bonne tolérance sans événements indésirables graves liés au vaccin ou des cas d'infections concurrentes au VIH.<sup>5</sup>

### Commentaire :

L'étude R144 a suscité une vive controverse. Beaucoup de chercheurs font valoir que la combinaison ALVAC-HIV et AIDSVAX<sup>®</sup> gp120 n'assure pas de protection contre le VIH étant donné les essais précédents sur les composants individuels.<sup>12,13</sup> Ils prétendent que les études précédentes ont montré des niveaux faibles d'immunogénicité, sans efficacité en termes de protection contre le VIH lorsque les vaccins ont été administrés séparément<sup>14-16</sup> et que les résultats de phase II sur la multithérapie étaient insuffisants pour justifier un essai à grande échelle. Pour ces raisons, le HIV Vaccine Trials Network (HVTN) a annulé un essai de phase III similaire prévu aux États-Unis.<sup>17</sup>

Les adeptes de l'étude RV144 soutiennent que la combinaison ALVAC-HIV et AIDSVAX<sup>®</sup> a suscité des réponses cellulaires et humorales plus fortes que l'un ou l'autre de ces vaccins seuls, ce qui mérite des études supplémentaires.<sup>12</sup> Étant donné la complexité du VIH et le rythme du progrès, il est plausible que la combinaison « prime boost » ne puisse pas assurer une protection immunitaire contre le VIH. Il est convenu que, sans égard aux résultats de l'étude, l'information apprise avancera la mise au point d'un vaccin contre le VIH.<sup>18</sup> Tout essai impliquant un vaccin anti-VIH doit faire face à un obstacle: la durée de temps potentielle nécessaire pour pouvoir déclarer que le vaccin est efficace (c'est-à-dire qu'il prévient le SIDA).

### Références :

1. U.S. Army Medical Materiel Development Activity, U.S. Army Medical Research and Materiel Command, Detrick F. *Read ahead for FDA/VRBPAC meeting 23 September 2004*. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2004. Available: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4072B2\\_2.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4072B2_2.pdf) (accessed 2005 Nov 21).
2. Cohen J. Public health. AIDS vaccine still alive as booster after second failure in Thailand. *Science* 2003;302(5649):1309-10.
3. Marovich MA. ALVAC-HIV vaccines: clinical trial experience focusing on progress in vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2004;3(4 Suppl):S99-104.
4. Billich A. AIDSVAX VaxGen. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(2):214-21.
5. Nitayaphan S, Pitisuttithum P, Karnasuta C, Eamsila C, de Souza M, Morgan P, et al. Safety and immunogenicity of an HIV subtype B and E prime-boost vaccine combination in HIV-negative Thai adults. *J Infect Dis* 2004;190(4):702-6. Available: <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/contents/v190n4.html> (accessed 2005 Nov 2).
6. Rachlis AR, Zarowny DP. Guidelines for antiretroviral therapy for HIV infection. Canadian HIV Trials Network Antiretroviral Working Group. *CMAJ* 1998;158(4):496-505.



7. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292(2):251-65.
8. *Anti-HIV agents*. [TreatmentUpdate 151, no 5]. Toronto: Canadian Aids Treatment Information Exchange (CATIE); 2005. Available: <http://www.catie.ca/pdf/tu/tu151> (accessed 2005 Nov 21).
9. *Anti-HIV medications (anti-retroviral therapy)*. [Plain and simple fact sheets]. Toronto: Canadian Aids Treatment Information Exchange (CATIE); 2003. Available: [http://www.catie.ca/ACASfs\\_e.nsf/dfac88ab9edb2ab485256cc2006448f6/68bd4cb953b6d46b85256cf6006ea3b9?OpenDocument](http://www.catie.ca/ACASfs_e.nsf/dfac88ab9edb2ab485256cc2006448f6/68bd4cb953b6d46b85256cf6006ea3b9?OpenDocument) (accessed 2005 Nov 21).
10. Balzarini J, Van Damme L. Intravaginal and intrarectal microbicides to prevent HIV infection. *CMAJ* 2005;172(4):461-4.
11. de Bruyn G, Rossini AJ, Chiu YL, Holman D, Elizaga ML, Frey SE, et al. Safety profile of recombinant canarypox HIV vaccines. *Vaccine* 2004;22(5-6):704-13.
12. Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW, Feinberg MB, Gallo RC, Hahn B, et al. Public health: a sound rationale needed for phase III HIV-1 vaccine trials. *Science* 2004;303(5656):316.
13. Lahey TP. Controversy over vaccine trial. *AIDS Clin Care* 2004;16(3):1. Available: [http://aids-clinical-care.jwatch.org/issue\\_pdf/AC0403.PDF](http://aids-clinical-care.jwatch.org/issue_pdf/AC0403.PDF) (accessed 2005 Nov 15).
14. Gilbert PB, Ackers ML, Berman PW, Francis DP, Popovic V, Hu DJ, et al. HIV-1 virologic and immunologic progression and initiation of antiretroviral therapy among HIV-1-infected subjects in a trial of the efficacy of recombinant glycoprotein 120 vaccine. *J Infect Dis* 2005;192(6):974-83.
15. Gilbert PB, Peterson ML, Follmann D, Hudgens MG, Francis DP, Gurwith M, et al. Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial. *J Infect Dis* 2005;191(5):666-77. Available: <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/contents/v191n5.html> (accessed 2005 Nov 2).
16. McCarthy M. AIDS vaccine fails in Thai trial. *Lancet* 2003;362(9397):1728.
17. *NIAID Phase III HIV vaccine trial to determine correlates of protection will not proceed* [news release]. Bethesda (MD): National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); 2003. Available: <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2002/phase3hiv.htm> (accessed 2005 Nov 21).
18. Belshe R, Franchini G, Girard MP, Gotch F, Kaleebu P, Marthas ML, et al. Support for the RV144 HIV vaccine trial. *Science* 2004;305(5681):177-80.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)