

RESUME

Titre de l'étude	HIFLUVAC Etude de phase II randomisée évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal A(H1N1)v adjuvanté et du vaccin antigrippal A(H1N1)v non adjuvanté chez des patients infectés par le VIH
Promoteur	ANRS
Investigateur coordonnateur Co-investigateurs Coordonnateurs	Dr Odile LAUNAY, Hôpital Cochin, Paris, France Dr Xavier DUVAL, Hôpital Bichat, Paris, France Dr Pierre LOULERGUE, Hôpital Cochin, Paris, France
Durée de l'étude	Durée prévue de l'étude : environ 14 mois Durée prévue de l'étude par patient:12 mois Durée des inclusions : 2 semaines
Calendrier	Inclusions : 26 octobre – 6 novembre 2009
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Evaluer l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH après 2 injections Objectifs secondaires - Comparer la tolérance locale et générale d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH - Evaluer l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH traités ou non par antirétroviraux (ARV) après 1 injection - Décrire les facteurs associés et les déterminants de la réponse vaccinale à court et plus long terme contre la grippe A/H1N1v chez des patients infectés par le VIH (âge, sexe, tabagisme, traitement anti-rétroviral, CD4, nadir des CD4, charge virale VIH, formulation avec ou sans adjuvant, nombre d'injections). - Evaluer la durabilité de l'immunogénicité induite par 2 injections d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH - Explorer les réponses immunitaires cellulaires antigrippales induites par un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH - Comparer l'effet d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant sur l'infection par le VIH (CD4, charge virale VIH) - Evaluer les échecs de vaccination et décrire la présentation clinique de la grippe A dans cette population le cas échéant.
Méthodologie	Etude de phase II multicentrique nationale en simple insu, randomisée en fonction du produit à l'étude, stratifiée en fonction de la prise de traitement ARV ou non, Au total 300 patients seront inclus dans cet essai dans 2 bras : Bras A : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v) (3,8µg) adjuvanté (AS 03A) (150 patients) Bras B : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v) (15µg) (150 patients) Une stratification sera effectuée en fonction de la prise d'un traitement ARV ou non: - strate 1 : patients traités par ARV (> 6mois) n= 100 par bras - strate 2 : patients non traités par ARV (> 6mois) n= 50 par bras Nombre de centres participants : n= 20, soit environ 15 patients inclus par centre.

Schéma de l'étude :

	J0	J21	J42	J91	J182	J364
Vaccination	X	X				
Critère d'évaluation principal		X	X			
suiwi		X	X	X	X	X

Une visite supplémentaire est prévue en cas de survenue d'un syndrome grippal.

Critères d'Inclusion :

- Agés de 18 ans et plus
- Ayant signé leur consentement
- Bénéficiant d'une couverture sociale
- Présentant une infection par le VIH-1 documentée (sérologie VIH-1 positive ou charge virale VIH-1 positive)
- Patients traités par HAART depuis au moins 6 mois et charge virale <50 copies/mL lors des 2 prélèvements précédents
- Patients non traités depuis au moins 6 mois et sans indication prévisible de traitement antirétroviral dans les 3 mois à venir
- Pris en charge pour une infection par le VIH dans un centre ANRS et dont le domicile est proche de ce centre permettant en cas de syndrome grippal, la consultation et l'hospitalisation le cas échéant dans l'hôpital où il est suivi
- Pour les femmes en âge d'avoir des enfants, contraception jugée efficace par l'investigateur et test de grossesse négatif avant chaque vaccination.

Critères de non Inclusion :

- Grossesse
- Chimiothérapie, immunothérapie (II2, II7, IgIV), corticothérapie en cours ou reçu dans les 3 mois précédant l'inclusion
- Thrombopénie < 20 000 /mm³
- Episode fébrile (au moins 38°C par voie rectale ou à défaut au moins 37,5°C mesurée par voie orale) dans la semaine précédant la vaccination
- Infection opportuniste évolutive (traitée depuis moins d'un mois)
- Co-infection par le virus de l'hépatite C et traitement par l'IFN α
- Grippe (documentée cliniquement ou virologiquement) dans les 6 derniers mois
- Antécédent de maladie auto-immune documentée (lupus, maladie inflammatoire chronique...)
- Cirrhose Child C
- Transplantation d'organe
- Intolérance à l'un des composants du vaccin
- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'inclusion ou prévue jusqu'au mois suivant la dernière injection vaccinale.

Produit à l'essai

Bras A : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v) adjuvanté (AS 03_A)

Voie d'administration

Bras B : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v)

Dose administrée

Voie intramusculaire dans le muscle deltoïde

A : 3,8 μ g HA + AS03_A ou **B :** 15 μ g HA

Critères d'évaluation**Critère principal :**

Taux de séroprotection (défini par le pourcentage de patients ayant un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine $\geq 1/40e$), taux de séroconversion (défini par le pourcentage de patients ayant un titre d'anticorps <1/10e avant vaccination et $\geq 1/40^e$ après vaccination ou ayant un titre $\geq 1/10^e$ avant vaccination et au moins 4 fois supérieur après vaccination) et facteur de séroconversion (défini par le rapport post/pré vaccination des moyennes

géométriques des titres) mesurés 3 semaines après la deuxième vaccination anti-grippale dans chacun des bras.

Critères secondaires :

- Nombre et intensité des événements cliniques locaux et généraux sollicités et non sollicités suivant chacune des vaccinations ainsi que les événements de degré ≥ 2 non liés à la vaccination et les événements indésirables d'intérêt spécial dans le cadre de la vaccination anti-grippale tout au long de l'étude
- Evaluation des taux de séroprotection, séroconversion, facteurs de séroconversion et moyennes géométriques des titres du vaccin adjuvanté ou non chez les patients traités ou non par antirétroviraux à J21, J182, J364 dans chacun des bras
- Evaluation des facteurs de séroconversion et des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants obtenus à J21, J42, J182 et J364 dans chacun des bras
- Recherche de déterminants de la réponse vaccinale anti-grippale en terme de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion à J21, J42, J182 (âge, sexe, tabac, traitement antirétroviral, charge virale VIH, co-infection par les virus des hépatites B et/ou C, nadir de CD4, CD4, vaccination anti-grippale saisonnière, formulation du vaccin A/H1N1v avec ou sans adjuvant, nombre d'injections)
- Evaluation de l'effet de la vaccination anti-grippale H1N1 sur l'infection par le VIH (modification de la charge virale VIH et du nombre de CD4 mesurés 3 semaines après chaque vaccination par rapport à la baseline)
- Evaluation de la réponse immunitaire cellulaire anti-H1N1v (sur un sous-groupe de patients)
- Dans le cas de la survenue d'une infection grippale (H1N1 confirmée virologiquement), description des symptômes (en terme de nature et de sévérité) et de la prise en charge médicale

Méthodes statistiques :

L'objectif principal est d'évaluer si chacun des traitements induit une réponse en anticorps anti-hémagglutinine qui atteint ou excède les critères d'enregistrement définis par la FDA en termes de taux de séroprotection (SPR) et taux de séroconversion (SCR), ainsi qu'en termes de SPR, SCR et de facteur de séroconversion (SCF) pour l'EMA dans la population des patients séropositifs pour le VIH.

Compte tenu des données récentes et du caractère immunodéficient de cette population spécifique, une valeur de référence de 85% pour les taux de séroconversion et de séroprotection, ainsi qu'une valeur de 30 pour le facteur de séroconversion et une valeur de 0.60 pour l'écart-type du log du titre anticorps anti-hémagglutinine ont été choisies.

Avec $n=150$ par bras, on estime qu'on pourra disposer en fin d'étude d'au moins 135 patients évaluable. Les patients non évaluables sont ceux pour lesquels le critère de jugement est indisponible quelle qu'en soit la raison (patient perdu de vue, critère non mesuré). Concernant les critères d'immunogénicité EMA, pour dépasser 70% de séroprotection, il faut obtenir une séroprotection pour 95 sujets sur 135, et pour dépasser 40% de séroconversion il faut obtenir une séroconversion pour 54 sujets sur 135. Sur la base de 135 sujets évaluable par groupe, une puissance globale de 88% est attendue pour atteindre les critères EMA et FDA.

En ce qui concerne la tolérance, avec un effectif de 300 sujets, la probabilité de détecter dans cette étude un effet indésirable ayant une incidence de 1% est supérieure à 95% et cette probabilité est de 63% dans les sous-groupes des patients traités par antirétroviraux ($N=100$).

Faisabilité et calendrier :

La mise en place de cette étude sera facilitée par l'organisation de la recherche clinique déjà en place dans les centres cliniques prenant en charge les patients infectés par le VIH au niveau national.

Le Service Commun 10 est impliqué depuis de nombreuses années dans la mise en place de recherches cliniques au cours de l'infection par le VIH et dans la réalisation

d'essais vaccinaux dont certains en collaboration avec le CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur.
L'étude sera réalisée en partenariat avec le réseau REIVAC (REseau National d'Investigation clinique en VACCinologie) et GSKbio.

CALENDRIER DE L'ETUDE

	J0	J21 (+/-2j)	J42 (+/-4j)	J91/ M3 (+/-15j)	J182/ M6 (+/-30j)	J364/M12 (+/- 2 mois)	JX: Episode grippal
Consentement Recueil des données socio-démographiques	x						
ATCD vaccinaux (grippe et pneumocoque) et cliniques	x						
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
Vaccination	x	x					
Surveillance post- vaccinale et tolérance immédiate (15 min)	x	x					
Recueil des évènements cliniques et effets indésirables	x	x	x	x	x	x	
Recueil des symptômes grippaux							x
CD4/CD8, Lc totaux ARN VIH plasmatique Urée, créatinine, ASAT, ALAT, Bilirubine, IgG, A, M, Phosphatases alcalines, sérologie VHB, VHC [@]	x	x	x	x**	x	x	x**
β-HCG urinaire*	x	x					
Recueil des traitements en cours (TARV, Autres)	x	x	x	x	x	x	
Recueil du traitement antigrippal							x
Diagnostic de grippe A							x
Remise carnet d'auto-surveillance	x	x	x				
Biothèque (sérum, plasma)	x	x	x	x	x	x	x
Evaluation de la réponse humorale	x	x	x		x	x	
Evaluation de la réponse cellulaire§	x	x	x				

[@] Sérologie VHB, VHC uniquement à J0 si aucune information disponible dans le dossier médical

* pour les femmes en âge d'avoir des enfants

** : uniquement CD4/CD8, Lc totaux et CV

§ sur un sous groupe de patients (30 recevant le vaccin adjuvanté et 30 recevant le vaccin non adjuvanté)