

**Résumé du rapport final
ANRS HB04 B-BOOST**

RRF
280806

| | | |
|---|--|---|
| 1 | Promoteur : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (INSERM-ANRS) | |
| 2 | <p>Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Le produit à l'essai est le vaccin GENHEVAC-B® (vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé) à 20 µg/0,5 ml. Il doit être injecté par voie intramusculaire (IM) dans la région deltoïdienne.</p> <p>Les patients recevront dans un premier temps une injection à 20 µg en IM. En l'absence d'Ac anti-HBs 4 semaines plus tard, la randomisation est effectuée entre un schéma renforcé (3 doubles doses, soit 40 µg, à S0, S4, S24) et un schéma classique (3 doses à 20 µg chacune, à S0, S4, S24)</p> | |
| 3 | Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Il s'agit de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant (protéines S et pré S2) | |
| 4 | Titre complet de la recherche : Étude multicentrique randomisée, de phase III, comparant l'immunogénicité d'un schéma vaccinal renforcé contre le VHB (40 µg à S0, S4 et S24), à un schéma classique (20 µg à S0, S4 et S24), chez des patients infectés par le VIH n'ayant pas répondu à une première vaccination et à une vaccination de rappel. | |
| 5 | Investigateur(s) ¹ : Dr David Rey (investigateur coordonnateur) ; Pr Lionel Piroth et Dr Odile Launay (co-investigateurs coordinateurs) ; 53 investigateurs principaux. | |
| 6 | Lieux de recherche et centres ² : 53 centres et lieux de recherche (Annexe 1). | |
| 7 | <p>Publications³ :</p> <p>- Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Miaillhes P, Michel ML, Dufour C, Haour G, Sogni P, Rohel A, Ajana F, Billaud E, Molina JM, Launay O, Carrat F, and the ANRS HB04 B-BOOST study group. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST), a multicenter, open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015 Nov;15(11):1283-91. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00220-0. Epub 2015 Aug 6.</p> | |
| 8 | <p>Durée de la recherche :</p> <p>Durée prévue de l'essai : 57 mois</p> <p>Durée des inclusions : 36 mois</p> <p>Durée de suivi : 21 mois</p> <p>8.1 - date de la première inclusion : 15/05/2008</p> <p>8.2 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 13/12/2012, la date de fin déclarée aux autorités de santé 13/12/2012</p> | 9. Phase d'expérimentation clinique : 3 |

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

| 10 | <p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'immunogénicité induite un mois après un schéma de vaccination anti-VHB renforcé (3 x 40 µg), par rapport à un schéma classique (3 x 20 µg), chez des patients infectés par le VIH, ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ et n'ayant pas répondu à une première vaccination anti-VHB et à une injection de rappel (20µg).</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer le titre moyen d'anticorps anti-HBs à S 28 entre les 2 groupes. - Comparer la durabilité de la séroprotection (pourcentage de répondeurs et titre en anticorps anti-HBs à M18) - Comparer la tolérance clinique et biologique des cette stratégie vaccinale renforcée à celle d'un schéma classique - Évaluer les facteurs prédictifs de la réponse anti-HBs. - Comparer le taux de réponse et le titre moyen d'anticorps à S4 et S8 entre les 2 groupes. - Etude de la réponse cellulaire T spécifique de l'antigène HBs post-vaccinale (sous-étude) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|-----------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------------|--------------|--|--|---------------|--|--|---------------------------|--|--|-----|-----|------|--------------|----------------------|--------|----|-----------------|---|---|---|-----------------------|--------|----|-----------------|---|---|---|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|
| 11 | <p>Méthodologie de la recherche⁴ : Étude de phase III, randomisée, ouverte, comparative (2 schémas vaccinaux), multicentrique.</p> <p>Schéma général de l'essai ANRS HB04 B-BOOST :</p> <table border="1" data-bbox="221 857 1465 1279"> <thead> <tr> <th>S-6/S-11 (VP1)</th> <th>S-5/S-8 (VP2)</th> <th>S-1/S-4 (VP3)</th> <th>S0</th> <th>Nombre de patients</th> <th>Traitements</th> <th colspan="3">Immunisation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Pré inclusion</td> <td></td> <td></td> <td>Inclusion - randomisation</td> <td></td> <td></td> <td>S 0</td> <td>S 4</td> <td>S 24</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">vaccin 20 µg</td> <td>Ac anti-HBs <10mU/ml</td> <td>Bras A</td> <td>90</td> <td>vaccin 20 µg IM</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Ac anti-HBs ≥ 10mU/ml</td> <td>Bras B</td> <td>90</td> <td>vaccin 40 µg IM</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>arrêt étude</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | S-6/S-11 (VP1) | S-5/S-8 (VP2) | S-1/S-4 (VP3) | S0 | Nombre de patients | Traitements | Immunisation | | | Pré inclusion | | | Inclusion - randomisation | | | S 0 | S 4 | S 24 | vaccin 20 µg | Ac anti-HBs <10mU/ml | Bras A | 90 | vaccin 20 µg IM | x | x | x | Ac anti-HBs ≥ 10mU/ml | Bras B | 90 | vaccin 40 µg IM | x | x | x | | | | arrêt étude | | | | | |
| S-6/S-11 (VP1) | S-5/S-8 (VP2) | S-1/S-4 (VP3) | S0 | Nombre de patients | Traitements | Immunisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pré inclusion | | | Inclusion - randomisation | | | S 0 | S 4 | S 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | vaccin 20 µg | Ac anti-HBs <10mU/ml | Bras A | 90 | vaccin 20 µg IM | x | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Ac anti-HBs ≥ 10mU/ml | Bras B | 90 | vaccin 40 µg IM | x | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | arrêt étude | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 12.1 12.2 | <p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 464 pré-inclus, 411 inclus</p> <p>- nombre de personnes prévues : 90 patients par bras</p> <p>- nombre de personnes randomisées : 178 patients (90 Bras A et 88 Bras B)</p> <p>- nombre de personnes analysées : 176 en ITT (89 Bras A et 87 Bras B) et 166 en dose complète (83 Bras A et 83 Bras B)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | <p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient infecté par le VIH1. - Age ≥ 18 ans. - Signature du consentement libre et éclairé à la pré-inclusion. - Ayant déjà été vacciné contre le virus de l'hépatite B : 2 à 4 injections maximum d'un vaccin anti-VHB dosé à 20 µg, quel que soit la date de vaccination. - N'ayant jamais été vacciné contre le VHB selon un schéma renforcé (3 × 40 µg). - N'ayant pas répondu à la vaccination contre l'hépatite B : c'est-à-dire que les marqueurs sérologiques VHB sont négatifs (Ag HBs et Ac anti-HBs et Ac anti-HBc), dans les 12 derniers mois précédant la pré-inclusion et à la pré-inclusion - Ne développant pas d'Ac anti-HBs (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), 4 semaines après l'injection de rappel du vaccin GenHevac-B à 20µg effectuée à S-8/S-5 (VP2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

| | |
|----|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - CD4 > 200/ mm³. - Pour les patients sous traitement antirétroviral * : traitement non modifié dans les 2 mois précédant la visite de pré-inclusion ; - (*) Si CD4 entre 201-349/mm³ : traitement antirétroviral efficace avec charge virale contrôlée (ARN VIH1 < 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois précédant la pré-inclusion. - Pour les patients sans traitement antirétroviral : ARN VIH1 < 100 000 copies/ml à la visite de pré-inclusion - Pour les femmes en âge de procréer : un test de grossesse plasmatique négatif à la pré-inclusion et un test de grossesse urinaire négatif à S-8 / S-5. (VP2) - Patients ayant un régime de sécurité sociale. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute vaccination dans le mois précédant l'inclusion. - Cytolyse hépatique aigue (dans les 3 mois précédant la pré-inclusion) : transaminases ≥ 2 fois la normale (pour les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite C) ou ≥ 5 fois la normale (pour les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C). - TP ≤ 50% ou plaquettes ≤ 50 000 / mm³. - Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.GenHevac-B® - Fièvre inexpliquée ou infection fébrile sévère aiguë, dans la semaine précédant l'injection du vaccin anti-HBs ; - Infection opportuniste évolutive à la pré-inclusion. - Hémopathie ou cancer solide évolutif - Corticothérapie par voie générale (≥ 0,5 mg/kg/j pendant plus de 7 jours), ou traitement immunosuppresseur en cours ou reçu dans les 6 mois précédents. - Traitement immunomodulateur (IL-2, IFN α, ...) en cours ou reçu dans les 6 mois précédents - Splénectomie. - Cirrhose décompensée (Child Pugh B ou C). - Insuffisance rénale (clairance à la créatinine < 50 ml). - Tout autre déficit immunitaire sévère non lié au VIH. - Participation à un autre essai thérapeutique d'ici S28. |
| 14 | <p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Vaccin GENHEVAC-B PASTEUR® (vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé) à 20 µg/0,5 ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : 20 µg en injection de 0,5 ml en intra-musculaire du vaccin GenHevac B 20 µg dans le muscle deltoïde du bras droit ou gauche. - Bras B : 40 µg en injection de 2 x 0.5 ml en intra-musculaire du vaccin GenHevac B 20 µg dans le muscle deltoïde de chaque bras. <p>Les patients recevront dans un premier temps une injection à 20 µg en IM. En l'absence d'Ac anti-HBs 4 semaines plus tard, la randomisation est effectuée entre un schéma renforcé (3 doubles doses, soit 40 µg, à S0, S4, S24) et un schéma classique (3 doses à 20 µg chacune, à S0, S4, S24).</p> <p>Numéros de lots utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lot n° CLI 5541, date de péremption le 31/01/2010 - lot n° CLI 5821, date de péremption le 31/05/2010 - lot n° CLI 6247, date de péremption le 30/11/2011 |
| 15 | <p>Durée du traitement⁶ : Les injections sont réparties sur 24 semaines selon le bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : schéma vaccinal de 3 injections de 20 µg par voie intra-musculaire (IM) : semaines 0, 4 et 24. - Bras B : schéma vaccinal de 3 injections de 40 µg (2 x 20 µg) par voie IM : semaines 0, 4 et 24. |
| 16 | <p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA</p> |
| 17 | <p>Critère(s) d'évaluation :</p> |

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

| | |
|------|---|
| 17.1 | <p>- Critère d'efficacité : Le critère principal d'évaluation sera la proportion de patients ayant présenté une séroconversion (définie par un titre d'Ac anti-HBs > 10 mUI/ml) un mois après la dernière injection vaccinale (à S28).</p> |
| 17.2 | <p>- Critères de sécurité :</p> <p>- Nombre et intensité des événements cliniques et biologiques (échelle Inserm-ANRS) en fonction du bras de randomisation</p> <ul style="list-style-type: none"> o Un comité de Validation des Évènements indésirables a été mis en place par le comité indépendant de Surveillance de l'essai. Sa mission était de valider les événements indésirables critiques sur leur imputabilité au traitement de l'essai. Sa composition a été définie ci-après par le comité indépendant de Surveillance de l'essai et approuvée par le Directeur de l'ANRS, Pr. JF DELFRAISSY : Dr François BAILLY (hépatologue, Hôtel Dieu de Lyon), Pr Thomas HANSLIK (médecin interne, Ambroise Paré) et Dr Emmanuel TOUZE (neurologue, Hôpital St Anne) <p>- Critères autres :</p> <p>- Titre moyen d'anticorps anti-HBs obtenu à S28 et M18 en fonction du bras de randomisation</p> <p>- Proportion de sujets ayant des anticorps anti-HBs \geq 100 mUI/ml à S28 en fonction du bras de randomisation</p> |
| 17.3 | <p>- Proportion de sujets ayant des anticorps anti-HBs \geq 10 mUI/ml à M18 (durabilité de la réponse) en fonction du bras de randomisation</p> <p>- Recherche de facteurs prédictifs de réponse vaccinale (nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion, nadir des lymphocytes CD4, co-infection par le virus de l'hépatite C ou non, ARN VIH1 à l'inclusion, âge, sexe)</p> <p>- Une sous-étude immunologique sera effectuée chez 51 patients (dont 20 patients non répondeurs) aux visites VP3 (VSE1) et M18 (VSE2) (uniquement pour les patients non répondeurs à la vaccination de rappel également inclus dans l'étude principale) : comparaison de la réponse cellulaire T spécifique de l'antigène HBs post-vaccinale</p> <ul style="list-style-type: none"> o 18 patients inclus dans l'essai (et 19 patients répondeurs à l'injection de rappel non inclus dans l'essai) ont été inclus dans la sous étude immunologique. Les analyses de réponse cellulaire T spécifique ne sont pas présentées dans ce rapport. |
| 18 | <p>Analyses statistiques :</p> <p>Méthode et plan d'analyse statistique général :</p> <p>L'analyse a été réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT) modifiée. Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de vaccin ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité.</p> <p>Si la mesure du critère principal (titrage des anticorps anti-HBs) manque à S28, il a été considéré la valeur postérieure (à S56 maximum). Ce titrage des anticorps anti-HBs a pu remplacer un titrage manquant à S28 seulement si l'antigène HBs et les anticorps anti-HBc à M18 sont négatifs, éliminant toute réelle contamination concomitante par le virus VHB. Une contamination par le virus VHB pourrait en effet rendre les anticorps anti-HBs faussement positifs.</p> <p>Dans l'analyse primaire, en cas de perdu de vue définitif, randomisé et ayant reçu au moins une dose de vaccin GenHevac-B®, il a été appliqué la règle du « manquant égal échec ».</p> <p>Dans l'analyse secondaire, les valeurs manquantes ont été imputées de la manière suivante : pour les patients ayant interrompu la vaccination (8 patients), un « échec » ou un titre de zéro a été imputé. Pour les patients qui ont été vaccinés, les valeurs manquantes ont été imputées en utilisant les valeurs prédites d'un modèle linéaire à effet mixte (patient) incluant le bras, le temps comme effets fixes.</p> <p>La randomisation a été stratifiée en fonction du niveau de CD4 (CD4 entre 201 et 349 ; CD4\geq350/mm³). Il n'y a pas de restriction d'effectifs de patients ayant moins de 350 CD4/mm³.</p> <p>L'analyse du critère principal de jugement a été réalisée avec le test de Cochran-Mantel Haenszel, en stratifiant sur le taux de CD4. Tous les tests ont été réalisés au seuil de 5%.</p> <p>L'ensemble des données a été présenté sous forme de pourcentage et intervalle de confiance pour les données qualitatives et de moyenne +/- écart-type ou médiane avec 25 – 75ème percentile pour les données quantitatives</p> <p>Les caractéristiques initiales des patients des deux groupes ont été comparées. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par le test de Mann Whitney. Le test de Fisher ou le test de Cochran-Mantel Haenszel a été utilisé pour comparer les variables qualitatives</p> <p>Analyse du critère principal : Étude du taux de séroconversion</p> <p>Le taux de séroconversion à l'issue de la vaccination (S28) a été déterminé et comparé pour l'ensemble des deux groupes de sujets vaccinés.</p> |

Étude des facteurs associés à la séroconversion

L'apparition ou non d'une séroconversion à l'issue de la vaccination a été également étudiée en fonction d'autres variables: niveau de lymphocytes CD4 initiaux (201-349 vs 350-500 et >500/mm³, co-infection par le VHC, charge virale plasmatique VIH1, âge, sexe, BMI, tabagisme, traitement ARV, ancienneté de l'infection VIH, nadir des CD4, stade CDC, consommation d'alcool et de tabac existence ou non d'une cirrhose). Toutes les variables qui sont associées à l'apparition d'une séroconversion avec un p<0,25 dans l'analyse univariée ont été introduites dans un modèle multivarié de régression logistique.

Étude de la durabilité de la séroprotection

L'étude de la durabilité de la séroprotection repose sur la comparaison individuelle des séroprotections qualitative (protection ou non) et quantitative (taux en anticorps anti-VHB), évaluées à M18. Une sérologie VHB complète (AgHBs, Ac antiHBs, Ac antiHBc) à M18 a été réalisée afin d'éliminer une éventuelle contamination par le virus VHB rendant des Ac antiHBs « faussement » positifs.

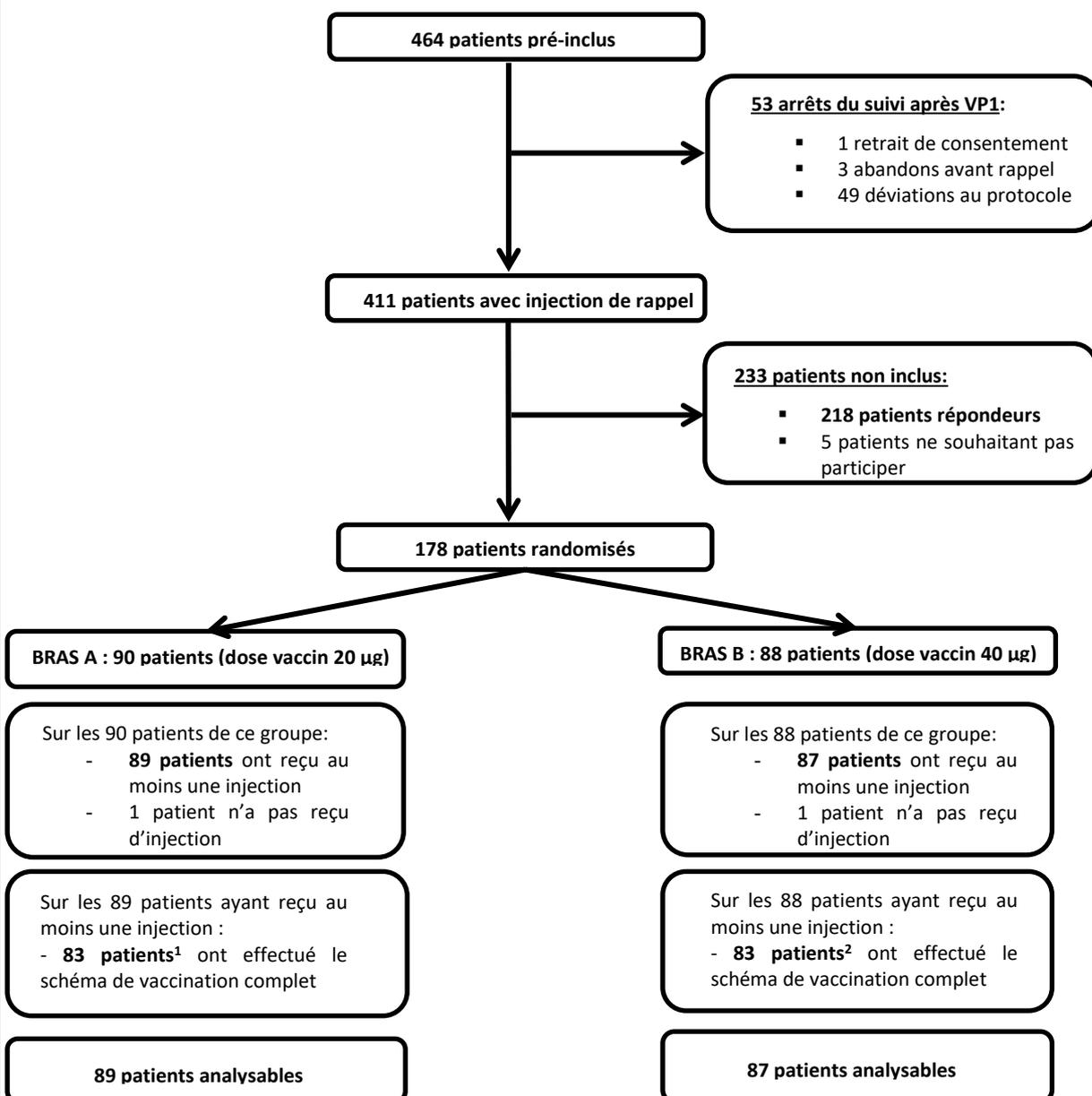
Résumé – conclusions de la recherche

19

Description de la population étudiée

Parmi les 464 patients pré-inclus, 178 ont été randomisés dans le groupe A afin de recevoir trois injections de vaccin standard (IM20 µg x 3) (n=90) ou dans le groupe B pour recevoir trois injections de vaccin double-dose (IM40 µg x 3) (n=88), dont 176 ont été pris en compte dans l'analyse statistique (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux des patients pré-inclus/inclus – ANRS HB04 B-BOOST



¹ Sur les 89 patients ayant reçu au moins une injection, 6 patients n'ont pas effectué le schéma de vaccination complet pour les raisons suivantes :

- 1 perdu de vue
- 1 évènement indésirable
- 2 déviations au protocole
- 2 autres raisons

² Sur les 87 patients ayant reçu au moins une injection, 4 patients n'ont pas effectué le schéma de vaccination complet pour les raisons suivantes :

- 1 perdu de vue
- 2 déviations au protocole
- 1 autre raison

Caractéristiques à l'inclusion des patients analysables

Le tableau suivant présente les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients randomisés (Tableau 1).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques à la baseline des participants inclus et randomisés (n=178) dans l'essai ANRS HB04 B-BOOST

| Characteristics | Recombinant HBV Vaccination Regimen | |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| | IM20 X 3 (n = 90) | IM40 X 3 (n = 88) |
| Women – no (%) | 15 (17) | 24 (27) |
| Age, median (range), y | 44 (27-71) | 44 (24-77) |
| BMI, median (range) Kg/m ² | 23 (14-37) | 23 (17-42) |
| Active smoking ^a – no (%) | 30 (34) | 30 (34) |
| Excessive alcohol use ^b – no (%) | 12 (13) | 4 (5) |
| Anti-HCV antibodies – no (%) | 5 (6) | 3 (3) |
| Time elapsed since HIV diagnosis, median (range), y | 9 (0.8-25) | 8.7 (1.1-25.4) |
| CDC stage C ^c – no (%) | 13 (14) | 13 (15) |
| Nadir CD4 cell count, median (range), cells/μL | 254 (3-635) | 207 (5-815) |
| Antiretroviral therapy – no (%) | 77 (87) | 76 (86) |
| Baseline CD4 cell count, median (range), cells/μL | 507 (249-1210) | 528 (257-1378) |
| CD4 cell count ≤350 cells/μL – no (%) | 11 (12) | 9 (10) |
| HIV-RNA level < 50 copies/mL – no (%) | 66 (74) | 61 (69) |

Abbreviations: BMI, Body Mass Index ; CDC, Centers for Disease Control and prevention ; HBV, hepatitis B virus ; HCV, hepatitis C virus ; HIV, human immunodeficiency virus ; IM20 x 3, 3 intramuscular injections of 20-μg standard dose of recombinant HBV vaccine at week 0, 4, 24 ; IM40 x 3, 3 intramuscular double doses (40-μg (2 injections of 20 μg)) of recombinant HBV vaccine at week 0, 4, 24

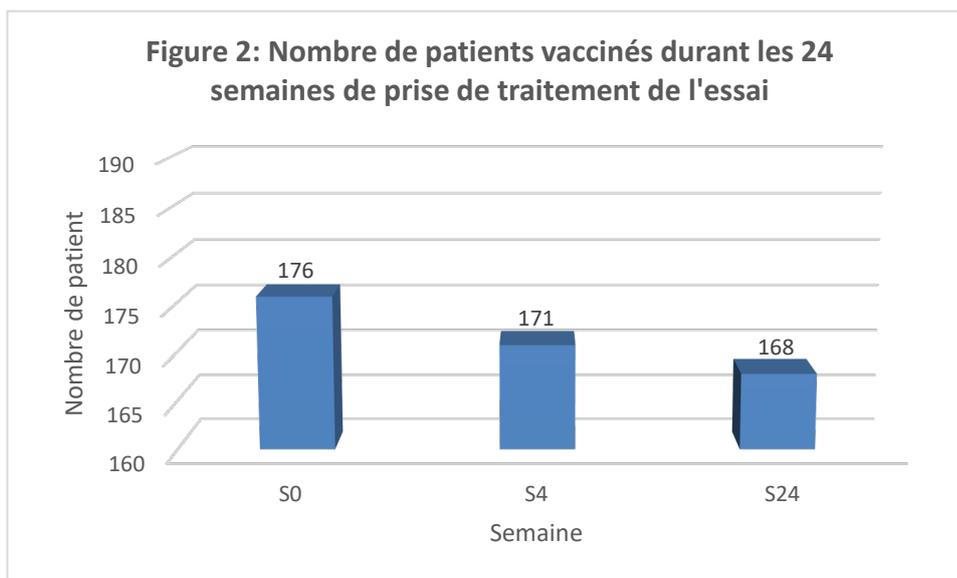
^a Defined as smoking at least 5 cigarettes per day

^b Defined as at least 15 glasses per week for a woman or 22 glasses per week for a man, or at least 6 consecutive glasses on at least 1 occasion per week

^c Category of disease as defined in <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

D'après les résultats du tableau 1, aucun déséquilibre dans les caractéristiques démographiques et cliniques n'a été observé entre les deux groupes.

Description de la prise des traitements de l'essai ANRS HB04 B-BOOST et arrêts prématurés



Parmi les 178 patients randomisés :

- 176 patients ont débuté le traitement expérimental :
 - o Dans le groupe A (IM20 x 3) : 83 patients ont reçu les 3 injections de vaccin (IM20)
 - o Dans le groupe B (IM40 x 3) : 83 patients ont reçu les 3 injections de vaccin (IM40)
- 2 patients n'ont pas débuté le traitement expérimental et 8 patients ont arrêté prématurément les vaccinations de l'essai. Les raisons sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous :

| Tableau 2 : Liste des arrêts prématurés - ANRS HB04 B-BOOST | | | | |
|---|------|------------|------------------------------------|---|
| Code patient | Bras | Date arrêt | Raison arrêt | Précisions |
| 025-007-NYFO | B | S0 | Abandon | |
| 025-009-LIZA | A | S0 | Abandon et retrait de consentement | |
| 032-003-WOCO | B | S4 | Déviation au protocole | Le patient a reçu plus de 4 injections de vaccin anti-VHB avant l'inclusion. |
| 064-017-YKYB | B | S4 | Perdu de vue | |
| 077-008-YWYQ | B | S4 | Abandon | |
| 049-006-AHIC | A | S4 | Autre | Le patient n'a pas reçu d'injection de vaccin anti-VHB à S4. |
| 065-008-ORAR | A | S4 | Autre | Le patient a bénéficié une double dose de vaccin anti-VHB 20 µg au lieu d'une seule dose. |
| 049-007-AKEJ | A | S24 | Perdu de vue | |
| 083-010-NERE | A | S24 | Évènement indésirable grave | Carcinome pancréatique |
| 088-010-XUCE | A | S24 | Déviation au protocole | Le patient est sous curatelle. Cette information a été découverte à S24. |

19.1

- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :

Les résultats montrent que la proportion de répondeurs quatre semaines après la dernière injection du vaccin n'a pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement. Cependant, le schéma de vaccination double dose a induit une réponse significativement élevée à la semaine 28 et une réponse plus soutenue à la semaine 72 que le schéma de vaccination classique.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité

Le critère principal d'évaluation est le pourcentage de sujets ayant présenté une séroconversion (définie par un titre d'Ac anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) un mois après la dernière injection vaccinale (à S28).

Dans le groupe A (IM20 x 3), 60 patients sur 89 soit 67% (IC95%, 57% ; 77%) des patients ont présenté une réponse virologique soutenue un mois après l'arrêt du traitement (S28) et sont considérés comme des patients répondeurs.

Dans le groupe B (IM40 x 3), 64 patients sur 87 soit 74% (IC95%, 63% ; 82%) des patients ont présenté une réponse virologique soutenue un mois après l'arrêt du traitement (S28) et sont considérés comme des patients répondeurs.

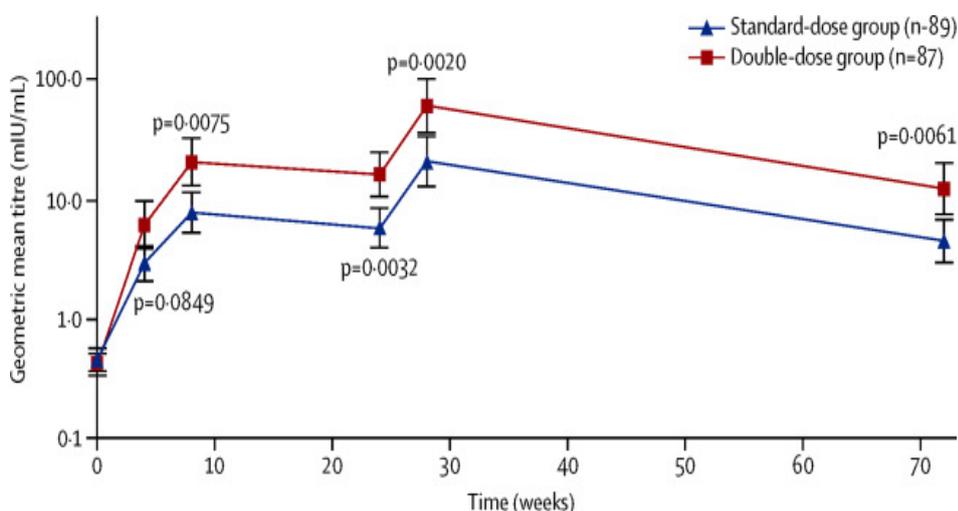
La différence entre le groupe A (IM20 x 3) et le groupe B (IM40 x 3) n'est pas significative ($p=0,33$).

Ces résultats montrent que la vaccination double-dose IM40 μg x 3 n'induit pas une meilleure réponse virale soutenue à la semaine 28 (RVS28), quasi-équivalente au schéma de vaccination standard IM20 μg x 3.

Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité

1. Comparaison du titre moyen des anticorps anti-HBs obtenu avec les 2 stratégies vaccinales aux temps S28 et M18

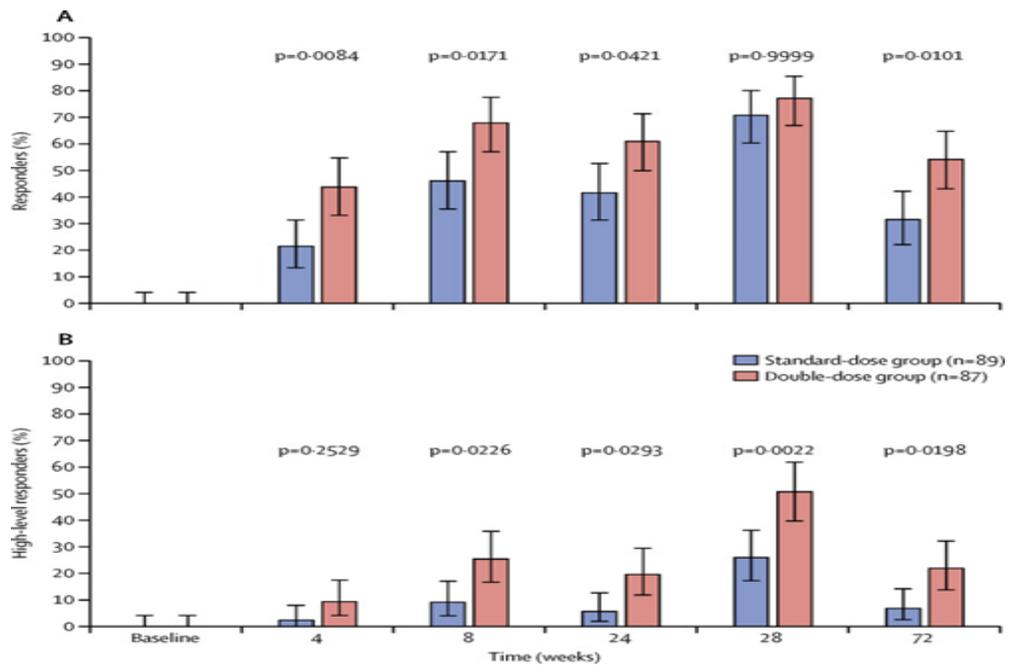
Figure 3: Moyenne géométrique du titre (GMT) des anti-HBs



Après la première injection de vaccin, la moyenne géométrique titre (GMT) des anti-HBs a été multipliée par 2,5 (IC95% 1,6 ; 3,9) dans le groupe à double-dose par rapport au groupe à dose standard. Cette différence est restée stable au cours du suivi ($p = 0,572$, figure 3). À la semaine 28, le GMT des anti-HBs était de 21 mIU / mL (IC95%, 13 ; 34) dans le groupe à dose standard et 62 mIU / mL (IC95%, 37 ; 104) dans le groupe à double-dose. Enfin à la semaine 72, le GMT des anti-HBs était respectivement de 4,5 mIU / mL (IC95%, 3,0 ; 6,9) et 12 mIU / mL (IC95%, 7,6 ; 20) (figure 3).

2. Pourcentage de sujets ayant présenté un titre d'Ac anti-HBs ≥ 100 mIU/ml à S28 et à M18

Figure 4: Pourcentage de répondeurs et de répondeurs de haut niveau à S28 et M18



Error bars show 95% CIs. Responders had hepatitis B surface antibody titres of 10 mIU/mL or more (A). High-level responders had hepatitis B surface antibody titres of 100 mIU/mL or more (B). We imputed missing measurements. p values for pairwise comparisons were adjusted with the Bonferroni method.

Les résultats de la figure 3 montrent qu'en utilisant les mesures manquantes imputées, il est constaté une réponse au traitement chez 63 patients soit 71% (IC95%, 60% ; 80%) dans le groupe à dose standard contre 67 patients soit 77% (IC95%, 67% ; 85%) dans le groupe à double dose (figure 3). Une réponse élevée a été enregistrée chez 23 patients soit 26% (IC95%, 17% ; 36%) dans le groupe à dose standard contre 44 patients soit 51% (IC95%, 40% ; 61%) dans le groupe à double dose (figure 3). À la semaine 72, 28 patients (31%) (IC95%, 22% ; 42%) dans le groupe à dose standard contre 47 patients (54%) (IC95%, 43% ; 65%) dans le groupe double dose avaient une réponse soutenue ; 6 patients (7%) (IC95%, 3% ; 14%) et 19 patients (22%) (IC95%, 14% ; 32%), respectivement, ont eu une forte réponse soutenue (figure 3).

3. Évaluation des facteurs prédictifs de la réponse vaccinale

Le tableau suivant représente les facteurs prédictifs de la réponse vaccinale à S28 et à S72 des 176 patients analysables (Tableau 3).

Tableau 3: Predictors of a response (hepatitis B surface antibody titres ≥ 10 mIU/mL) to hepatitis B vaccination at week 28 and week 72

| | Number of responders/number of participants (%) | Multivariate odds ratio (95% CI) | p value |
|--|---|----------------------------------|---------|
| Week 28* | | | |
| Body-mass index (per kg/m ² increase) | .. | 1.09 (0.99–1.20) | 0.0754 |
| Age (per 10 year increase) | .. | 0.70 (0.48–1.04) | 0.0766 |
| CDC disease stage C vs A or B | 23/26 (88%) vs 107/150 (71%) | 2.71 (0.75–9.85) | 0.1298 |
| Anti-HCV antibodies vs none | 4/8 (50%) vs 126/168 (75%) | 0.42 (0.08–2.34) | 0.3253 |
| Excessive alcohol use vs no | 9/15 (60%) vs 120/160 (75%) | 0.61 (0.18–2.05) | 0.4272 |
| Women vs men | 32/39 (82%) vs 98/137 (72%) | 1.38 (0.51–3.72) | 0.5220 |
| Active smoking vs no | 39/58 (67%) vs 90/117 (77%) | 0.81 (0.37–1.78) | 0.5939 |
| Week 72† | | | |
| Women vs men | 27/39 (69%) vs 48/137 (35%) | 5.21 (1.93–14.0) | 0.0011 |
| Double-dose vs standard-dose regimen | 47/87 (54%) vs 28/89 (31%) | 2.48 (1.20–5.12) | 0.0142 |
| Anti-HCV antibodies vs none | 1/8 (13%) vs 74/168 (44%) | 0.07 (0.01–0.76) | 0.0288 |
| Body-mass index (per kg/m ² increase) | .. | 1.10 (1.00–1.20) | 0.0500 |
| ARV therapy vs no | 68/151 (45%) vs 7/24 (29%) | 3.73 (0.97–14.4) | 0.0556 |
| Age (per 10 year increase) | .. | 0.68 (0.46–1.01) | 0.0589 |
| Active smoking vs no | 17/58 (29%) vs 57/117 (49%) | 0.49 (0.21–1.13) | 0.0956 |
| CDC disease stage C vs A or B | 16/26 (62%) vs 59/150 (39%) | 1.84 (0.66–5.14) | 0.2415 |
| Excessive alcohol use vs no | 3/15 (20%) vs 71/160 (44%) | 0.82 (0.19–3.49) | 0.7860 |
| Nadir CD4 cell count per 100 cells per μ L | .. | 0.99 (0.76–1.30) | 0.9574 |

Factors with $p < 0.25$ in univariate analysis were selected for multivariate analyses and are presented in the table. CDC=Centers for Disease Control and Prevention. HCV=hepatitis C virus. ARV=antiretroviral.

* Other factors tested with $p \geq 0.25$ in univariate analysis were study group, baseline CD4 cell count, nadir CD4 cell count, time since HIV diagnosis, HIV-RNA detectability, and ARV therapy.

† Other factors tested with $p \geq 0.25$ in univariate analysis were baseline CD4 cell count, time since HIV diagnosis, and HIV-RNA detectability.

Les résultats du tableau 3 n'ont pas mis en évidence de facteur prédictif significatif de réponse au traitement à S28. Dans l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants pour la réponse à S72 étaient le sexe féminin, la vaccination double-dose, les anticorps anti-virus de l'hépatite C et l'IMC élevé. Par ailleurs, le stade CDC, le nombre de cellules CD4 de base ou de nadir, la détection de l'ARN du VIH ou l'utilisation de traitements antirétroviraux (ARV) n'ont pas été associés à la réponse à S28 ou à S72.

4. Caractérisation des prédominances d'allèles et/ou d'associations d'allèles impliquées dans la réponse immunitaire à la vaccination

Le typage HLA DR3 DR7 a pu être réalisé chez 76 patients inclus dans l'essai. Le pourcentage de réponse à S28 était respectivement de 2/2 (100%) des homozygotes DR7+/, 20/30 (67%) chez les hétérozygotes DR7+/- et 25/44 (57%) chez les homozygotes DR7-/-, P=0,48. Le pourcentage de réponse à S28 était respectivement de 8/13 (62%) chez les hétérozygotes DR3+/- et 39/63 (62%) chez les hétérozygotes DR3-/-, P=0.99. Les résultats n'ont pas mis en évidence de déséquilibre HLA dans la réponse à la revaccination.

5. Sous-étude immunologique chez 51 patients (dont 20 patients non répondeurs) aux visites VP3 (VSE1) et M18 (VSE2) (uniquement pour les patients non répondeurs à la vaccination de rappel également inclus dans l'étude principale) : comparaison de la réponse cellulaire T spécifique de l'antigène HBs post-vaccinale

Dix-huit patients inclus dans l'essai (et 19 patients répondeurs à l'injection de rappel non inclus dans l'essai) ont été inclus dans la sous-étude immunologique. Les analyses de réponse cellulaire T spécifique ne sont pas présentées dans ce rapport.

- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :

35 EIG déclarés concernant 29 patients dont aucun n'est imputable au traitement de l'essai.

1 arrêt prématuré des traitements de l'essai pour cause EI.

4 décès et 4 grossesses ont été déclarés.

Pas de modification du rapport bénéfice/risque à la date de ce résumé de rapport final.

Tolérance clinique et biologique

1- Événements indésirables graves

L'analyse est faite sur l'ensemble des patients inclus soit 178 patients.

Parmi les 178 patients inclus dans l'essai ANRS HB04 B-BOOST, 35 événements indésirables graves (EIG) ont été déclarés par les investigateurs concernant 29 patients (tableau 4).

Deux de ces EIG ont été considérés comme imputable au vaccin de l'essai. Tous les EIG sont résolus à la fin de l'essai (tableau 4).

Dans l'essai ANRS HB04 B-BOOST, 4 décès et 4 grossesses ont été déclarés.

Parmi les 178 patients inclus, 1 arrêt prématuré et définitif des vaccins de l'essai pour cause d'événement indésirable grave est survenu (tableau 2).

Tableau 4 : Listing des EIG déclarés – ANRS HB04 B-BOOST

| Case Id | Seriousness criteria | Investigation number | Reaction/event in MedDRA terminology (LLT) | Outcome of reaction/event at the time of last observation | Substance name | Source of assessment | Result |
|-----------|---|----------------------|--|---|--|---------------------------------------|--|
| 200800503 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation~Other medically important condition | 060 004 ZOCY | Paresthesia lower limb | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor -Sponsor | -Unrelated -Unrelated -Unrelated |

| | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|------------------------------|----------------------|--|--|--|
| 200900192 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 088 016 GEVO | Bleeding rectal | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | | |
| 200900230 | Death~Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 049 006 AHIC | Pancreas neoplasm NOS | fatal | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 200900292 | Other medically important condition | 088 002 OTYL | Condyloma anal | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 200900332 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 196 005 YBOG | Rhinoplasty | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 200900350 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 089 004 UKOS | Ischemia myocardial | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated -Unrelated |
| 201000053 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 089 004 UKOS | Inguinal hernia strangulated | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000119 | Other medically important condition | 085 010 DYNY | Exacerbation of psoriasis | recovering/resolving | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Possible |

| | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|------------------------|--------------------|--|--------------------------------|--------------------------|
| 201000135 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 180 002 IDYK | Pneumococcal pneumonia | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000139 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 075 002 JOSU | Cholelithiasis | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000141 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 086 001 IZOQ | Pneumonia pneumococcal | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000205 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 057 001 SALY | Anxious mood | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000242 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 075 001 PUHI | Urolithiasis | unknown | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000272 | Death~Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 077 005 WYHI | Lung cancer metastatic | fatal | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000287 | Death~Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 063 012 APOF | Pneumonia aspiration | fatal | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Investigator | -Unrelated -Unrelated |

| | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|--|
| 201000315 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 062 004 WUDO | Hemorrhagic stroke | recovered/resolved with sequelae | NA | | |
| 201000402 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 196 005 YBOG | Arteriopathy | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201000538 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 083 011 OZED | Hallux valgus | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated- Unrelated |
| 201000568 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 088 024 OHOQ | Headache aggravated | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | - Unclassified - Reasonable possibility |
| 201100012 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 015 003 GAVO | Anemia iron deficiency | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201100019 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 024 003 ANEJ | Cholelithiasis | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201100048 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 032 012 AXUB | Silent myocardial ischaemia | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| | | | Coronary arterial stent insertion | | | | |

| | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------------------|----------------------|
| 201100115 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 015 012 ZULI | Lymphocytic meningitis | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201100246 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 073 011 UMES | Pyelonephritis | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201100327 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 063 021 JETU | Barre-Lieou syndrome | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201100495 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 063 021 JETU | Suicidal depression | not recovered/not resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201100496 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 180 002 IDYK | Psychomotor skills impaired | recovered/resolved with sequelae | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201100499 | Death~Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation~Other medically important condition | 180 006 FAJE | Carcinoma epidermoid | fatal | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201200063 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 083 015 ZICI | Lumbago | not recovered/not resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |
| 201200125 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 024 003 ANEJ | Renal colic | recovered/resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator-Sponsor | -Unrelated-Unrelated |

| | | | | | | | |
|-----------|--|--------------|------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|
| 201200785 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 063 012 APOF | Left inguinal hernia | not recovered/ not resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201201019 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation~~Other medically important condition | 089 007 YNIQ | Angina attack | recovered/ resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201201020 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation~~Other medically important condition | 089 007 YNIQ | In-stent arterial restenosis | recovered/ resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201201021 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 089 007 YNIQ | Thoracic pain | recovered/ resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator -Sponsor | -Unrelated -Unrelated |
| 201201089 | Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation | 032 012 AXUB | Coronary atherosclerosis | recovered/ resolved | Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant | -Investigator- Sponsor | -Unrelated- Unrelated |

2- Évènements indésirables non graves

L'analyse des évènements indésirables (EI) est faite sur les 173 patients analysables. Par ailleurs, ce bilan n'intègre pas les EIG présentés dans le tableau 4.

Le codage MedDRA a été réalisé à partir de la version 16.1.

Tableau 5 : Événements indésirables survenus au cours de l'essai.

| | Standard-dose group (n=89) | Double-dose group (n=84) | p value |
|---|-------------------------------|-----------------------------|---------|
| Patients with one or more adverse events | | | |
| All | 75 (84%) | 69 (82%) | 0.8390 |
| Grade 1 | 27 (30%) | 33 (39%) | 0.5958* |
| Grade 2 | 40 (45%) | 32 (38%) | .. |
| Grade 3 | 5 (6%) | 3 (4%) | .. |
| Grade 4 | 3 (3%) | 1 (1%) | .. |
| Systemic adverse events† | | | |
| All | 67 (75%) | 55 (65%) | 0.1834 |
| Blood pressure fluctuation | 11 (12%) | 8 (10%) | 0.6308 |
| Vitamin D deficiency | 3 (3%) | 9 (11%) | 0.0743 |
| Arthralgia | 7 (8%) | 2 (2%) | 0.1698 |
| Asthenia | 4 (4%) | 5 (6%) | 0.7413 |
| Diarrhoea | 5 (6%) | 4 (5%) | 0.9999 |
| Nasopharyngitis | 3 (3%) | 5 (6%) | 0.4868 |
| Hypertension | 5 (6%) | 0 | 0.0594 |
| Local adverse events | | | |
| All | 4 (4%) | 13 (15%) | 0.0204 |
| Pain | 3 (3%) | 6 (7%) | 0.3189 |
| Erythema | 0 | 3 (4%) | 0.1124 |
| Induration | 1 (1%) | 2 (2%) | 0.6121 |
| Oedema | 0 | 2 (2%) | 0.2343 |
| Pruritus | 0 | 2 (2%) | 0.2343 |
| Haematoma | 0 | 1 (1%) | 0.4855 |
| Inflammation | 0 | 1 (1%) | 0.4855 |
| Nodule | 0 | 1 (1%) | 0.4855 |
| Laboratory abnormalities‡ | | | |
| All | 35 (39%) | 34 (40%) | 0.9999 |
| Hypertransaminaemia | 19 (21%) | 19 (23%) | 0.8563 |
| Leukopenia | 18 (20%) | 19 (23%) | 0.7149 |
| Neutropenia | 10 (11%) | 8 (10%) | 0.8057 |
| Adverse events related to HIV infection‡ | 3 (3%) | 2 (2%) | 0.9999 |
| Serious adverse events | 6 (7%) | 3 (4%) | 0.4978 |

Data are n (%), unless otherwise indicated. *For grades 1-4. †Events occurring in more than 5% of participants. ‡Leukopenia, HIV peripheral neuropathy, Blood HIV RNA increased (n=2), and ophthalmic herpes zoster.

19.3

Dans l'essai ANRS HB04 B-BOOST, des événements indésirables ont été rapportés chez 75 (84%) des patients du groupe à dose standard et 69 (82%) des patients du groupe double dose. Dans l'ensemble, la proportion de patients qui ont eu au moins un événement n'est pas significative entre les deux groupes (p=0,839) (tableau 3). Cependant, le nombre de patients ayant présenté une réaction locale est plus élevée dans le groupe double-dose que dans le groupe à dose-standard (p=0,0204) (tableau 3). Toutes les réactions locales étaient légères à modérées. Le taux d'événements indésirables liés au VIH n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes (tableau 3).

3- Évolution des données biologiques

Entre le screening et la semaine 28, il n'a pas été observé ni de variation significative du nombre de lymphocytes CD4 (moyenne de la différence : 19,81 cellules par μL , $p = 0,0996$ dans le groupe à dose standard et , 10,53 cellules par μL , $p = 0.4756$ dans le groupe double dose) ni de variation significative

| | |
|----|---|
| | <p>dans les proportions de patients ayant une charge virale d'ARN du VIH-1 indétectable (de 63 [76%] à 64 [77%] sur 83 patients dans le groupe à dose standard, $p=0.0769$; de 57 [69%] à 61 [73%] sur 83 patients dans le groupe double-dose, $p = 0,999$).</p> <p>Chez les patients qui présentent une charge virale d'ARN du VIH-1 détectable à la semaine 0, il n'y a pas eu de variation significative de la concentration d'ARN du VIH-1 entre le screening et la semaine 28 (moyenne de la différence : de $-0,5782 \log_{10}$ copies par mL, $p = 0,0546$ dans le groupe à dose standard et, $-0,0889 \log_{10}$ copies par mL, $p = 0,766$ dans le groupe double-dose).</p> <p>À la semaine 28, chez les patients qui n'avaient pas initié de traitement par antirétroviraux (ARV) à la semaine 0, 2 (17%) sur 12 patients dans le groupe à dose standard et 4 (36%) sur 11 patients dans le groupe double-dose ont finalement débuté un traitement par ARV ($p = 0,371$). Chez les patients qui étaient déjà sous ARV à la semaine 0, une modification a été relevée dans 18 (24%) sur 76 patients dans le groupe à dose standard et 14 (19%) sur 73 patients dans le groupe double dose ($p = 0,553$). Ces analyses ont été répétées à la semaine 72 et les résultats étaient similaires (données non présentées dans ce rapport).</p> <p>- Conclusion : Le schéma de vaccination double-dose contre l'hépatite B ne permet pas d'atteindre un taux de réponse plus élevé qu'un schéma standard de vaccination à dose unique chez des patients infectés par le VIH n'ayant pas répondu à une première vaccination et à une vaccination de rappel. Cependant, la vaccination double dose a entraîné une réponse immunologique plus élevée en titre, et plus durable, par rapport à la vaccination standard. Ces résultats devraient être confirmés par d'autres études avant que ce schéma de vaccination double-dose ne puisse être utilisé en tant que schéma de vaccination classique chez les patients non-répondeurs.</p> |
| 20 | Date du rapport : 09/03/2023 |
| 21 | Numéro EudraCT : 2007-005023-15 |
| 22 | Date de transmission du rapport : 07/04/2023 Signature :  Nom / qualité : Pr Yazdan YAZDANPANA |

ANNEXE 1 : Liste des 53 centres participants

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|----------------------------|-----------------------|---------------------------|--|--|
| 015 | Avicenne* (Bobigny) | Pr A. Krivitzky | Dr Michelle Bentata | Service de Médecine Interne Hôpital Avicenne 125, rue de Stalingrad 93000 Bobigny | tél. : 01 48 95 51 44 tél. : 01 48 95 51 41 fax : 01 48 95 58 56 fax : 01 48 95 56 68 |
| 051 | Avicenne* (Bobigny) | Pr Olivier Bouchaud | Dr Sophie Abgrall | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Avicenne 125, rue de Stalingrad 93000 Bobigny | tél. : 01 48 95 54 21 fax : 01 48 95 54 28 |
| 073 | | Pr Patrick YENI | Pr Sophie Matheron | Service Maladies Infectieuses A 46, rue Henri Huchard 75877 PARIS Cedex 18 | tél: 01 40 25 78 83 fax: 01 40 25 67 75 |
| 111 | Beaujon* (Clichy) | Pr Bruno FANTIN | Dr Agnès LEFORT | Service Médecine Interne 100, bd du Général Leclerc 92110 CLICHY | tél: 01 40 87 52 27 fax: 01 40 87 10 81 |
| 182 | Cochin* (Paris) | Dr Odile Launay | Dr Odile Launay | CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur Hôpital Cochin 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75674 Paris cedex 14 | tél. : 01 58 41 28 60 fax : 01 58 41 29 10 |
| 059 | Henri Mondor* (Créteil) | Pr Alain Sobel | Pr Yves Lévy | Service d'Immunologie Clinique Hôpital Henri Mondor 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil | tél. : 01 49 81 24 55 fax : 01 49 81 24 69 |
| 036 | * (Paris) | Pr JF Bergmann | Dr Véronique Delcey | Service de Médecine Interne A 2, rue Ambroise Paré 75475 PARIS Cedex 10 | tél: 01 49 95 63 43 fax: 01 49 95 63 40 |
| 032 | Necker* (Paris) | Pr Olivier Lortholary | Pr Olivier Lortholary | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Necker-Enfants Malades 161, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 15 | tél. : 01 44 49 40 17 fax : 01 42 19 26 22 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|--------------------------------|------------------------|---------------------------|---|--|
| 045 | Jean Verdier* (Bondy) | Dr Anne Borgne | Dr Vincent Jeantils | Policlinique de Médecine / Unité des Maladies Infectieuses Hôpital Jean Verdier Avenue du 14 juillet 93143 Bondy Cedex | Tél: 01 48 02 64 18 Fax : 01 48 02 58 62 |
| 047 | Paul Brousse* (Villejuif) | Pr Daniel Vittecoq | Pr Daniel Vittecoq | Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHU de Bicêtre 78, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex | tél : 01 45 21 74 21 fax : 01 45 21 74 23 |
| 060 | Pitié-Salpêtrière* (Paris) | Pr François Bricaire | Pr Christine Katlama | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13 | tél. : 01 42 16 01 42 fax : 01 42 16 01 26 |
| 061 | Pitié-Salpêtrière* (Paris) | Pr Serge Herson | Dr Anne Simon | Service de Médecine Interne Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13 | tél. : 01 42 16 10 84 / 88 fax : 01 42 16 10 58 |
| 044 | Raymond Poincaré* (Garches) | Dr. Christian Perronne | Dr. Pierre de Truchis | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Raymond Poincaré 104, boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches | tél. : 01 47 10 77 56 fax : 01 47 10 77 67 |
| 062 | Saint Antoine* (Paris) | Pr Pierre-Marie GIRARD | Pr Pierre-Marie GIRARD | Service Maladies Infectieuses 184, rue Fbg St Antoine 75571 PARIS Cedex 12 | tél: 01 49 28 30 44 fax: 01 49 28 25 95 |
| 030 | Saint Louis* (Paris) | Pr Daniel Séréni | Dr Caroline Lascoux-Combe | Service de Médecine Interne Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 | tél. : 01 42 49 97 63 fax : 01 42 49 97 69 |
| 063 | Saint Louis* (Paris) | Pr Jean-Michel Molina | Pr Jean-Michel Molina | Service des Maladies Infectieuses, CISIH Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 | tél. : 01 42 49 90 66 fax : 01 42 49 46 84 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|-------------------------|--------------------------|--|--|--|
| 049 | Tenon* (Paris) | Pr Gilles Pialoux | Dr Laurence Slama | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Tenon 4, rue de la Chine 75970 Paris cedex 20 | tél. : 01 56 01 74 12 fax : 01 56 01 74 23 |
| 065 | Angers | Dr Eric Pichard | Dr Jean-Marie Chennebault | Service des Maladies Infectieuses Hôpital de l'Hôtel Dieu 4, rue Larrey 49933 Angers cedex 9 | tél. : 02 41 35 36 21 ou 02 41 35 36 57 fax : 02 41 73 89 07 |
| 033 | | Dr Jean-Pierre Bru | Dr Jean-Pierre Bru | Service des Maladies Infectieuses Centre Hospitalier de la Région Annécienne 1, avenue de Trésum, BP 2333 74011 Annecy cedex | tél. : 04 50 88 33 33 fax : 04 50 52 73 88 |
| 001 | Belfort | Dr Jean-Pierre Faller | Dr Jean-Pierre Faller | Service des Maladies Infectieuses Centre Hospitalier de Belfort 14, rue de Mulhouse 90016 Belfort | tél. : 03 84 57 40 65 fax : 03 84 57 46 67 |
| 025 | | Dr Jean-Marie Estavoyer | Pr Bruno Hoen | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Saint-Jacques 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex | tél. : 03 81 21 85 33 fax : 03 81 21 85 51 |
| 021 | | Pr Humbert | Dr Marie –Christine Drobacheff Thiebaut | Service de Dermatologie Hôpital Saint-Jacques 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex | Tél : 03 81 21 84 64 (HDJ) /03 81 21 80 97(consultations Fax : 03 81 21 84 67 |
| 068 | Bordeaux (Pellegrin) | Pr Jean-Marie RAGNAUD | Pr Didier NEAU | Service Maladies Infectieuses A Place A. Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex | tél: 05 56 79 55 23 fax: 05 56 79 61 73 |
| 066 | Brest | Pr Michel Garre | Dr Rozenn Le Berre | Service de Médecine Interne et Infectieuse Hôpital de la Cavale Blanche 1, boulevard Tanguy Prigent 29609 Brest cedex | tél. : 02 98 34 71 91 fax : 02 98 34 71 93 |
| 086 | Caen | Pr Renaud Verdon | Pr Renaud Verdon | Service des Maladies Infectieuses Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen cedex | tél. : 02 31 06 47 09 fax : 02 31 47 51 57 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|----------------|------------------------|-----------------------------|---|---|
| 009 | Corbeil* | Dr Alain Devidas | Dr Alain Devidas | Service d'Hématologie Hôpital Gilles de Corbeil, CH Sud-Francilien 59, boulevard Henri Dunant 91106 Corbeil Essonnes cedex | tél. : 01 60 90 31 78 fax : 01 60 90 37 18 |
| 114 | Créteil | Dr Isabelle Delacroix | Dr Isabelle Delacroix | Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Intercommunal 40, avenue de Verdun 94010 Créteil cedex | tél. : 01 45 17 55 01 fax : 01 45 17 54 76 |
| 088 | Dijon | Dr Pascal Chavanet | Pr Lionel Piroth | Service des Maladies Infectieuses Hôpital du Bocage 2, boulevard Maréchal de Lattre, BP 1542 21034 Dijon cedex | tél. : 03 80 29 33 05 fax : 03 80 29 36 38 |
| 064 | Fort de France | Dr André Cabie | Dr Sandrine Pierre-François | Service des maladies infectieuses et tropicales CHU de Fort de France Hôpital Pierre Zobda Quitman Rue Carlos Finlay BP 632 97261 Fort de France Cedex | Tél : 05 96 55 23 01 Fax : 05 96 75 21 16 |
| 089 | Grenoble | Pr Christian Brambilla | Dr Pascale Leclercq | Département de Médecine Aigüe Spécialisée Unité des Maladies Infectieuses, CISIH Hôpital Albert Michallon, BP 217 38043 Grenoble cedex | tél. : 04 76 76 52 92 fax : 04 76 76 75 64 |
| 077 | | Dr Philippe Perré | Dr Philippe Perré | Service de Médecine Interne Post-Urgence Centre Hospitalier Départemental Les Oudairies 85925 La Roche sur Yon cedex 9 | tél. : 02 51 44 63 85 fax : 02 51 44 63 86 |
| 070 | Lyon | Dr Jean-Louis Touraine | Dr J-Michel Livrozet | Service d'Immunologie Clinique Pavillon P Hôpital Edouard Herriot 5, place d'Arsonval 69437 Lyon cedex 03 | tél. : 04 72 11 02 30 fax : 04 72 11 02 71 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|-------------------------------|------------------------|---------------------------|---|--|
| 071 | Lyon | Pr Christian Trépo | Dr Patrick Mialhes | Hépatogastroentérologie Hôpital de la Croix Rousse 103, grande rue de la croix rousse 69317 Lyon cedex 04 | tél. : 04 72 41 30 92 fax : 04 26 73 27 34 |
| 072 | Marseille (Ste Marguerite) | Pr Jean-Albert Gastaut | Dr Isabelle Poizot-Martin | Service d'Hématologie - Csih Hôpital Sainte Marguerite 270, boulevard Sainte Marguerite 13274 Marseille | tél. : 04 91 74 49 66 fax : 04 91 74 49 62 |
| 196 | Marseille (Ambroise Paré) | Dr Patrick Philibert | Dr Patrick Philibert | Consultation de Médecine Interne Hôpital Ambroise Paré 1, rue d'Eylau 13292 Marseille Cedex 06 | Tél : 04 91 54 80 20 Fax : 04 91 54 75 95 |
| 075 | Montpellier | Pr Jacques Reynes | Pr Jacques Reynes | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Gui de Chauviac 80, avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier cedex 5 | tél. : 04 67 33 72 20 fax : 04 67 33 77 60 |
| 129 | Mulhouse | Dr Bernard Drenou | Dr Geneviève Beck-Wirth | Service d'Hématologie Clinique VIH Centre Hospitalier de Mulhouse 87, avenue d'Altkirch 68051 Mulhouse cedex | tél. : 03 89 64 77 56 fax : 03 89 64 77 47 |
| 092 | Nancy | Pr Thierry May | Pr Thierry May | Service des Maladies Infectieuses Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy cedex | tél. : 03 83 15 41 24 fax : 03 83 15 35 34 |
| 076 | | Pr François Raffi | Dr Eric Billaud | Service de Médecine Interne Hôpital de l'Hôtel Dieu 1, place Alexis Ricordeau 44093 Nantes cedex 01 | tél. : 02 40 08 31 10 fax : 02 40 08 33 35 |
| 078 | Nice | Pr P Dellamonica | Dr Jacques Durand | Service des Maladies Infectieuses Hôpital de l'Archet Route Saint Antoine de Ginestière 06202 Nice cedex 03 | tél. : 04 92 03 54 67 fax : 04 93 96 54 69 |
| 079 | Nice | Pr JG Fuzibet | Dr Eric Rosenthal | Service de Médecine Interne Hôpital de l'Archet Route Saint Antoine de Ginestière 06202 Nice cedex 03 | tél. : 04 92 03 58 51 tél. : 04 92 03 58 44 fax : 04 92 03 41 25 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|---------------|-----------------------|---------------------------|--|---|
| 180 | Orléans | Pr Thierry Prazuck | Dr Thierry Prazuck | Service des Maladies Infectieuses Hôpital de La Source 14, avenue de l'Hôpital 45100 Orléans | tél. : 02 38 51 43 61 fax : 02 38 51 41 53 |
| 003 | Perpignan | Dr Hugues Aumaître | Dr Hugues Aumaître | Service des Maladies Infectieuses Centre Hospitalier Maréchal Joffre 20, avenue du Languedoc, BP 4052 66046 Perpignan cedex | tél. : 04 68 61 76 46 fax : 04 68 61 64 02 |
| 005 | Reims | Pr Roland Jaussaud | Jean-Luc Berger | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig 51092 Reims cedex | tél. : 03 26 78 87 94 fax : 03 26 78 40 90 |
| 081 | Rennes | Pr Christian Michelet | Dr Cédric Arvieux | Service Maladies Infectieuses Réa Médicale Hôpital Pontchaillou 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes cedex 9 | tél. : 02 99 28 95 63 fax : 02 99 28 24 52 |
| 093 | Rouen | Pr François Caron | Dr Yasmine Debab | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Charles Nicolle 1, rue de Germont 76031 Rouen | tél. : 02 32 88 66 19 fax : 02 32 88 65 79 |
| 024 | Saint Etienne | Pr Frédéric Lucht | Pr Frédéric Lucht | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Bellevue Boulevard Pasteur 42023 Saint Etienne cedex | tél. : 04 77 42 77 22 fax : 04 77 42 78 24 |
| 083 | Strasbourg | Pr Jean-Marie Lang | Dr David Rey | Hôpital de jour du Cisih Hôpitaux universitaires 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg cedex | tél. : 03 88 11 63 33 fax : 03 88 11 64 51 |
| 057 | Suresnes | Pr Olivier Bletry | Dr David Zucman | Service de Médecine Interne Hôpital Foch 40, rue Worth, BP 36 92151 Suresnes cedex | tél. : 01 46 25 20 93 fax : 01 42 04 32 62 |
| 085 | Toulouse | Pr Bruno Marchou | Pr Lize Cuzin | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Purpan Place du Docteur Baylac 31059 Toulouse | tél. : 05 61 77 75 34 fax : 05 61 77 90 10 |

| N° | Nom usuel | Chefs de service | Investigateurs principaux | Adresse | Téléphone, fax |
|-----|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|--|--|
| 090 | Tourcoing | Pr Yazdan Yazdanpanah | Dr Faïza Ajana | Service des Maladies Infectieuses Hôpital Gustave Dron 135, rue du Président Coty 59208 Tourcoing cedex | tél. : 03 20 69 44 24 ou 03 20 69 45 90 fax : 03 20 69 45 89 |
| 160 | Vannes | Dr Yves Poinsignon | Dr Yves Poinsignon | Service de Médecine Interne Hôpital Prosper Chubert, CHBA 20, boulevard Général Guillaudot, BP 70555 56017 Vannes | tél. : 02 97 01 45 64 fax : 02 97 01 47 40 |
| 019 | Villeneuve Saint Georges | Pr Olivier Patey | Pr Olivier Patey | Service de Médecine Interne et Tropicale CHI Villeneuve Saint Georges 40, allée de la Source 94195 Villeneuve Saint Georges cedex | tél. : 01 43 86 21 62/70 fax : 01 43 86 23 00 |