

## Résumé du rapport final

RRF  
280806

1	Promoteur : ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites)	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Pandemrix® (FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v)) et FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v adjuvanté (AS 03A))	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v)	
4	Titre complet de la recherche : 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. ANRS 151 HIFLUVAC	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Pr O. Launay (coordonnateur) ; 18	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :18	
7	Publications <sup>3</sup> : Odile Launay, Corinne Desaint, Christine Durier, Pierre Loulergue, Xavier Duval, Christine Jacomet, Gilles Pialoux, Jade Ghosn, François Raffi, David Rey, Faiza Ajana, Nathalie Colin de Verdière, Jacques Reynes, Valérie Foubert, François Roman, Jeanne-Marie Devaster, Jean-François Delfraissy, and Jean-Pierre Aboulker, 7 and for the ANRS 151 HIFLUVAC Study Group and the French Clinical Vaccinology Network (Réseau National d'Investigation Clinique en Vaccinologie REIVAC). Immunogenicity and Safety of a Monovalent 2009 Influenza A/H1N1v Vaccine Adjuvanted or not with AS03A in HIV-Infected Adults: A Randomised Trial. JID 2011, 204: 124-134.	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 26/10/2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 16/12/2010	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>L'objectif principal est d'évaluer l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec (Bras A) et sans adjuvant (Bras B) chez des patients infectés par le VIH après 2 injections.</p> <p>Objectifs secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer la tolérance locale et générale d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant chez des patients infectés par le VIH</li> <li>- 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)</li> <li>- Décrire les déterminants de la réponse vaccinale contre la grippe A/H1N1v chez des patients infectés par le VIH (âge, sexe, tabagisme, traitement antirétroviral, CD4, nadir des CD4, charge virale VIH, formulation avec ou sans adjuvant, nombre d'injections)</li> <li>- 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</li> <li>- 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</li> <li>- Comparer l'effet d'un vaccin antigrippal A/H1N1v administré avec et sans adjuvant sur l'infection par le VIH (CD4, charge virale VIH)</li> <li>- Evaluer les échecs de vaccination et décrire la présentation clinique de la grippe A dans cette population le cas échéant.</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : étude de phase II multicentrique nationale en simple insu, randomisée en fonction du produit à l'étude, stratifiée en fonction de la prise d'un traitement ARV.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 300	
12.2	- nombre de personnes analysées : 306	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : patients	

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

	<p>VIH+</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agés de 18 ans et plus</li> <li>- Ayant signé leur consentement</li> <li>- Bénéficiant d'une couverture sociale</li> <li>- Présentant une infection par le VIH-1 documentée (sérologie VIH-1 positive ou charge virale VIH-1 positive)</li> <li>- Patients traités par HAART depuis au moins 6 mois et charge virale &lt;50 copies/mL lors des 2 prélèvements précédents</li> <li>- Patients non traités depuis au moins 6 mois et sans indication prévisible de traitement antirétroviral dans les 3 mois à venir</li> <li>- 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</li> <li>- Pour les femmes en âge d'avoir des enfants, contraception jugée efficace par l'investigateur et test de grossesse négatif avant chaque vaccination.</li> </ul> <p>Critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grossesse</li> <li>- Chimiothérapie, immunothérapie (IL2, IL7, IgIV), corticothérapie en cours ou reçu dans les 3 mois précédant l'inclusion</li> <li>- Thrombopénie &lt; 20 000 /mm<sup>3</sup></li> <li>- 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</li> <li>- Infection opportuniste évolutive (traitée depuis moins d'un mois)</li> <li>- Co-infection par le virus de l'hépatite C et traitement par l'IFN alpha</li> <li>- Grippe (documentée cliniquement ou virologiquement) dans les 6 derniers mois</li> <li>- Antécédent de maladie auto-immune documentée (lupus, maladie inflammatoire chronique...)</li> <li>- Cirrhose Child C</li> <li>- Transplantation d'organe</li> <li>- Intolérance à l'un des composants du vaccin</li> <li>- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'inclusion ou prévue jusqu'au mois suivant la dernière injection vaccinale.</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v adjuvanté (AS 03A); 3,8µg; IM; lot N° DFLSA 013A et pour l'adjuvant lot N° AA03A209C Pandemrix® (FLU D-PAN H1N1 (A/ California/7/2009 (H1N1)v)) ; 15µg; IM;lot N° DFLSA 012A
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : une injection à J0 et une injection à J21
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Taux de séroprotection (défini par le pourcentage de patients ayant un titre sérique
17.2	d'anticorps anti-hémagglutinine ≥ 1/40e), taux de séroconversion (défini par le pourcentage de patients
17.3	ayant un titre d'anticorps <1/10e avant vaccination et ≥ 1/40e après vaccination ou ayant un titre ≥ 1/10e 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 chaque vaccination anti-grippale dans chacun des bras.
	- de sécurité : 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
	- autre(s) :
18	Analyses statistiques : L'objectif principal est de comparer globalement, l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant au vaccin sans adjuvant pour la population des patients séropositifs pour le VIH. 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). En supposant que le taux de réponse attendu dans cette population est de 80% au minimum, on pourra mettre en évidence un écart entre les taux de réponse de 15% entre le bras avec adjuvant et le bras sans adjuvant dans un test de supériorité avec une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 0.05. Dans le groupe des patients traités, l'effectif de 100 patients par bras permet de mettre en évidence un écart de 20% dans les pourcentages de réponses selon que le vaccin est adjuvanté ou non.

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

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

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	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).
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	Trois semaines après l'administration de deux doses de vaccin A/H1N1v2009 avec et sans adjuvant, respectivement 98,6% et 92,1% des patients présentaient un titre en anticorps anti-hémagglutination > 1/40 <sup>e</sup> (p=0,018) et des taux de séroconversion de 96,5% et 87,1% (J42).
19.3	L'analyse de la réponse à moyen et long terme a montré que le taux de séroprotection était à M6 de 83,7% et de 59,4% respectivement chez les patients ayant reçu le vaccin adjuvanté et non adjuvanté et à un an de 70,4% et 49,3%. Entre J42 et J365, les moyennes géométriques des titres en anticorps évoluent de 381,9 (329,0-443,3) à 61,9 (51,2-74,9) pour les patients ayant reçu le vaccin adjuvanté et de 171,1 (141,9-206,3) à 37,5 (29,2-48,1) pour les patients ayant reçu le vaccin non adjuvanté.
	En analyse multivariée, seul le vaccin adjuvanté est associé à la séroprotection à court terme et à long terme les facteurs associés sont le vaccin adjuvanté, le traitement antirétroviral et une absence de consommation de tabac.
	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Le vaccin A/H1N1v 2009, avec et sans adjuvant AS03, présente un profil de tolérance acceptable chez les patients infectés par le VIH. Les réactions sollicitées locales et générales ont été plus fréquentes chez les patients ayant reçu le vaccin adjuvanté. Dans ce groupe, 71% des patients ont présenté 246 réactions locales (versus 21,2%; 32 pour le groupe "non adjuvanté") et 47,7% ont eu 183 réactions générales (versus 25,2%; 38). Ces événements indésirables étaient principalement d'intensité légère à modérée et leur fréquence diminuait entre la première et la deuxième injection, notamment la fièvre, les maux de tête, l'asthénie. Aucun impact de la vaccination n'a été mis en évidence sur le taux de CD4 et la charge virale.
	- Conclusion : Sur la base des exigences immunologiques reconnues, nos résultats suggèrent que l'administration de deux doses de vaccin adjuvanté avec l'AS03 ou de vaccin non adjuvanté chez les patients infectés par le VIH, traités ou non par ARV, induit une immunisation suffisante avec toutefois une réponse immune plus élevée dans le groupe ayant reçu le vaccin adjuvanté. Cette réponse, bien que moindre, se maintient un an après la première administration vaccinale dans les deux groupes, mais seul le vaccin adjuvanté permet de remplir les critères CHMP à long terme. Les vaccins ont une tolérance acceptable chez ces patients sans différence en termes d'impact sur les CD4 et la charge virale.
20	Date du rapport : 13/12/2011
21	Numéro EudraCT : : 2009-016226-13
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité : Pr. J-F. DELFRAISSY / Directeur de l'ANRS

