

Rapport sur l'Essai TransFluVac

Investigateur Principal :

Pr B. Barrou

Unité de Transplantation Rénale - Hôpital Pitié Salpêtrière

Co-Investigateurs :

Prs Morelon, Pouteil-Noble - Services de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Université de Lyon

Pr B. Autran - Immunologie

en partenariat avec Sanofi-Pasteur

Etude : Essai Clinique évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'une vaccination anti-grippale (anti-H1N1v 2009) chez les transplantés rénaux par 2 injections à 3 semaines d'intervalle, effectuée de Novembre 2009 à Janvier 2010.

Statut de l'étude : Essai clinique terminé ; évaluations immunologiques : Sérologie anti-H1N1 terminée, sérologie anti-HLA et immunité cellulaire en cours.

Résumé de l'étude :

Background: New immunization strategies are needed in renal transplant patients who mount a poor immune response after a unique dose of influenza vaccine. The goal of this study was to assess the efficacy and safety of two injections of the non-adjuvanted monovalent A H1N1v 2009 vaccine in a renal transplant population.

Patients and Methods: 121 renal transplant recipients (median age, 51 years; median delay from transplant, 3.4 years) under maintenance therapy with triple immunosuppressive regimen were immunized against influenza H1N1v in a prospective single-arm study. Patients received 2 injections at day 0 and day 21 of an inactivated, non-adjuvanted H1N1v vaccine containing hemagglutinin 15 µg/mL. The primary endpoint was the assessment of the humoral immunity by hemagglutination-inhibition (HI) assay on days 21, 42 and 182.

Results: The seroprotection rate (antibody titer $\geq 1/40$) was 19% (95% CI: 13–28) at day 0 (n=119), 53 % (95% CI, 43–62) at day 21 (n=118), 60% (95% CI: 51–69) at day 42 (n=116) (p=0.013; day 42 vs. day 21) and 56% (95% CI, 46–65) at day 182 (n=113). The seroconversion rate was 24% (95% CI: 16–32) after the first injection and 32% (95% CI: 24–42) after the second injection. The geometric mean fold rise was 3.7 (95% CI: 2.8–4.9) after the first injection and 4.6 (95% CI: 3.5–6.0) after the second injection. Creatinine clearance remained unchanged throughout the study. No rejection episodes related to vaccination were observed.

Conclusions: The humoral response to the non-adjuvanted H1N1v vaccine remained low, as compared to the general population or to other immunosuppressed patients immunized with the same vaccine. The immunogenicity increased after the second injection reaching levels usually observed in the non immunosuppressed elderly population. These results confirm that immunizing transplant patients against influenza remains a challenge and requires new strategies to be explored (dose increase, additional injections, intradermal route).

Communications/Diffusions

- au Colloque H1N1 organisée par l'IMMI aux Pensières (Annecy) les 18 et 19 juin 2010
- au congrès de la Société de Néphrologie en comm.orale, Bruges fin 2009 (abstract joint)
- au congrès Options for the control of Influenza, Hong Kong septembre 2010 (accepté en poster)
- à la réunion Vaccinology2010, poster et communication orale
- au congrès annuel de la SFT à Genève décembre 2010 (poster)
- accepté au congrès américain de transplantation (Philadelphie, mai 2011).
- Sera soumis au congrès européen de transplantation.

Publications

Le papier a été soumis au NEJM, puis BJM. rejeté dans les 2 cas. Il sera resoumis à AJT.

Pr Benoit BARROU
Service d'Urologie
GH Pitié Salpêtrière
83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS
Tél. : 01 42 17 71 14 / 15 - Fax : 01 42 17 71 93

20.06.2011

investigateur principal

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	<p>Promoteur : Inserm - Département de la Recherche Clinique et Thérapeutique (DRCT) 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 Chef de Projet : Sébastien BOY</p>
2	<p>Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Vaccin grippal pandémique H1N1 : Vaccin H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v) non adjuvanté</p>
3	<p>Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : dose Inactivated split influenza virus : A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)</p>
4	<p>Titre complet de la recherche : Essai TRANSFLUVAC Etude de phase II évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'un vaccin inactivé non adjuvanté contre la grippe A(H1N1) après transplantation rénale</p>
5	<p>Investigateur(s)¹ :</p> <p>Investigateur coordonnateur : Professeur Benoît BARROU Service d'urologie – Unité de transplantation Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 Tél. : 01 42 17 71 14 - Fax : 01 42 17 71 93 - Courriel : benoit.barrou@psl.aphp.fr</p> <p>Co-investigateur coordonnateur : Professeur Emmanuel MORELON Service de néphrologie, transplantation et immunologie clinique Hôpital Edouard Herriot - 5, place d'Arsonval- 69437 LYON Cedex 03 Tél. : 04 72 11 01 50 - Fax : 04 72 11 02 71 - Courriel : emmanuel.morelon@chu-lyon.fr</p> <p>Co-Investigateur : Professeur Claire POUTEIL NOBLE Service de néphrologie - transplantation Centre Hospitalier Lyon Sud - 69495 Pierre-Bénite Cedex Tél. : 04 72 67 87 07 - Fax : 04 72 67 87 10 - Courriel : claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr</p>
6	<p>Lieux de recherche et centres²:</p> <p>Centre N° 400 Chef de Service : Pr. Mark-Olivier BITKER Investigateur Principal : Pr. Benoît BARROU Service d'urologie et de transplantation rénale Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière 47-83, boulevard de l'hôpital 75651 PARIS Cedex 13 PARIS 13ème</p> <p>Centre N°401 Chef de Service : Pr. Jean-Louis TOURAINE Investigateur Principal : Pr. Emmanuel MORELON Service de néphrologie, transplantation et immunologie clinique Hôpital Edouard Herriot 5, place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03</p>

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).

BB

	<p>LYON</p> <p>Centre N° 402 Chef de Service : Pr. Claire POUTEIL NOBLE Investigateur Principal : Pr. Claire POUTEIL NOBLE Service de néphrologie, transplantation Centre Hospitalier LYON Sud - 69495 Pierre-Bénite Cedex LYON</p>	
7	<p>Publications³ : Article :</p> <p>Thibault F, Pouteil Noble C, Meiffredy V, Daoud S, Remi Cahen R, Charreau I, Bottiglioli D, Dollinger C, Lecorre N, Aboulker JP, Autran B, Morelon E, Barrou B. Effect of two Injections of Non-Adjuvanted Influenza A H1N1v 2009 Vaccine in Renal Transplant Recipients: INSERM CO9-32 TRANSFLUVAC Trial. Soumis à American Journal of Transplantation le 22/05/2011</p>	
8	<p>Durée de la recherche :</p> <p>8.1 - date de la première inclusion : 09-11-2009 8.2 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 21-06-2010</p>	<p>9. Phase d'expérimentation clinique : Phase II</p>
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal L'objectif principal est d'évaluer l'immunogénicité humorale de la vaccination contre la grippe A/H1N1v chez des transplantés rénaux après la 1ère et après la 2nde vaccination.</p> <p>Objectifs secondaires Evaluation immunologique : Evaluer la réponse immunitaire cellulaire à la vaccination contre la grippe A/H1N1v.</p> <p>Evaluation de la tolérance à la vaccination : Evaluer la tolérance locale et générale de la vaccination contre la grippe A/H1N1v chez des transplantés rénaux à J21, J42 et J182. Evaluer les échecs de vaccination et décrire la présentation clinique de la grippe A/H1N1v dans cette population le cas échéant.</p>	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴ :</p> <p>Essai de phase II, ouvert, non randomisé, multicentrique national. Au total 120 transplantés rénaux seront inclus dans cet essai. Trois centres participants : Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris), Hôpital Edouard Herriot (Lyon), Centre hospitalier Lyon Sud.</p>	
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p> <p>12.1 - nombre de personnes prévues : 120 patients 12.2 - nombre de personnes analysées : - 119 patients inclus dans l'analyse des données sérologiques à J0 - 118 patients inclus dans l'analyse des données sérologiques à J21 - 116 patients inclus dans l'analyse des données sérologiques à J42 - 113 patients analysés à J182.</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"> - Agé de plus de 18 ans et de moins de 65 ans - Ayant signé le formulaire de recueil de consentement - Affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale - Transplantation rénale isolée depuis au moins 6 mois avec une fonction rénale minimale définie par une clairance de la créatinine > 20 ml/mn - Fonction rénale stable définie par une variation de la créatinine < 20% par rapport à la moyenne des 3 derniers mois. 	

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.

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.

BB

	<p>- Sous triple immunosuppression comprenant des stéroïdes, associés à des inhibiteurs de la Calcineurine (Tacrolimus ou Cyclosporine) et à des inhibiteurs de l'IMPDH (Mycophénolate mofétile : Cellcept® ou autre)</p> <p>- Se soumettant au suivi</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer :</p> <p>- βHCG urinaire négatif</p> <p>- Contraception efficace pendant les 3 premiers mois de l'essai</p> <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale insuffisante définie par une clairance de la créatinine < 20 ml/mn - Fonction rénale instable définie par une variation de la créatinine de plus de 20% par rapport à la moyenne des 3 derniers mois. - Episode de rejet cellulaire ou humoral au cours des 3 mois précédant l'inclusion - Infection connue par le VIH - Infection connue par le VHB et en cours de traitement - Hépatite C chronique active en cours de traitement - Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'inclusion ou prévue dans le mois suivant la seconde injection vaccinale - Allergie connue aux protéines d'oeuf ou à l'un des composants du vaccin - Réaction sévère après administration antérieure d'un vaccin grippal quel qu'il soit - Sclérose en plaque - Antécédent de syndrome de Guillain-Barré - Episode fébrile aigu à l'inclusion - Grippe A(H1N1)v documentée virologiquement dans les 6 derniers mois - Contact avec un cas documenté de grippe H1N1v dans la semaine précédant la vaccination - Traitement d'une affection maligne par chimiothérapie ou radiothérapie durant les 6 mois précédant l'inclusion - Transfusion sanguine réalisée dans les 3 mois précédant l'inclusion - Grossesse en cours ou prévue dans les 3 mois post vaccination - Indisponibilité pour le suivi
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Produit à l'essai : Vaccin H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v) non adjuvanté</p> <p>Voie d'administration Voie sous-cutanée profonde ou voie intramusculaire dans le muscle deltoïde</p> <p>Dose administrée 15μg HA</p> <p>Numéro de lot S4302</p>
15	<p>Durée du traitement⁶ :</p> <p>2 injections de vaccin H1N1 à 3 semaines d'intervalle (J0 et J21) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une 1ère administration par voie sous-cutanée (SC) profonde ou intramusculaire (IM) du vaccin anti-H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v non adjuvanté) à J0 - suivie d'une 2nde administration par voie SC profonde ou IM du vaccin anti-H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v non adjuvanté) à J21.
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>
17.1	<p>- d'efficacité :</p>
17.2	<p>Critère principal d'évaluation de l'efficacité</p>
17.3	<p>- Le critère principal de jugement était l'évaluation de l'immunogénicité humorale 21 jours après chacune des 2 injections du vaccin reposant sur les 3 critères d'évaluation suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 < 1/10e avant vaccination et \geq 1/40e après vaccination ou ayant un titre \geq 1/10e avant vaccination et au moins 4 fois supérieur après vaccination. • Facteur de séroconversion, défini par la moyenne géométrique du rapport post/pré vaccin de l'inverse du titre sérique obtenu 3 semaines après la 1ère et la 2ème vaccination anti-grippale. <p>Ces critères sont conformes aux critères d'immunogénicité définis par le CHMP de l'EMEA, par la FDA et appliqués à l'évaluation des vaccins pandémiques</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.

BB

	<p>- de sécurité :</p> <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion à J182. • Pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps anti-hémagglutinine anti-H1N1v > 1/40e à J182 (mémoire immunitaire). • Tolérance locale et générale immédiate : nombre et intensité des événements indésirables cliniques et biologiques : • Tolérance locale et générale différée : nombre et intensité des événements indésirables cliniques et biologiques : • Nombre de cas de grippe A/H1N1v virologiquement confirmés et description des cas : • Présence ou non d'événement indésirable grave, notamment : visite aux urgences et hospitalisation. • Etude des facteurs associés à la réponse vaccinale anti-grippale en terme de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion (âge, tabagisme, vaccination anti-grippale saisonnière préalable, ancienneté de la transplantation rénale, pathologies à risque). • Evaluation de la réponse immunitaire cellulaire anti-H1N1 à l'inclusion, après 1 et 2 injections (ELISPOT-IFNγ et Cytokines intra-cytoplasmiques). • Tolérance du greffon évaluée sur les critères de surveillance habituels des transplants entre J0 et J182 et sur les anticorps anti-HLA mesurés à J0, J21, J42 et J182. <p>- autre(s) :</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Les taux de séroprotection (SP) et taux de séroconversion (SC) sont présentés en pourcentage et intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Les titres d'anticorps sont présentés en moyenne géométrique assorties d'intervalles de confiance à 95% (par transformation logarithmique des données, calcul de la moyenne arithmétique et de son intervalle de confiance à 95% et transformation antilog de cette moyenne et des bornes de l'intervalle de confiance).</p> <p>Les facteurs de séroconversion (rapport post/prévaccination de l'inverse du titre d'anticorps) sont présentés en moyenne géométriques assorties d'intervalles de confiance à 95%.</p> <p>Les différents critères sont présentés à l'inclusion (J0), 21 jours après chacune des injections vaccinales (J21 et J42) et 6 mois après l'inclusion (J182).</p> <p>Les variations en titres d'anticorps par rapport à J0 ont été présentées en médianes et écart inter-quartile en raison de variations potentielles égales à zéro.</p> <p>Les résultats obtenus dans l'étude ont été comparés aux normes recommandées par le CHMP de l'EMA.</p> <p>Selon l'European Union Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), les critères de réponse anticorps anti-hémagglutinine anti-H1N1v sont :</p> <p>pour les adultes de 18-60 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pourcentage de séroprotection > 70% • et pourcentage de séroconversion > 40% • et facteur de séroconversion > 2.5 <p>pour les adultes de plus de 60 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pourcentage de séroprotection > 60% • et pourcentage de séroconversion > 30% • et facteur de séroconversion > 2.0 <p>Des analyses exploratoires portant sur les facteurs pouvant affecter la séroprotection (à J21 et J42) : sexe, âge, co-infection par les virus des hépatites, vaccination anti-grippale saisonnière préalable, ancienneté de la transplantation rénale, antécédents de néphropathie diabétique ont été réalisées à l'aide de modèles de régressions logistiques univariées et multivariées</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>19.2 Le taux de séroprotection a été de 19 % (IC 95% : 13%-28%) à J0 (n=119), 53 % (IC 95% : 43%-62%) à J21 (n=118) et 60 % (IC 95% : 51%-69%) à J42 (n=116). Ce taux a significativement augmenté après la seconde injection (test de Mac Nemar, p=0,013). Le taux de séroprotection à J182 (n=113) est de 56% (46%-65%).</p> <p>19.3 Le taux de séroconversion a été de 24% (IC 95% : 16%-32%) après la première injection et de 32 % (IC 95% : 24%-42%) après la seconde.</p> <p>Le facteur de séroconversion a été de 3,7 (IC 95% : 2,8-4,9) après la première injection et de 4,6 (IC 95% : 3,5-6,0) après la seconde.</p>

BB

Ces chiffres peuvent paraître faibles par rapport à ceux obtenus sur la population générale et d'autres populations spécifiques (femmes enceintes et patients VIH+) mais restent néanmoins assez conséquents chez ces patients fortement immunodéprimés et si l'on prend en compte les critères d'efficacité retenus par l'EMA pour l'adulte de 18 à 60 ans. Ces résultats sont notamment très concluants si on prend en compte les critères d'efficacité retenus par l'EMA pour les personnes âgées de plus de > 60 ans : SC = 60% et SP = 30%.

Les moyennes géométriques des titres d'anticorps présentés et intervalles de confiances à 95% sont respectivement :

- à J0 : 12.7 (10.0-16.0)
- à J21 : 47.6 (34.3 - 65.9)
- à J42 : 59.0 (43.5 - 79.9)
- à J182 : 52.2 (38.3 - 71.2)

Trois épisodes grippaux sont survenus, l'un à J3 (confirmé virologiquement) et 2 à J23 et J27 non confirmés.

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

Sur les 121 patients, 20% ont présenté au moins une réaction locale, 23 % au moins une réaction générale et 35 % au moins une réaction locale ou générale. La plupart de ces réactions (95 %) ont été légères à modérées.

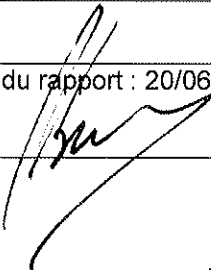
La fonction des greffons est restée inchangée tout au long de l'étude et aucun épisode de rejet lié à la vaccination n'a été rapporté.

- Conclusion :

Le taux de SP spontanée à J0 a été de 20%, supérieur au taux prédit au début de l'épidémie. Les taux de SP et SC après vaccination sont particulièrement bas dans cette population et très inférieurs à ceux obtenus dans d'autres populations vaccinées au cours de protocoles similaires (patients VIH, femmes enceintes). L'augmentation du pourcentage de patients séroprotégés entre J21 et J42, quoique significative ($p < 0,013$), reste modeste et laisse 40% (IC95% : 31%-49%) de cette population en dessous des seuils de protection à J42.

La population de transplantés rénaux est particulièrement difficile à immuniser contre l'influenza H1N1, malgré une immunité préalable significative, ce qui conduit à envisager de nouvelles stratégies pour élargir la couverture vaccinale.

20	Date du rapport : 14/06/2011
21	Numéro EudraCT : 2009-016659-23
22	Date de transmission du rapport : 20/06/2011 Signature : Nom / qualité :


Pr. Benoit BARROU
Service d'Urologie
GH Pitié Salpêtrière
83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS
Tél. : 01 42 17 71 14 / 15 - Fax : 01 42 17 71 93

investigateur principal