

ANRS 0407s – LKV.Cov40

(Informations destinées aux chercheurs)

Étude multicentrique de phase 1/2, randomisée, visant à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin protéique CD40.RBDv bivalent contre la COVID-19 administré avec ou sans adjuvant, en injection de rappel chez des volontaires

Rubriques	Contenu
<i>En bref</i>	<p>Investigateur / Porteur principal : Pr Yves LEVY</p> <p>Structure/équipes :</p> <p>Institut de Recherche Vaccinale (VRI)</p> <p>ICTA, CRO internationale</p> <p>Bordeaux vaccine analytics-Adera/Université de Bordeaux</p> <p>LinKinVax</p>
	Dates de démarrage/Date de Fin d'étude (prévisionnel ou non) : 29 Avril 2024/ 6 mois après la Date de dernière visite du dernier volontaire
	Nombre de participant : 240 volontaires sains
	Statut : En cours de recrutement
	Pathologie : COVID-19
	Promotion : Inserm-ANRS MIE
	Financé dans le cadre de : <i>NA</i>
<i>Le projet (250 mots max)</i>	<p>Etude clinique de phase 1/2a dont l'objectif principal est d'évaluer la réponse immunitaire humorale au nouveau candidat vaccin CD40.RBDv, un anticorps monoclonal anti-CD40 IgG4 fusionné au RBD (<i>receptor binding domain</i>) de la souche originale du SRAS-CoV-2 Wuhan et à une séquence RBDv abritant des mutations communes à plusieurs coronavirus. Elle est lancée par la <i>start-up</i> française LinKinVax à partir de la plateforme vaccinale développée depuis plus d'une douzaine d'années par l'Institut de Recherche du Vaccin (VRI) et soutenue par l'ANRS MIE.</p> <p>Ainsi, l'évaluation d'un vaccin de rappel capable d'améliorer l'ampleur et la durabilité des réponses anti-SARS-CoV-2 est important. Le vaccin étudié est un vaccin protéique sous-unitaire contenant à la fois la séquence SARS-CoV-2 ancestrale de RBD et la même partie de RBD hébergeant plusieurs mutations partagées par plusieurs variant, dont Omicron.</p>
<i>Dernières actualités (le cas échéant)</i>	Première inclusion le 27 Mai 2024.
<i>Type d'étude</i>	Essai multicentrique de phase 1/2a, randomisé, en ouvert, comprenant quatre cohortes vaccinales de deux bras en deux parties
<i>Objectifs principaux</i>	<p>Objectif principal : Évaluer la tolérance et la réactogénicité des stratégies vaccinales pendant les 3 premiers mois suivants chaque dose. Co-objectif principal : Déterminer la réponse immunitaire humorale (anticorps neutralisants) induite par les stratégies vaccinales</p>
<i>Objectifs secondaires</i>	Objectifs secondaires : Evaluation et analyse de la tolérance et de la réponse immunitaire jusqu'à la fin de l'essai.

Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

Principaux critères d'inclusion

1. Âge ≥ 18 ans et < 85 ans
 2. Accord et disponibilité pour être suivi et se conformer aux procédures de l'étude prévues, les visites et les appels pendant toute la durée de l'étude dans l'un des centres investigateurs dédiés.
 3. Consentement éclairé, écrit et signé avant la réalisation de toute procédure de sélection liée à l'étude
 4. Affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
 5. Accord pour être inscrit au fichier informatisé du ministère de la Santé français (pour la France uniquement)
 6. En bonne santé ou dont l'état de santé est stable, selon le jugement clinique de l'investigateur, tel qu'établi par les antécédents médicaux, les signes vitaux, l'examen clinique et les évaluations biologiques, ayant ou non des antécédents d'infection COVID antérieure (prouvée par PCR ou test antigénique) au moins 6 mois avant la visite de sélection.
 7. Ayant reçu une primo-vaccination et ≥ 1 rappel(s) de vaccin à ARNm contre la COVID-19 avec le dernier rappel au moins 6 mois avant first injection
 8. Patients présentant des paramètres biochimiques stables :
 - ALAT, ASAT et phosphatase alcaline $< 1,25 \times$ limite supérieure de la normale (LSN)
 - Créatinine :
 - Pour les participants < 65 ans, Créatinine $< 1.1 \times$ LSN du laboratoire
 - Pour les participants ≥ 65 ans, Créatinine $< 1.4 \times$ LSN du laboratoire
 9. Paramètres d'hématologie :
 - Hémoglobine $\geq 11,0$ g/dl pour les femmes et $\geq 13,0$ g/dl pour les hommes
 - Plaquettes de 125 000 à 550 000/mm³
 - Leucocytes = 3 300 à 12 000 cellules/mm³
 - Lymphocytes ≥ 800 cellules/mm³
 10. Bilan virologique :
 - Sérologie négative pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs)
 - Sérologie négative pour le virus de l'hépatite C (anti-VHC) ou PCR négative si positivité de l'anti-VHC
 - Sérologie négative pour le test de dépistage des antigènes/anticorps du VIH ou diagnostic de séropositivité VIH, utilisant une trithérapie antivirale et présentant une charge virale indétectable (derniers résultats datant de moins de 1 mois)
 11. Bilan urinaire normal :
-

- Absence de glucose urinaire, et
- Absence de protéines urinaires ou à l'état de trace, et
- Absence d'hémoglobine urinaire ou à l'état de trace (si une trace d'hémoglobine est présente sur la bandelette, analyse d'urine au microscope avec un taux d'hématies dans la norme.

12. Les volontaires doivent répondre aux critères d'éligibilité de l'indication autorisée du RCP du vaccin (Comirnaty® Original/Omicron BA.4-5)

13. Pour les femmes en âge de procréer : test de grossesse sérique négatif (β HCG) lors de la visite d'inclusion et négatif pour le test de grossesse urinaire effectué le jour de la vaccination ET utilisation d'une méthode de contraception efficace au moins 4 semaines avant la vaccination et jusqu'à au moins 12 semaines après la dernière vaccination.

Pour les participants de sexe masculin, utilisation d'une méthode de contraception efficace avec leur partenaire du premier jour d'administration du vaccin et jusqu'à au moins 12 semaines après la dernière administration vaccination, cette mesure s'appliquant également au don de sperme.

14. Accord pour réaliser et recevoir le résultat d'un test de dépistage du SARS-CoV-2 conformément au protocole de l'étude .

*Principaux
critères de non
inclusion
Spécifiques à
la Recherche*

1. Infection fébrile aiguë (température corporelle $\geq 38,0$ °C) dans les 72 heures précédentes et/ou présentant des symptômes évoquant une infection COVID-19 ou à SARS-CoV-2 dans les 28 jours précédents ou ayant été en contact avec une personne infectée au cours des 14 jours précédant la visite d'inclusion.
2. Médicaments immunosuppresseurs reçus au cours des 3 mois précédant la première administration du vaccin ou dans les 6 mois pour les chimiothérapies. (Non exclus : [1] corticoïdes en spray nasal ; [2] corticoïdes topiques pour une dermatite légère non compliquée ; ou [3] un cycle unique de corticoïdes oraux/parentéraux à des doses < 2 mg/kg/jour et une durée de traitement < 11 jours et terminé avec une fin au moins 30 jours avant l'inclusion
3. Immunoglobulines et ou Anticorps monoclonaux reçues dans les 90 jours précédant la première administration du vaccin ou administration prévue avant la fin de l'étude.
4. Produits sanguins, incluant plasma de convalescents, reçus dans les 120 jours précédant la première administration du ME et l'administration prévue avant la fin de l'étude.
5. Toute condition médicale qui pourrait altérer la réponse immunitaire.

Affection médicale cliniquement significative, résultats d'examen clinique anormaux, résultats d'analyses biologiques anormaux cliniquement significatifs ou antécédents médicaux ayant des conséquences cliniquement significatives sur l'état de santé actuel. Une condition ou un processus cliniquement significatif comprend notamment :

- un processus qui affecterait la réponse immunitaire ;
- un processus qui nécessiterait un traitement affectant la réponse immunitaire ;
- toute contre-indication aux injections ou aux prises de sang répétées ;
- une affection nécessitant une intervention médicale ou une surveillance active pour éviter un grave danger pour la santé ou le bien-être du participant pendant la période de l'étude ;
- une affection ou un processus dont les signes ou les symptômes pourraient être confondus avec des réactions au vaccin ;
- toute affection mentionnée spécifiquement parmi les critères de non inclusion ci-dessous.

6. DELETED

7. Intention de participer à une autre recherche portant sur un produit expérimental d'entre 4 semaines précédant la visite d'inclusion et jusqu'à la fin de l'étude.
8. Grossesse ou allaitement en cours, ou test de grossesse positif lors de la visite d'inclusion.
9. Antécédents d'événements indésirables graves après l'administration d'un vaccin, dont une réaction anaphylactique et des symptômes associés, une éruption cutanée, des difficultés respiratoires, un œdème de Quincke et/ou douleurs abdominales, ou des antécédents de réaction allergique pouvant être déclenchée par un élément du vaccin contre le SARS-CoV-2 au moment de la première injection du vaccin (ne sera pas exclu un volontaire qui a présenté une réaction indésirable non anaphylactique au vaccin contre la coqueluche dans l'enfance).
10. Tout trouble hémorragique considéré comme une contre-indication à une injection intramusculaire, à une phlébotomie antérieure ou à l'administration d'anticoagulants.
11. Sujet sous protection juridique (tutelle, curatelle, par exemple)
12. Affection qui nécessite une intervention médicale active ou une surveillance pour éviter un danger grave pour l'asthme en dehors d'un asthme léger et bien contrôlé. (Symptômes de gravité de l'asthme, définis dans le dernier rapport du panel d'experts du Programme national d'éducation et de prévention de l'asthme [National Asthma Education and Prevention Program, NAEPP]).

Exclusion d'un volontaire qui :

- Utilise un inhalateur de secours à courte durée d'action (généralement un bêta 2 agoniste) tous les jours ; ou
- Utilise des corticostéroïdes inhalés à dose modérée/élevée ; ou
- Au cours de la dernière année a présenté l'un des critères suivants : (i) plus d'une exacerbation des symptômes traités par corticostéroïdes oraux/parentéraux ou (ii) nécessité de soins d'urgence, d'une hospitalisation ou d'une intubation pour l'asthme.

13. Hypertension :

- Si un diagnostic d'hypertension a été posé, une tension artérielle mal contrôlée (une tension artérielle contrôlée est définie comme suit ≤ 140 mm Hg systolique et ≤ 90 mm Hg diastolique, avec ou sans médicament, avec uniquement des cas isolés et brefs de chiffres supérieures, qui doivent rester ≤ 150 mm Hg systolique et ≤ 100 mmHg de diastolique) doit être exclue. Pour ces volontaires, la tension artérielle doit être ≤ 140 mm Hg de systolique et ≤ 90 mm Hg de diastolique à l'inclusion.
- Si un diagnostic d'hypertension n'a PAS été posé pour une personne, une tension artérielle systolique ≥ 150 mm Hg lors de l'inclusion ou une tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg lors de l'inclusion (la mesure doit être effectuée sur une personne allongée pendant au moins 5 minutes et répétée à la fin de la consultation, le cas échéant) doit être exclue. La tension doit être confirmée en dehors du centre clinique pour écarter une hypertension.

14. $IMC \geq 40$ kg/m² ; ≤ 18 kg/m² ; ou $IMC \geq 35$ kg/m² avec au moins 2 des paramètres suivants : âge > 45 ans, fumeur actuel, hyperlipidémie connue, tension artérielle définie comme étant constamment ≥ 140 mm Hg de tension systolique et ≥ 90 mm Hg de tension diastolique.

15. Tumeur maligne (non exclu : volontaire ayant présenté une tumeur maligne excisée chirurgicalement et qui, de l'avis de l'investigateur, a une probabilité certaine de guérison durable ou qui est peu susceptible de présenter une récurrence de la tumeur maligne pendant la période de l'étude)

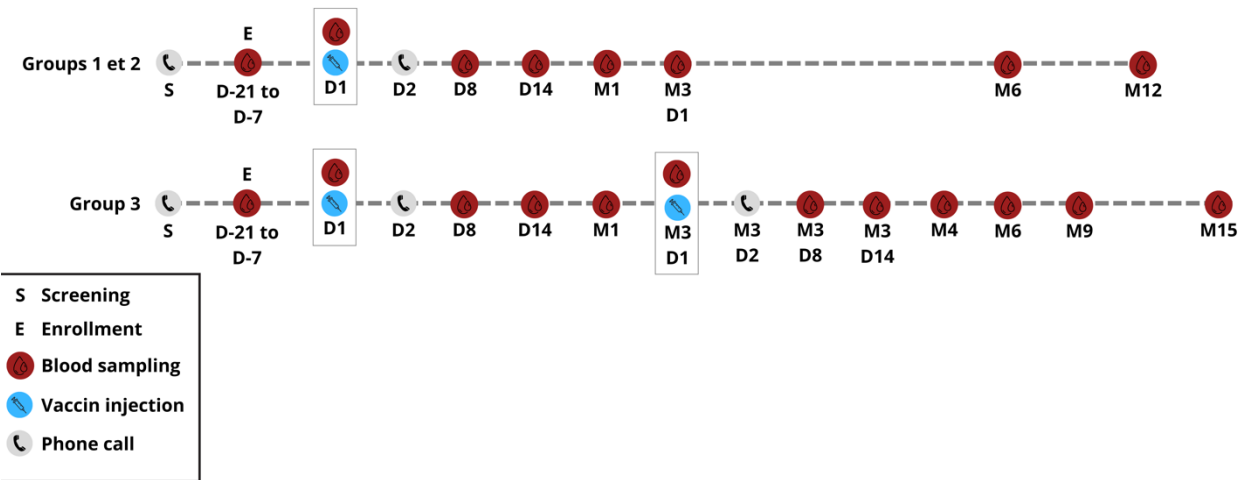
16. Asplénie : toute affection entraînant l'absence d'une rate fonctionnelle.

17. Antécédents de troubles convulsifs au cours des 3 dernières années. Les volontaires ayant reçu des

	<p>médicaments pour prévenir ou traiter la ou des crises convulsives à tout moment au cours des 3 dernières années seront exclues.</p> <p>18. Antécédents d'angio-œdème héréditaire, acquis ou d'angio-œdème idiopathique.</p> <p>19. Antécédents de myocardite, péricardite, cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque congestive avec séquelles permanentes, d'arythmie cliniquement significative (dont une arythmie nécessitant un médicament, un traitement ou un suivi clinique).</p> <p>20. Antécédents de maladie auto-immune</p> <p>21. Toute condition médicale, professionnelle ou autre qui, de l'avis de l'investigateur, interférerait avec le respect du protocole, l'évaluation de la tolérance ou de la réactogénicité, ou la capacité d'un volontaire à donner son consentement éclairé ou constituerait une contre-indication à ces activités.</p> <p>22. Affection psychiatrique empêchant le respect du protocole. En particulier sont exclus les volontaires ayant présenté au cours des 3 dernières années, des psychoses, un risque de suicide en cours ou des antécédents de tentative de suicide ou de geste suicidaire sont spécifiquement exclus.</p> <p>23. Vaccins vivants atténués (ex : rougeole, oreillons et rubéole [ROR] ; varicelle ; fièvre jaune) reçus dans les 30 jours précédant la première administration du vaccin expérimental ou programmés dans les 28 jours suivant la dernière injection conformément au protocole</p> <p>24. Vaccins qui ne sont pas des vaccins vivants atténués et qui ont été administrés dans les 21 jours précédant la première administration du vaccin expérimental (ex : tétanos, pneumocoque, hépatite A ou B)</p> <p>25. Traitement anti-allergique par injections d'antigènes dans les 30 jours précédant la première administration du vaccin expérimental et jusqu'à la fin de l'étude</p>
<p><i>Critère de jugement principal :</i></p>	<p><u>Critère d'évaluation principal de la tolérance</u> : proportion de participants ne présentant aucun EI de grade 3 ou 4 local/systémique biologique ou clinique sollicité, ou EI non sollicité entre J1 et le mois 3 après chaque administration du médicament expérimental (ME)/vaccin et considéré comme possiblement lié à l'administration du ME.</p> <p><u>Critère d'évaluation principal de l'immunogénicité</u> : Titres d'anticorps neutralisants (anti-RBD) contre le D614G et les VOCs circulant au moment de l'étude, jusqu'à 1 mois (M1) après chaque dose : moyenne géométrique des titres d'anticorps et taux de séroconversion (augmentation d'au moins 4 fois des titres d'anticorps entre baseline et le mois 1).</p>
<p><i>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</i></p>	<p><u>Critères d'évaluation secondaires de la tolérance</u> : Tolérance et réactogénicité jusqu'à la fin de l'essai : nombre de volontaires présentant des Réactions Indésirables (RI) locales et systémiques sollicitées [calendrier : jusqu'au Jour 8] ; nombre de volontaires présentant des Evénements Indésirables (EI) autres que des événements indésirables sollicités [calendrier : du Jour 1 au Mois 3 après chaque dose] ; nombre de volontaires présentant des EI graves (EIG), de grade 3 ou grade 4 [calendrier : du Jour 1 au Mois 3 après chaque dose] ; nombre de volontaires présentant des événements conduisant à l'arrêt du schéma vaccinal.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse immunitaire humorale (titres d'anticorps liants) : moyenne géométrique des titres d'anticorps et taux de séroconversion. • Neutralisation croisée contre les VOCs pertinents (titres d'anticorps neutralisants) : pour chaque VOCs, moyenne géométrique des titres d'anticorps et augmentation entre la baseline et le mois 1. • Corrélation entre la magnitude des réponses en lymphocytes T CD4+ spécifiques et les taux de réponses IgG spécifiques, à chaque point d'évaluation défini dans le protocole : coefficient de corrélation de spearman. ANRS 0407s- LKV.Cov40 — Résumé version française Version 3.0 basée sur le protocole V4.0 04/06/2024 Page 2 sur 2 • Efficacité du vaccin contre de la COVID-19 : nombre d'infections COVID-19 (PCR ou test antigénique +) et la gravité (selon la définition du CDC) chez les participants tout au long de l'étude. • Expression des cytokines des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mesurées par ICS à chaque point d'évaluation défini dans le

protocole : magnitude (pourcentage de cellules produisant au moins une cytokine).

Modalités du suivi
(Protocole V4)



Données et des échantillons collectés	Biothèques	-sérum -plasma -saliva
	Données	-

B – Modalités d'accès à la collection

- 1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**
 - 2- évaluation du projet : **comité scientifique ou experts indépendants**
 - 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**
- Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**