

ANRS VRI06 - Information destinée aux chercheurs

Titre : Essai de phase I, multicentrique, en double-insu versus placebo, contrôlé, d'escalade de doses du vaccin CD40-HIVRI.Env (anticorps monoclonal anti-CD40 fusionné avec Env GP140 clade C ZM-96 du VIH) avec adjuvant, combiné ou non avec le vaccin anti-VIH-1 DNA-HIV-PT123 chez des volontaires sains.

En bref	<p>Investigateur : Pr Yves Lévy</p>
	<p>Structure/équipes :</p> <p>ANRS MIE - Départements Recherche clinique & pharmacovigilance (Paris)</p> <p>Institut de Recherche Vaccinale (VRI, Créteil)</p> <p>UMS 54 MART (Bordeaux)</p> <p>Inserm U1219/Inria SISTM (Bordeaux)</p> <p>Inserm U955 - Equipe 16 - Plateforme Immunomonitoring (Créteil)</p> <p>Inserm U1109 - Institut de Virologie (Strasbourg)</p> <p>CHUV- Division of Immunology and Allergy (Lausanne)</p>
	<p>Dates de démarrage : 31/03/2021</p> <p>Date de Fin de la recherche : 29/11/2024</p>
	<p>Nombre de participants : 72/72</p>
	<p>Statut de la recherche : Terminé</p>
	<p>Pathologie : VIH</p>
	<p>Promotion : Inserm - ANRS MIE</p>
	<p>Financé dans le cadre de : Programme vaccinal du VRI/ANRS MIE</p>
Le projet	<p>Le candidat vaccin « CD40.HIVRI.Env » correspond à un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement les récepteurs CD40 situés à la surface des cellules dendritiques. Les anticorps sont couplés à des antigènes d'enveloppe du VIH dans le but d'adresser directement l'antigène aux cellules dendritiques et de générer une réponse immunitaire forte.</p> <p>L'essai ANRS VRI06 a pour but d'évaluer ce candidat vaccin chez 72 volontaires sains. Il s'agit d'un essai de phase I, multicentrique, mené en France et en Suisse en double insu versus placebo, d'escalade de dose permettant d'évaluer différentes doses (0,3 ; 1 et 3 mg) du vaccin CD40.HIVRI.Env adjuvanté par l'Hiltonol®, administré seul (groupes Solo) ou co-administré avec le vaccin DNA-HIV-PT123 (groupes Combi) aux semaines S0, S4 et S24. Les participants seront randomisés dans l'un des 6 groupes de l'essai pour recevoir la stratégie vaccinale active ou le placebo selon un ratio 5:1. Les inclusions dans un groupe donné (autre que le groupe « Solo 0.3 ») seront ouvertes en fonction de critères basés sur les données de sécurité du ou des groupe(s) précédent(s).</p> <p>Une dose de rappel supplémentaire (partie 2 de l'essai) sera administrée tardivement (Late Boost de CD40.HIVRI.Env post S48) et un suivi sera réalisé 2 semaines (S_{LB+02}) et 24 semaines (S_{LB+24}) après le « Boost » (S_{LB}). Les volontaires (n=60) ayant reçu la vaccination active lors de la partie 1 de l'essai seront randomisés en simple insu pour recevoir une dose de 0.3 mg du vaccin CD40.HIVRI.Env soit associé avec l'adjuvant soit non adjuvanté.</p>
Dernières actualités	<p>CROI 2025 du 9 au 12 mars à San Francisco Abstract accepté en poster « Un-Adjuvanted CD40.HIVRI.ENV Vaccine Late Boost Induces Durable Immune Responses : ANRS/VRI06 Trial »</p>
Références des Publications	<p>https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102845</p>

Type d'étude	RIPH1 médicament (vaccin), prospective, multicentrique, randomisée versus placebo
Objectifs principaux	Évaluer la tolérance de trois doses croissantes de CD40.HIVRI.Env (0,3 ; 1 ; 3 mg) adjuvanté avec le poly-ICLC (Hiltonol®), seul ou en combinaison avec le vaccin DNA-HIV-PT123, administré à S0, S4 et S24 chez des volontaires sains (partie 1 de l'essai)
Objectifs secondaires	<p>Partie 1 :</p> <p>Évaluer la capacité du CD40.HIVRI.Env adjuvanté avec le poly-ICLC (Hiltonol®), seul ou en combinaison avec le vaccin DNA-HIV-PT123, à induire des réponses immunitaires contre le VIH (immunogénicité) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponses humorales (anticorps) ; - Réponses cellulaires des lymphocytes B ; - Réponses cellulaires des lymphocytes T. <p>Partie 2 :</p> <p>Évaluer la tolérance de l'administration d'une dose de rappel (0.3 mg du CD40.HIVRI.Env seul ou avec l'adjuvant) entre S_{LB+02} et S_{LB+24} (2 et 24 semaines après la dose de rappel (Late Boost))</p> <p>Evaluer l'évolution des réponses vaccinales à long terme (immunogénicité) et l'effet d'une dose de rappel de CD40.HIVRI.Env. Les tests permettant le suivi de l'évolution des réponses immunitaires seront identiques à ceux effectués lors de la partie 1 de l'essai.</p>
Lien site web de la recherche	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842682
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age compris entre 18 et 65 ans • Participant à faible risque d'infection par le VIH selon le jugement de l'investigateur • Paramètres biologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémoglobine \geq 11.0 g/dL pour les participantes nées femme et \geq 13.0 g/dL pour les participants nés homme ○ Leucocytes de 3300 à 12000 cellules/mm³ ○ Lymphocytes \geq 800 cellules/mm³ ○ Plaquettes de 125000 à 550000/mm³ ○ ASAT, ALAT et phosphatase alcaline $<$ 1.25 x N, créatinine $<$ 1.1x N ○ Sérologie négative pour le VIH-1 et 2 ○ 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 ○ Test urinaire normal : absence de glucose, de protéine et d'hémoglobine
Critères de non-inclusion	<p>Principaux critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • État pathologique cliniquement significatif, résultats d'examens physiques anormaux, résultats de laboratoire anormaux cliniquement significatifs ou antécédents médicaux ayant des conséquences cliniquement significatives sur la santé actuelle. Une condition ou un processus cliniquement significatif comprend, sans toutefois s'y limiter : <ul style="list-style-type: none"> ○ Un processus qui affecterait la réponse immunitaire; ○ Un processus qui nécessiterait un traitement qui affecte la réponse immunitaire; ○ Une affection ou un processus dont les signes ou les symptômes pourraient être confondus avec des réactions au vaccin ; • Immunodéficience • Asthme autre que l'asthme léger et contrôlé • Diabète de type 1 ou 2, y compris les cas contrôlés par l'alimentation seule • Thyoïdectomie, ou maladie de la thyroïde sous traitement au cours des 12 derniers mois

	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension • Contre-indications aux médicaments expérimentaux y compris l'hypersensibilité • IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$; $\leq 18 \text{ kg/m}^2$; ou IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ avec au moins 2 critères suivants : âge > 45 ans, tension artérielle systolique $> 140 \text{ mm Hg}$, tension artérielle diastolique $> 90 \text{ mm Hg}$, fumeur actuel, hyperlipidémie connue • Trouble hémorragique diagnostiqué par un médecin (ex : déficience en facteur(s) de la coagulation sanguine, coagulopathie ou trouble plaquettaires nécessitant des précautions spéciales) • Cancer (à l'exception du participant qui a subi une excision chirurgicale d'une tumeur maligne et qui, de l'avis de l'investigateur, a une probabilité certaine de guérison durable ou qui est peu susceptible de connaître une récidive de la tumeur maligne pendant la période de l'étude) • Asplénie : toute affection entraînant l'absence d'une rate fonctionnelle • Antécédents de troubles convulsifs au cours des 3 dernières années. Sont également exclus les participants ayant pris des médicaments pour prévenir ou traiter des crises d'épilepsie à un moment quelconque au cours des 3 dernières années. • Antécédents d'angio-œdème héréditaire, acquis ou idiopathique • Antécédents de myocardite, péricardite, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive avec séquelles permanentes, arythmie cliniquement significative (y compris arythmie nécessitant des médicaments, un traitement ou un suivi clinique) • Antécédents de maladie auto-immune • Réactions indésirables graves aux vaccins, dont l'anaphylaxie et les symptômes associés comme l'urticaire, les difficultés respiratoires, l'œdème de Quincke et/ou douleur abdominale • Produit expérimental reçu dans les 30 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai • Vaccin(s) contre le VIH reçu(s) lors d'un essai clinique antérieur • Vaccin(s) expérimental(s) non-VIH reçus au cours des 5 dernières années • Vaccins vivants atténués reçus dans les 30 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux ou prévu dans les 28 jours suivant l'une des 3 injections prévues dans le cadre du protocole • Vaccin qui n'est pas un vaccin vivant atténué reçu dans les 21 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai • Vaccin contre la COVID-19 reçu ou prévu dans les 4 semaines avant ou après une des 3 injections • Produits sanguins reçus dans les 120 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai • Immunoglobuline reçue dans les 60 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai • Prophylaxie ou traitement antituberculeux en cours • Traitement de l'allergie par injection d'antigènes reçus dans les 30 jours précédent la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai ou qui est prévu dans les 14 jours suivant la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai • Médicaments immunosuppresseurs reçus au cours des 3 derniers mois avant la 1ère administration de produits expérimentaux de l'essai (à l'exception de (1) corticostéroïdes en vaporisateur nasal ; (2) corticostéroïdes en inhalation ; (3) corticostéroïdes topiques pour la dermatite légère et non compliquée ; ou (4) une seule série de corticostéroïdes oraux/parentéraux aux doses $< 2 \text{ mg/kg/jour}$ n'excédant pas 11 jours et terminée au moins 30 jours avant la visite S0)
Critères de jugement principal	<p>Proportion de participants n'ayant pas déclaré d'EI de grade 3 ou 4 biologiques ou cliniques locaux, systémiques, sollicités ou non sollicités, entre S0 et S48 (6 mois après la dernière administration des produits expérimentaux), considérés comme liés ou possiblement liés à l'administration des produits expérimentaux.</p>

Critères de jugement secondaires	<p>Partie 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolérance entre S0 et S48 : <p>La tolérance sera évaluée en temps réel pendant tout le suivi des participants. En plus, des analyses spécifiques des critères de jugement de tolérance sont définis 2 semaines après chaque injection (S2, S6, S26) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Evènements indésirables non-sollicités : y compris par grade et par lien au vaccin ○ Evènements indésirables sollicités locaux et systémiques : y compris par grade ○ Evènements indésirables graves : y compris par grade et par lien au vaccin ○ Evènements ayant entraîné l'arrêt des vaccinations • Immunogénicité entre S0 et S76 : <p>L'immunogénicité sera évaluée 2 semaines après chaque injection (S2, S6, S26), à S48 et S76 pour la durabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Taux de réponse, durée (persistance), magnitude et étendue de la réponse en anticorps (fixation IgG) spécifique du VIH anti-Env ○ Taux de réponse, magnitude et étendue des réponses en anticorps neutralisants contre les isolats de type Tier 1 & 2 du VIH-1 ○ Fonctionnalité des anticorps, toxicité cellulaire médiée par les anticorps (au pic de la réponse spécifique VIH) ○ Taux et magnitude de la réponse lymphocytaire B ○ Taux, magnitude et polyfonctionnalité des réponses lymphocytaires T CD4 et CD8 • Tests d'immunogénicité : <ul style="list-style-type: none"> ○ Liaison Env spécifique au VIH (BAMA) contre diverses protéines Env et V1V2 ○ Fonctionnalité des anticorps (anticorps neutralisant avec le test TZM-bl et fonction ADCC) ○ Mesure de la réponse B par ELispot ○ Réponses T CD4/CD8 à Env et autres antigènes viraux mesurées par ICS (IFN-γ, TNF-α et IL-2) ○ Phénotype des sous-populations cellulaires par cytométrie de flux • Critères de jugement exploratoires entre S0 et S76 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Changement du profil d'expression génique dans le sang total évalué par RNAseq ○ Mesure de la sécretion de cytokines après stimulation spécifique des cellules par la technique du Luminex ○ Associations entre génotype HLA et réponses immunologiques au vaccin ○ Phénotypage étendu des cellules sanguines par cytométrie de masse (CyTOF) <p>Partie 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolérance entre S_{LB} et S_{LB+24} : <p>La tolérance sera évaluée en temps réel au cours du suivi à long terme de chaque participant de la même manière que pour les 3 premiers points de la partie 1.</p>
---	---

Sommaire

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

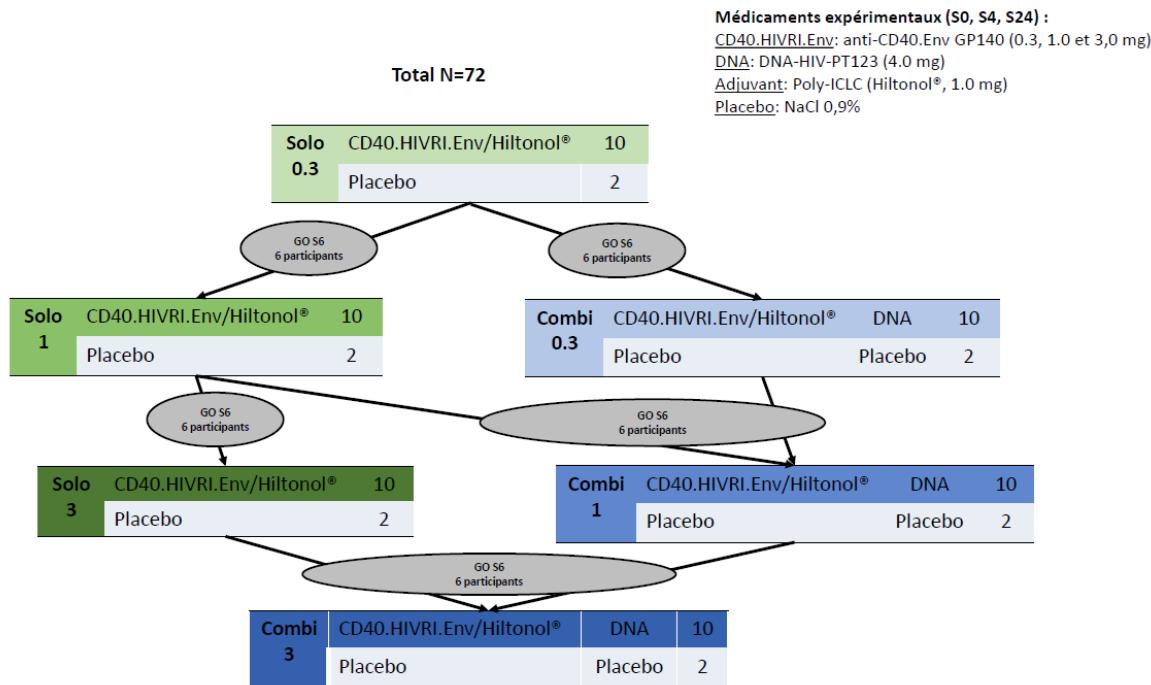
B – Modalités d'accès à la collection

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

	Biothèques	<ul style="list-style-type: none"> • Sang total (tubes EDTA et Tempus®) • Sérum • PBMC
--	-------------------	---

Données et des échantillons collectés		• Plasma (sauf à S76)
	Données	<ul style="list-style-type: none"> • Immunologiques • Tolérance • Cliniques

Schéma de la recherche : Escalade de doses (partie 1)



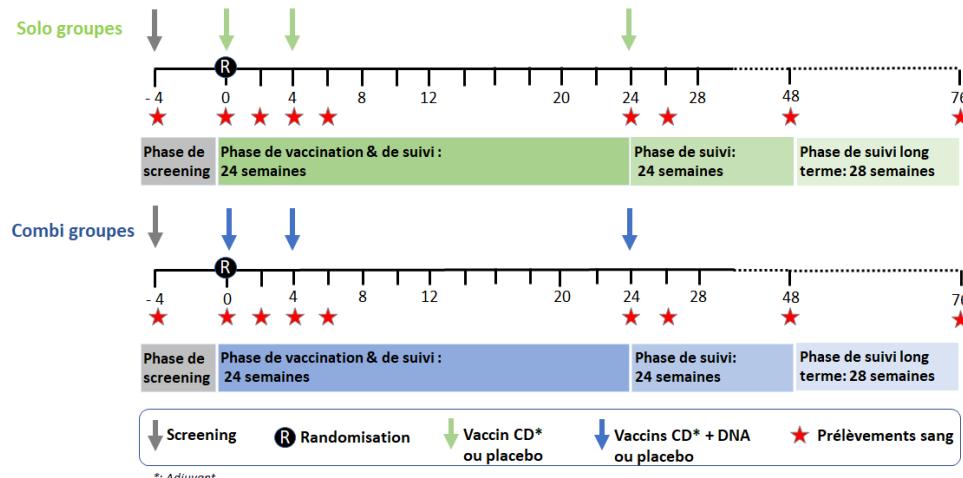
Calendrier des prélèvements :

Partie 1 : à S0, S2, S4, S6, S24, S26, S48 et ± S76

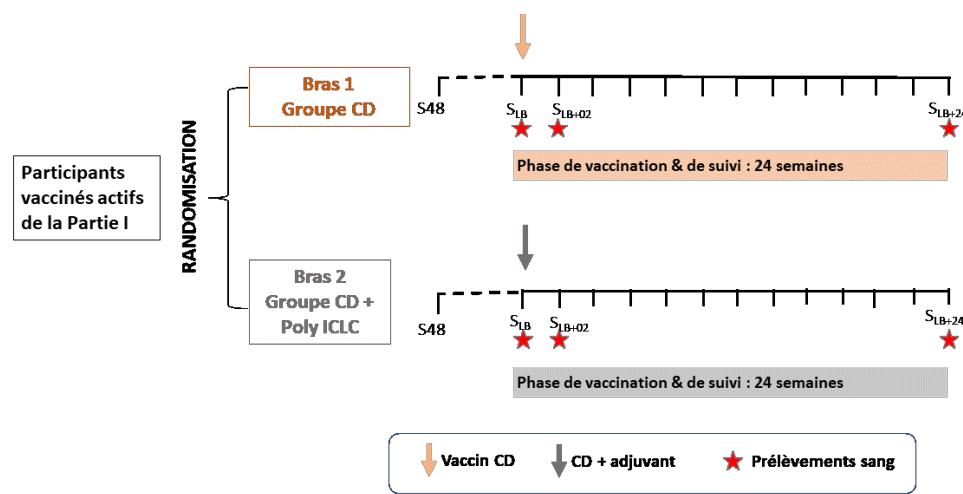
Partie 2 : à S_{LB}, S_{LB+02} et S_{LB+24}

Modalités de suivi :

Partie 1 :



Partie 2 :



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**