

Een fase II, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek naar de veiligheid en immunogeniciteit van V212 bij volwassen patiënten met auto-immuunziekte

Gepubliceerd: 02-01-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het primaire doel van de studie is het onderzoeken van de veiligheid en immunogeniciteit van V212 in een populatie van volwassenen met auto-immuunziekte.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37443

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

V212-009

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

gordelroos, huidblaasjes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-immuunziekten, Gordelroos, V212

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is het vaststellen of V212 immunogeen is als het wordt toegediend aan volwassen patiënten met auto-immuunziekte en het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van V212 in volwassen patiënten met auto-immuunziekte.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HZ, ook bekend als gordelroos, is een manifestatie van heractivering van VZV, die als primaire infectie leidt tot waterpokken (varicella). Na aanvankelijke infectie blijft het virus latent in de achterwortel van het ruggenmerg of craniale sensorische ganglia tot het heractiveert en repliceert, en daarmee tot klinische HZ leidt. ZOSTAVAXTM is de enige momenteel goedgekeurde interventie die het risico op het ontwikkelen van HZ, postherpetische neuralgie (PHN) en de met HZ verbonden acute en chronische pijn, verlaagt. ZOSTAVAXTM is ontwikkeld door Merck Research Laboratories (MRL) voor de preventie van HZ en de complicaties ervan, met name HZ-gerelateerde pijn. ZOSTAVAXTM, een levend, verzwakt vaccin, is echter gecontra-indiceerd voor immuungecompromitteerde patiënten.

De incidentie van HZ bij immuuncompetente oudere volwassenen (d.w.z. ≥ 60 jaar oud) is 7 tot 11 op de 1000 persoonjaren (PY). Immuungecompromitteerde individuen vertonen een hogere incidentie van HZ die vaak recidiverend kan zijn, en hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige en soms levensbedreigende complicaties. Patiënten met een van de meer dan 80 bekende of vermoedelijke auto-immuunziekten zijn vaak immuungecompromitteerd, soms vanwege

de onderliggende ziekte zelf, maar vaker wegens het toenemende gebruik van immuuncompromitterende therapie. Gepubliceerde gegevens duiden erop dat patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) afhankelijk van hun behandeling vaak een ongeveer 10 keer zo hoog risico op HZ hebben als de algemene populatie van dezelfde leeftijd. Patiënten met andere auto-immuunziekten die mogelijk immuuncompromitterende behandeling behoeven, hebben vaak gemiddeld een ongeveer twee keer zo hoog risico op HZ als de algemene populatie van dezelfde leeftijd. Het risico kan 5 tot 7 keer zo hoog worden als zeer immuuncompromitterende behandelingen worden toegepast. Zo blijkt uit onderzoeken onder de populatie met reumatoïde artritis (RA) dat HZ doorgaans optreedt als een complicatie van immuuncompromitterende behandeling. HZ blijkt vaker op te treden na behandeling met tumornecrosefactor (TNF)-alfaremmers (10/1000 PY) dan na conventionele ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD*s) (5.6/1000 PY). Preventie van HZ bij patiënten met een auto-immuunziekte en/of die immuunsuppressieve therapieën ondergaan, is een gebied met een aanzienlijke onbeantwoorde medische behoefte, aangezien deze immuungecompromitteerde individuen een verhoogd risico op HZ hebben en geen ZOSTAVAXTM mogen ontvangen.

Uit twee proof-of-concept (PoC) onderzoeken bij ontvangers van hematopoëtische celtransplantaten (HCT) met behulp van warmte-geïnactiveerd Oka/Merck varicella-vaccin bleek: 1) lagere morbiditeit (d.w.z. mate en ernst van HZ) na een vaccinatieschema van 3 doses en 2) een lagere incidentie van ziekte als gevolg van VZV-heractivering na een vaccinatieschema van 4 doses. Het met warmte behandelde VZV-vaccin bleek in het algemeen veilig. Over het geheel genomen tonen deze twee onderzoeken aan dat geïnactiveerd VZV-vaccin dat aan ontvangers van HCT wordt toegediend, een aanzienlijke invloed heeft op de ontwikkeling van HZ.

Op basis van de bij deze PoC-onderzoeken waargenomen gunstige veiligheids- en werkzaamheidsprofielen werd V212 Protocol 002, een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, klinisch fase I-onderzoek naar immunogeniciteit en veiligheid, uitgevoerd in 4 verschillende immuungecompromitteerde populaties: ontvangers van HCT (allogeen en autoloog), met humaan immuundeficiëntievirus (hiv) geïnfekteerde patiënten met CD4-aantallen van ≤ 200 cellen/mm³, patiënten met hematologische maligniteit (HM) en patiënten met solide tumormaligniteit (STM) die chemotherapie ondergingen. Uit het onderzoek bleek een veelbelovende immunogeniciteit na een schema van 4 doses in de autologe HCT-, STM- en HM-populaties, minder sterke respons in de hiv-populatie en slechte respons in de allogene HCT-onderzoekspopulatie. In geen van de onderzochte immuungecompromitteerde populaties werden veiligheidssignalen vastgesteld.

Protocol 009 is een fase II-onderzoek om de veiligheid en immunogeniciteit van V212 in een populatie van volwassenen met auto-immuunziekte vast te stellen. Het onderzoek wordt uitgevoerd volgens een schema van 4 doses, toegediend met tussentijden van ~30 dagen, volgens het vaccinatieschema dat in Protocol 002 is gebruikt. Dit protocol bouwt voort op de ervaring van de eerdere

V212-onderzoeken door informatie te leveren over de veiligheid en immunogeniciteit van 4 doses van het geïnactiveerde VZV-vaccin, en zal het gebruik van het vaccin uitbreiden naar een patiëntenpopulatie die chronisch immuungecompromitteerd is als gevolg van hun chronische immuunsuppressieve therapieën. Protocol 009 zal informatie geven over het doseringsschema en de kandidaatmaatregelen van cellulaire immuniteit (glycoproteïne-enzymgebonden immunosorbent assay [gpELISA] en/of interferon-gamma-enzymgebonden immunospot assay [IFN- γ ELISPOT]).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het onderzoeken van de veiligheid en immunogeniciteit van V212 in een populatie van volwassenen met auto-immuunziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind (met interne blinderingsprocedures), placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en immunogeniciteit van V212 bij volwassenen met auto-immuunziekte. Ongeveer 340 individuen van 18 jaar of ouder worden gerandomiseerd en ontvangen V212 (~180 patiënten), V212 met een grotere hoeveelheid Ag (~100 patiënten), of placebo (~60 patiënten), toegediend in een schema van 4 doses met een tussentijd van ~30 dagen.

Dosis 1 van V212, V212 met een grotere hoeveelheid Ag, of placebo wordt ten tijde van de inschrijving (dag 1) toegediend. Doses 2 tot en met 4 worden ongeveer 30 dagen na de voorgaande dosis toegediend. Elke dosis V212, V212 met een grotere hoeveelheid Ag, of placebo wordt toegediend als een subcutane injectie van 0,5 ml, bij voorkeur in het schoudergebied, waarbij voor elke dosis onderzoeksvaccin of placebo zo mogelijk van arm wordt gewisseld. Een ander belangrijk doel van het onderzoek is de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van V212 bij patiënten met auto-immuunziekte. Bijwerkingen worden met behulp van een vaccinatierapportkaart (VRC) geregistreerd vanaf het moment dat de toestemmingsverklaring is getekend (bezoek 1) tot en met bezoek 5. Alle patiënten ontvangen een VRC bij elk vaccinatiebezoek (bezoeken 1 tot en met 4). De VRC wordt gebruikt om veiligheidsinformatie te verzamelen gedurende elke periode na vaccinatie (minimaal 21 dagen na doses 1 tot en met 3, en tot en met 28 dagen na dosis 4). De VRC wordt door de patiënt ingeleverd en bij het volgende geplande onderzoeksbezoek door personeel van het onderzoekscentrum bekeken.

Dagelijkse orale temperatuurmetingen, bijwerkingen op de injectieplaats en systemische bijwerkingen die tot en met 28 dagen na dosis 4 optreden, worden op de VRC geregistreerd. Daarnaast worden de patiënten aangespoord om bijwerkingen op de injectieplaats gedurende 5 dagen na elke vaccinatiedosis op de VRC te registreren. Alle patiënten worden tot en met 28 dagen na dosis 4 geobserveerd voor blootstelling aan varicella of HZ en ontwikkeling van

varicella/varicella-achtige of HZ/HZ-achtige huiduitslag of andere symptomen die duiden op HZ. Voor de beoordeling van de immuunrespons op vaccinatie worden bij alle patiënten bloedmonsters afgenomen op dag 1 (voorafgaand aan dosis 1) en bezoek 5 (~dag 118, 28 tot 35 dagen na dosis 4). Daarnaast wordt de ene helft van de onderzoekspopulatie (~170 patiënten) aangewezen voor bloedafname bij bezoek 3 (~dag 60, 21 tot 35 dagen na dosis 2) en wordt de andere helft van de populatie (~170 patiënten) aangewezen voor bloedafname bij bezoek 4 (~dag 90, 21 tot 35 dagen na dosis 3). Bloedafnames bij bezoek 3 (na dosis 2) en bezoek 4 (na dosis 3) worden willekeurig aangewezen en vastgesteld door het Interactive Voice Response System (IVRS) ten tijde van randomisatie in het onderzoek. In totaal wordt bij elk van de 3 bezoeken 65 ml bloed afgenomen, waarbij 5 ml bedoeld is voor de gpELISA en 60 ml voor de IFN- γ ELISPOT-assay.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 340 individuen van 18 jaar of ouder worden gerandomiseerd en ontvangen V212 (~180 patiënten), V212 met een grotere hoeveelheid Ag (~100 patiënten), of placebo (~60 patiënten), toegediend in een schema van 4 doses met een tussentijd van ~30 dagen. Elke dosis V212, V212 met een grotere hoeveelheid Ag, of placebo wordt toegediend als een subcutane injectie van 0,5 ml, bij voorkeur in het schoudergebied, waarbij voor elke dosis onderzoeksvaccin of placebo, indien mogelijk, van arm wordt gewisseld. Placebo is de stabilisator voor het VZV-vaccin zonder virus Ag.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van het vaccin, o.a.:

- hoofdpijn
- huiduitslag die eruit ziet als waterpokken
- koorts
- spierpijn
- gewrichtspijn
- misselijkheid
- braken
- gevoeligheid, gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel in de huid, of pijn in de handen of voeten, als gevolg van zenuwbeschadiging

Bij enkele van de onderzoeken kan er wat ongemak gevoeld worden door de patiënten. Er kunnen ook bepaalde risico's zijn, zoals:

- bloedmonsters: het afnemen van bloed uit de arm kan leiden tot pijn, een blauwe plek, een licht gevoel in het hoofd en, in zeldzame gevallen, tot infectie
 - huidmonsters: als er een monster van de huiduitslag wordt genomen kan dat onaangenaam zijn en in zeldzame gevallen een bloeding veroorzaken
- Reacties op de injectieplaats zoals: roodheid, zwelling, pijn, jeuk, blauwe plekken, warmte, verharding van het gebied rond de injectieplaats, verkleuring, uitslag, en een bult op de huid.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt is ≥ 18 jaar oud op de dag van het ondertekenen van de toestemmingsverklaring.
2. Bij de patiënt is een auto-immuunziekte geconstateerd, waaronder, maar niet beperkt tot RA, PSA, PSO, IBD, SLE, MS of andere soortgelijke ziekten.
3. Patiënt ondergaat naar verwachting geen HCT tijdens de onderzoeksperiode (tot en met 28 dagen na dosis 4).
4. Patiënt moet minstens één biologisch middel gebruiken, zoals een TNF-alfaremmers of een niet-biologische therapie in een stabiele dosis gedurende ≥ 3 maanden, zonder geplande of

verwachte wijzigingen van het behandelingsschema ten tijde van inschrijving. De toedieningsweg van de behandeling moet parenteraal of oraal zijn; topische toediening alleen is niet afdoende.

5. Minimale doses zijn vereist voor de volgende behandelingen, indien als monotherapie gebruikt:

5.1 methotrexaat, $>0,4$ mg/kg/week;

5.2 sulfasalazine of mycofenolaat-mofetil: ≥ 2 g/dag;

5.3 azathioprine, $>3,0$ mg/kg/dag;

5.4 6-mercaptopurine, $>1,5$ mg/kg/dag;

5.5 prednison of equivalent >20 mg/dag.

Er zijn geen minimale doses vereist voor patiënten die combinatietherapie krijgen met twee of meer niet-biologische middelen.

6. Patiënt heeft klinisch stabiele ziekte gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan inschrijving.

7. Patiënt begrijpt de onderzoeksprocedures, beschikbare alternatieve behandelingen en de risico's die het onderzoek inhouden, en stemt vrijwillig in met deelname door schriftelijke toestemming te geven. De patiënt kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. Maar de patiënt mag aan het hoofdonderzoek deelnemen zonder aan toekomstig biomedisch onderzoek deel te nemen.

8. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van varicella, antilichamen tegen VZV (gedocumenteerd voorafgaand aan ontvangst van bloedproducten), of heeft ≥ 30 jaar in een land met endemische VZV-infectie verbleven, of indien de deelnemer 30 jaar oud is, heeft basis- of middelbaar onderwijs gevolgd in een land met endemische VZV-infectie.

9. Patiënt is in staat de vragenlijsten en dagboeken te lezen, te begrijpen en in te vullen.

10. Alle vrouwelijke patiënten die een kind ter wereld kunnen brengen (zoals gedefinieerd bij criterium 11), moeten voorafgaand aan elke dosis vaccin een negatieve serum- of urinezwangerschapstest vertonen (gevoelig voor 25 IU beta humaan choriongonadotrofine [β -hCG]).

11. Patiënt wordt hoogstwaarschijnlijk niet zwanger gedurende de periode vanaf 2 weken voorafgaand aan inschrijving tot en met 6 maanden na de laatste vaccinatiedosis, zoals aangegeven wordt met minstens één bevestigend antwoord op de volgende vragen:

- Patiënt is een man.

- Patiënt is een vrouw die instemt met onthouding of met gebruik (door zichzelf of haar partner) van toereikende anticonceptie gedurende de periode vanaf 2 weken voorafgaand aan inschrijving tot en met 6 maanden na de laatste vaccinatiedosis. NB: gelijktijdig gebruik van twee betrouwbare vormen van anticonceptie wordt aanbevolen.

- Patiënt is een vrouw die geen kind ter wereld kan brengen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis van allergische reactie tegen een vaccinbestanddeel (waaronder gelatine) of een anafylactische/anafylactoïde reactie tegen neomycine (een voorgeschiedenis van contactdermatitis bij neomycine is geen uitsluitingscriterium).

2. Voorgeschiedenis van HZ binnen 1 jaar van inschrijving.

3. Eerdere ontvangst van een varicella- of zostervaccin.
4. Patiënt heeft actieve lupus van het centraal zenuwstelsel (CZS), waaronder insulten, psychose, organisch hersensyndroom, cerebritis of CZS-vasculitis, die binnen 90 dagen van inschrijving therapeutische interventie behoeft.
5. Patiënt ontvangt een therapie die rituximab of andere anti-CD20 monoklonale antilichamen bevat, of zal deze naar verwachting ontvangen, op enig moment gedurende de periode vanaf 3 maanden voorafgaand aan inschrijving tot en met 28 dagen na dosis 4.
6. Patiënt ontvangt systemische corticosteroïdetherapie, prednison of prednison-equivalent > 40 mg/dag ten tijde van inschrijving.
7. Patiënt heeft gedurende ≥ 30 dagen binnen 6 maanden van inschrijving systemisch prednison of prednison-equivalent ≥ 50 mg/dag ontvangen.
8. Patiënt heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel of -vaccin, of onderzoeksgeneesmiddelen ontvangen, of zal gedurende het onderzoek naar verwachting een onderzoeksgeneesmiddel ontvangen.
9. Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of zal naar verwachting zwanger worden binnen de periode van 2 weken voorafgaand aan inschrijving tot en met 6 maanden na de laatste vaccinatiedosis.
10. Een levend virusvaccin, toegediend of gepland in de periode van 4 weken voorafgaand aan dosis 1 tot en met 28 dagen na dosis 4.
11. Een geïnactiveerd vaccin, toegediend of gepland in de periode van 7 dagen voorafgaand aan tot en met 7 dagen na een dosis van het onderzoeksvaccin.
12. Patiënt heeft immunoglobuline of een ander bloedproduct toegediend gekregen of gepland in de periode van 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 tot en met 28 dagen na dosis 4.
13. Patiënt zal naar verwachting de onderzoeksprocedures of de afspraken voor onderzoeksbezoeken niet naleven.
14. Alle andere redenen die naar oordeel van de onderzoeker mogelijk de voor het onderzoek vereiste beoordeling belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-07-2012
Aantal proefpersonen: 25
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-01-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-002313-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01527383
CCMO	NL38876.000.11