

Een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter klinische trial voor het onderzoek van de veiligheid, de verdraagbaarheid, de werkzaamheid en de immunogeniciteit van V212 bij patiënten met autologe hematopoietische celtransplantatie (HCT)

Gepubliceerd: 16-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van de studie is het onderzoeken van de veiligheid en de werkzaamheid van geïnactiveerd VZV-vaccin voor de preventie van HZ en HZ-gerelateerde complicaties bij volwassen ontvangers van autologe hematopoietische celtransplantaten (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40043

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

V212-001

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Epidermale en dermale aandoeningen

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: Gordelroos, Stamceltransplantatie, V212

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelen van het onderzoek:

1. Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van geïnactiveerd VZV-vaccin bij patiënten met autologe HCT.
2. Het beoordelen van de invloed van het geïnactiveerde VZV-vaccin op de ontwikkeling van HZ na autologe HCT.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen van het onderzoek:

1. Het beoordelen van de invloed van geïnactiveerd VZV-vaccin op de ontwikkeling van matige tot ernstige HZ-gerelateerde pijn in de periode vanaf het begin van HZ tot aan het einde van de followup-periode van 6 maanden.
Matige tot ernstige HZ-gerelateerde pijn wordt gedefinieerd als twee keer of vaker een score van 3 of hoger (op een schaal van 0 t/m 10) op de ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory) na autologe HCT.
2. Het beoordelen van de invloed van geïnactiveerd VZV-vaccin op de

ontwikkeling van HZ-complicaties die worden gedefinieerd als het optreden van een of meer van de volgende gebeurtenissen gedurende de studie:

ziekenhuisopname of verlenging van ziekenopname vanwege HZ, gedissemineerde HZ (inclusief gedissemineerde HZ-uitslag of VZV-viremie), viscerale HZ, oftalmische HZ, neurologische uitvalsverschijnselen door HZ, en intraveneuze aciclovir-therapie als HZ-behandeling na autologe HCT.

3. Het beoordelen van de invloed van geïnactiveerd VZV-vaccin op de ontwikkeling van PHN. PHN wordt gedefinieerd als een pijn in het gebied van de HZ uitslag met een "ergste pijn in de afgelopen 24 uur" score van 3 of hoger (op een schaal van 0 t/m 10) op de ZBPI die voortduurt of optreedt na 90 of meer dagen na het begin van de HZ-uitslag (na autologe HCT).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De HZ-incidentie bij patiënten met functiestoornissen van het immuunsysteem, zoals patiënten met HCT, is aanzienlijk hoger dan de HZ-incidentie bij de bevolking in het algemeen. Ook is de kans op ernstige en levensbedreigende complicaties door HZ groter bij deze patiënten. HZ komt vaak voor na autologe HCT: bij meer dan 20% van de patiënten binnen 12 tot 24 maanden na transplantatie. Binnen deze populatie veroorzaakt HZ een aanzienlijke morbiditeit, inclusief pijn, postherpetische neuralgie (PHN), secundaire bacteriële infectie, gedissemineerde VZV-infectie, ziekenhuisopname en incidenteel overlijden. Merck Research Laboratories (MRL) heeft ZOSTAVAX* ontwikkeld voor de preventie van HZ en HZ-complicaties, m.n. HZ-gerelateerde pijn en PHN. ZOSTAVAX*, een levend verzwakt vaccin, is gecontra-indiceerd bij patiënten met immuundysfunctie. De zeer kwetsbare groep van patiënten met autologe HCT hoort daarom niet te worden gevaccineerd met ZOSTAVAX*. POC (Proof-Of-Concept) voor gebruik bij HCT-patiënten van een VZV- vaccin dat werd geïnactiveerd door hittebehandeling, werd aangetoond in twee klinische trials die werden uitgevoerd door Arvin et al. Deze trials maakten gebruik van geïnactiveerd Oka/Merck-varicellavaccin geleverd door Merck & Co., Inc. Deze twee studies toonden een significante invloed van geïnactiveerd VZV-vaccin op

de ontwikkeling van HZ bij HCT-patiënten. Er werd een correlatie aangetoond tussen de bescherming enerzijds en het herstel van de T-celimmunitet tegen VZV anderzijds. Een doseringsschema met 4 doses die werden toegediend bij respectievelijk 30 dagen pre- en 30, 60 en 90 dagen post-HCT, resulteerde in een significant kleinere kans op HZ.

Van recentere datum zijn twee, door de sponsor uitgevoerde, fase I-klinische studies met V212. Protocol 002 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie om de veiligheid en de immunogeniciteit te onderzoeken van een VZV-vaccin, geïnactiveerd door hittebehandeling, bij 4 verschillende groepen met immuundysfunctie waaronder patiënten met autologe HCT. Bij de studie waren 341 patiënten betrokken van 18 jaar of ouder, die werden gerandomiseerd voor ofwel het 4 dosesregime met geïnactiveerd VZV-vaccin dan wel voor een placeboregime. 40 van de 50 patiënten in de autologe HCT-groep kregen V212 toegediend en 10 patiënten een placebo. Het doel van deze studie was om aanvullende aanwijzingen te verkrijgen voor de veiligheid en de immunogeniciteit van V212 bij een bredere patiëntengroep met immuundysfunctie. Problemen met de veiligheid deden zich niet voor in de verschillende patiëntengroepen. De studie leidde tot positieve immunogeniciteitsresultaten in onder andere de autologe HCT-groep. Over het geheel genomen leidde deze studie tot positieve resultaten wat betreft de veiligheid en de immunogeniciteit bij een 4 dosesregime van het geïnactiveerde vaccin bij autologe HCT-patiënten. Protocol 004 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie om de veiligheid, de verdraagbaarheid en de immunogeniciteit te onderzoeken van een gammabestraald VZV-vaccin bij gezonde volwassenen van 50 t/m 59 jaar. De resultaten van de studie toonden immunogeniciteit en een acceptabel veiligheidsprofiel van een VZV-vaccin geïnactiveerd door gammabestraling en een VZV-vaccin geïnactiveerd door hittebehandeling, bij toediening aan gezonde personen.

HZ-preventie is in medische zin belangrijk voor deze populatie omdat ernstige immunologische stoornissen het gebruik van levend verzwakt zostervaccin uitsluiten. De onderhavige studie zal verder bouwen op de ervaringen uit eerdere studies en zal de veiligheid en de werkzaamheid van het geïnactiveerde VZV-vaccin bevestigen in een grotere patiëntenpopulatie met autologe HCT. In deze studie zal gebruik worden gemaakt van een 4 dosesregime, omdat de beschikbare resultaten suggereren dat het toevoegen van een pre-HCT-dosis aan 3 post-HCT-doses positief uitwerkt, vergeleken met een regime van alleen 3 post-HCT-doses. Het 4 dosesregime met doses toegediend ongeveer 30 dagen pre- en ongeveer 30, 60 en 90 dagen post-HCT resulteerde in een significant kleinere kans op HZ. De toevoeging van een vierde pre-HCT-dosis leidde tot een verlaging van de HZ-incidentie met ongeveer 60%, vergeleken met een placebo.

Bij inactivatie van het vaccin door hittebehandeling wordt gestreefd naar een afname van het aantal infectieuze VZV-partikels tot <10 PFU's (Plaque-Forming Units) per dosis. POC-studies van door hittebehandeling geïnactiveerd vaccin bij HCT/BMT-patiënten (BMT: Bone Marrow Transplant) toonden aan dat dit restinfectiviteitsniveau niet noodzakelijk is voor de werkzaamheid van het vaccin, en de resultaten van P004 wezen uit dat de immunogeniciteit niet minder wordt door gammabestraling tot 25 kGy. Deze studie en toekomstige studies van

V212 zullen daarom gebruik maken van een vaccin dat is geïnactiveerd met gammastraling.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het onderzoeken van de veiligheid en de werkzaamheid van geïnactiveerd VZV-vaccin voor de preventie van HZ en HZ-gerelateerde complicaties bij volwassen ontvangers van autologe hematopoietische celtransplantaten (HCT's).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde (met interne blinderingsprocedures), placebogecontroleerde, multicenter studie voor onderzoek van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en immunogeniciteit van geïnactiveerd VZV-vaccin ter preventie van HZ bij autologe HCT-patiënten. Ongeveer 1204 patiënten van 18 jaar of ouder zullen aan deze studie deelnemen. Zij zullen worden gerandomiseerd en zullen het geïnactiveerde VZV uit een van de drie constitutiesoorten (~552 patiënten), het geïnactiveerde vaccin met een hoog antigeengehalte (~100 patiënten), of placebo ontvangen (~552 patiënten), toegediend in een 4-dosis regime.

Dit zal een event-driven (gebeurtenisgestuurde) studie zijn, gebaseerd op het optreden van bevestigde HZ-gevallen. De deelname van patiënten aan de studie zal voortduren totdat het streefaantal is bereikt van ongeveer 252 bevestigde HZ-gevallen onder patiënten die het geïnactiveerde vaccin of de placebo ontvangen. Een bevestigd HZ-geval wordt primair gedefinieerd op basis van de detectie van VZV-DNA in een huidlaesiemonster middels PCR (Polymerase Chain Reaction). Verdachte gevallen zonder positieve PCR (omdat het testresultaat niet eenduidig of niet beschikbaar is) kunnen toch worden bevestigd op basis van het resultaat van een beoordeling door het CAC (Clinical Adjudication Committee) van de klinische beschrijving. Deze beoordeling wordt uitgevoerd volgens de SOP (Standard Operations Procedure) van het CAC.

De evaluatie van de veiligheid voor de patiënten vindt plaats met behulp van een VRC (Vaccination Report Card) na elke vaccinatie. Deze VRC-evaluatie moet bij elke patiënt zijn afgerond bij 28 dagen na Dosis 4. Elke patiënt zal worden gevolgd gedurende minstens 1 jaar na toediening van de laatste dosis. De geplande studieduur die in dit protocol wordt genoemd, betreft een schatting, gebaseerd op aannames over patiëntendeelname, followup-tijden en HZ-incidentie. Als deze aannames kloppen, zullen deelnemende patiënten ongeveer 3 jaar worden gevolgd met aandacht voor het optreden van HZ, voordat het beoogde aantal van ongeveer 252 bevestigde HZ-gevallen (onder patiënten die het geïnactiveerde vaccin of de placebo ontvangen) wordt bereikt. Er kunnen dus patiënten zijn die langer dan 3 jaar zijn gevolgd en patiënten die korter dan 3 jaar zijn gevolgd op het moment dat het benodigde aantal van 252 bevestigde HZ-gevallen (onder patiënten die het geïnactiveerde vaccin of de placebo ontvangen) is bereikt. Als er op dat moment nog patiënten zijn die korter dan 1 jaar na de laatste

dosis zijn gevolgd, zal de studie voortduren totdat ook voor die patiënten de postvaccinatiefollowup 1 jaar heeft geduurd.

Patiënten zullen worden geïnformeerd over de HZ-symptomatologie en zullen de instructie krijgen om bij verdachte symptomen de studielocatie te bellen voor een afspraak met een arts. Maandelijks contact per telefoon, via het internet of tijdens de followup-afspraken zal nodig zijn om eventuele, niet spontaan gemelde HZ-symptomen te beoordelen. Een mogelijk HZ-geval wordt gedefinieerd als de ontwikkeling van een dermatomale of gegeneraliseerde papulaire of vesiculaire uitslag, of, bij afwezigheid van uitslag, als de klinische verdenking op een VZV-infectie, al of niet met detectie van VZV in monsters van bloed, liquor, long, lever of een ander orgaan. Bij patiënten met immuundysfunctie kan de HZ-uitslag atypisch zijn, bijvoorbeeld gelokaliseerd zijn in meer dan één dermatoom of zelfs volledig ontbreken. Maandelijks contact is nodig totdat de studie is afgelopen om te controleren op niet gerapporteerde HZ-symptomen. Alle mogelijke HZ-gevallen zullen gedurende 6 maanden een aantal keren worden beoordeeld op het ontstaan van uitslag en/of één of meer acute HZ-symptomen, op de ernst van eventuele pijn a.d.h.v. de ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory), op interferentie met algemene dagelijkse activiteiten (ZBPI), op de ontwikkeling van HZ-gerelateerde complicaties, op de functionele gezondheidsstatus en de QoL (Quality of Life), op HZ-gerelateerde HCU (Healthcare Utilization), en op werk en productiviteitsverlies a.d.h.v. de WPQ (Work Practice Questionnaire). Bij alle patiënten zullen serummonsters worden afgenomen op Dag 1 (voorafgaand aan Dosis 1), bij Bezoek 4 (21-35 dagen na Dosis 3), bij Bezoek 5 (28-60 dagen na Dosis 4) en jaarlijks na Dosis 4 om de immuunrespons te meten met gpELISA (glycoproteïne Enzyme-Linked Immunospot Assay). 'Jaarlijks' betekent in dit protocol: om de 12 maanden (i.e. 12, 24, 36) na Dosis 4. Het eerste jaarlijkse monster wordt bij 12 maanden na Dosis 4 afgenomen. Afhankelijk van de duur van de studie zullen niet alle patiënten monsters hebben afgestaan op alle latere tijdstippen. Verder zal in een subgroep van patiënten (N is ongeveer 416) de immuunrespons worden gemeten met een IFN- γ ELISPOT-test (Interferon-gamma Enzyme-Linked Immunospot assay). Bij patiënten die deelnemen aan de IFN- γ ELISPOT-substudie zullen bloedmonsters worden afgenomen op Dag 1 (voorafgaand aan Dosis 1), bij Bezoek 4 (21-35 dagen na Dosis 3), bij Bezoek 5 (28-60 dagen na Dosis 4) en jaarlijks na Dosis 4. Alle patiënten in Nederland zullen deelnemen aan deze substudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De V212 vaccinatie zal plaatsvinden in 4 doses. Dosis 1 wordt toegediend bij ongeveer 30 dagen (60 t/m 5 dagen) voor de HCT. Dosis 2, 3 en 4 zullen bij respectievelijk ongeveer 30, 60 en 90 dagen na de HCT worden toegediend. Dosis 2 moet bij 21-35 dagen na de HCT worden toegediend. De periode tussen Dosis 2 en 3, en tussen Dosis 3 en 4 moet 21-35 dagen bedragen. Patiënten worden gerandomiseerd met een 1:1:1-verhouding en krijgen één van drie consistentiesoorten toegediend. Bovendien zullen 100 patiënten gerandomiseerd worden om het geïnactiveerde vaccin met een hoog antigeengehalte toegediend te krijgen. Per patiënt zal steeds dezelfde vaccinsoort worden gebruikt. Elke vaccin/placebo-dosis zal worden toegediend met een subcutane injectie van 0,5 ml bij voorkeur altemnerend in de

deltoïdeusregio van de linker- of rechterarm. De vaccinstabilisator van het geïnactiveerde vaccin zal als placebo worden gebruikt. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1-verhouding voor twee groepen met ofwel VZV-vaccin dan wel placebo.

Inschatting van belasting en risico

Zie antwoord bij E9.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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. De patiënt is 18 jaar of ouder op de dag waarop het informed consent-formulier wordt ondertekend.
2. De patiënt heeft varicella in de voorgeschiedenis of antilichamen tegen VZV (gedocumenteerd voorafgaand aan de toediening van bloedproducten), of de patiënt heeft minstens 30 jaar in een land gewoond met endemische VZV-infectie, of de patiënt is minder dan 30 jaar oud en volgde lager of voortgezet onderwijs in een land met endemische VZV-infectie.
3. De patiënt zal autologe HCT ondergaan als lymfoombehandeling of met een andere indicatie, maligniteit of geen maligniteit, binnen 60 dagen na het begin van de studiedeelname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. In het verleden was de patiënt overgevoelig voor één of meer van de vaccinbestanddelen, zoals gelatine of neomycine (contactdermatitis door neomycine vormt geen reden voor uitsluiting).
2. De patiënt heeft HZ doorgemaakt in het jaar voorafgaand aan het moment waarop studiedeelname zou beginnen.
3. In het verleden is aan de patiënt een varicella- en/of zostervaccin toegediend.
4. De patiënt heeft meer dan 2 al of niet gemetastaseerde recidieven van dezelfde maligniteit gehad. Bij Hodgkin-lymfoom zijn meer dan 2 recidieven wel toegestaan.
5. De patiënt zal waarschijnlijk een tandemtransplantatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-08-2011
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2011
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2011
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2015
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	EUCTR2010-020150-34-NL
CCMO	NL33607.000.10