

Study to evaluate safety and immunogenicity of GSK Biologicals' Herpes Zoster vaccine GS4K1437173A in adults aged 18 years and older with blood cancers

State Finished CT	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase III	Participants 552

Information

Identifier

2012-003438-18

Investigated Disease

Vaccination against shingles in adults with blood cancers.

Scientific Title

A Phase III, randomised, observer-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess the safety and immunogenicity of GSK Biologicals' Herpes Zoster HZ/su candidate vaccine when administered intramuscularly on a two-dose schedule to adults aged 18 years and older with haematologic malignancies.

Summary

ZOSTER-039 will evaluate the safety and immunogenicity of GSK's HZ/su vaccine in subjects ≥ 18 years diagnosed with haematologic malignancies. The co-primary objectives of this study are to assess the safety and the humoral vaccine response of the vaccine in this population. The results of studies in healthy adults and from the active phase of ZOSTER-001 (in autologous HCT patients) support the selection of a 2 dose vaccine schedule. Studies in healthy adults demonstrated strong vaccine-induced immune responses following vaccine administration at 0 and 2 months. In addition, the results of ZOSTER-001 demonstrated comparably strong immune responses following vaccine administration at Months 0 and 1. In the present study, the window for administration of the 2nd vaccine dose will be 1-2 months after the 1st dose. The study is part of a clinical development plan designed to evaluate HZ/su for the prevention of HZ and related complications in adults with immunocompromising conditions

Main Objective

-To evaluate the safety and reactogenicity following administration of the HZ/su vaccine compared to placebo from the first vaccination up to 30 days post last vaccination in subjects with haematologic malignancies, aged 18 years and older. -To evaluate vaccine response rate for anti-gE humoral immune responses at Month 2 following a two-

dose administration of the HZ/su vaccine in subjects with haematologic malignancies excluding subjects with Non-Hodgkin B-cell Lymphoma (NHBCL) and Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL).

- To evaluate anti-gE humoral immune responses at Month 2 following a two-dose administration of the HZ/su vaccine, as compared to placebo, in subjects with haematologic malignancies excluding subjects with NHBCL and CLL

Primary Endpoints

- * Occurrence of solicited local and general symptoms.
- Occurrence, intensity and duration of each solicited local symptom in all subjects.
- Occurrence, intensity, duration and relationship to vaccination of each solicited general symptom in all subjects.
- * Occurrence of unsolicited adverse events (AEs).
- Occurrence, intensity and relationship to vaccination of unsolicited AEs according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) classification, in all subjects.
- * Occurrence of serious adverse events (SAEs).
- Occurrence and relationship to vaccination of all SAEs in all subjects.
- * Occurrence of AEs of specific interest.
- Occurrence and relationship to vaccination of any potential Immune-Mediated Diseases (pIMDs) in all subjects.
- * Anti gE humoral immunogenicity in all vaccinated subjects excluding subjects with Non-Hodgkin B-cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia.
- Vaccine response for anti-gE humoral immunogenicity, as determined by ELISA.
- Anti-gE antibody concentrations, as determined by ELISA.

Temporary moments of secondary assessment

Solicited symptoms: Up to 7 days (Days 0-6) after each vaccination

Unsolicited AEs: Up to 30 days (Days 0-29) after each vaccination

SAEs and AEs of specific interest: Up to 30 days post last vaccination

Anti-gE humoral immunogenicity: At Month 2

Secondary Objective

In subjects with haematologic malignancies aged 18 years and older:

- Evaluate safety following administration of HZ/su vaccine compared to placebo: from 1st vaccination up to 6 months post vaccination in at least 50% of the total vaccinated cohort, and, from 30 days post vaccination until study end.
- Evaluate anti-gE humoral immune responses at Month 2 following two doses of the HZ/su vaccine: compared to placebo, excluding subjects with NHBCL; and VRR, excluding subjects with NHBCL.
- Evaluate incidence of confirmed HZ cases.
- Characterize anti-gE humoral immune responses at Month 0, 1, 2 and 13 within HZ/su and placebo groups by underlying disease strata.
- Characterize gE-specific CD4+ T-cell mediated immune responses at Month 0, 1, 2 and 13 within HZ/su and placebo groups in the CMI sub-cohort and by underlying disease strata.
- Assess correlation of HZ/su vaccine-induced humoral immune responses with protection against HZ

Secondary Endpoints

- * Occurrence of SAEs
 - 1. Occurrence and relationship to vaccination of all SAEs in at least 50%
-

of the total vaccinated cohort.

2. Occurrence and relationship to vaccination of all SAEs in all subjects.

* Occurrence of AEs of specific interest.

1. Occurrence of any pIMDs in at least 50% of the total vaccinated cohort.

2. Occurrence of any pIMDs in all subjects.

* Anti gE humoral immunogenicity in all vaccinated subjects excluding subjects with Non-Hodgkin B-cell Lymphoma.

- Vaccine response for anti-gE humoral immunogenicity, as determined by ELISA.

- Anti-gE antibody concentrations, as determined by ELISA.

* Occurrence of confirmed HZ cases

* Anti-gE humoral immunogenicity in all vaccinated subjects.

1. Anti-gE antibody concentrations, as determined by ELISA.

2. Vaccine response for anti-gE humoral immunogenicity, as determined by ELISA.

* gE-specific CD4+ T-cell-mediated immunogenicity response in the CMI sub-cohort.

1. Frequencies of gE-specific CD4+ T-cells, expressing at least 2 activation markers (from among IFN- γ , IL-2, TNF- γ and CD40L), as determined by in vitro intracellular cytokine staining (ICS).

2. Vaccine response for gE-specific CD4+ T-cells expressing at least 2 activation markers (from among IFN- γ , IL-2, TNF- γ and CD40L), as determined by in vitro ICS

* Anti-gE humoral immunogenicity in subjects with confirmed HZ and matched controls.

- Anti-gE antibody concentrations, as determined by ELISA.

Temporary moments of secondary assessment

SAEs and AEs of specific interest:

1. From first vaccination up to 6 months post last vaccination,

2. From 30 days post last vaccination until study end

Anti-gE humoral immunogenicity excluding subjects with Non-Hodgkin b-cell Lymphoma: At Month 2

HZ cases: From Month 0 until study end

Anti-gE humoral immunogenicity in all vaccinated subjects and CMI in the CMI sub-cohort:

1. At Month 0, Month 1, Month 2 and Month 13,

2. At Month 1, Month 2 and Month 13

Anti-gE humoral immunogenicity in subjects with confirmed HZ cases and matched controls: At Month 0 and at Month 2

Criteria of inclusion

- Subjects who the investigator believes can and will comply with the requirements of the protocol;

- Written informed consent obtained from the subject;

- A male or female, aged 18 years or older at the time of study entry;

- Subject who has been diagnosed with one or more haematologic malignancies prior to the first vaccination and who is receiving, is scheduled to receive or has just finished immunosuppressive cancer therapy to treat this condition;

- Life expectancy greater than or equal to 12 months, as assessed by the investigator;

- Female subjects of non-childbearing potential may be enrolled in the study;

For this study population, non-childbearing potential is defined as premenarche, current tubal ligation, hysterectomy, ovariectomy or postmenopause

OR

Female subjects of childbearing potential may be enrolled in the study, if the subject:

- has practiced adequate contraception for 30 days prior to vaccination, and
- has a negative pregnancy test on the day of vaccination, and,
- has agreed to continue adequate contraception during the entire treatment period and for 2 months after completion of the vaccination series.

Criteria of exclusion

- Subject diagnosed with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who is receiving only oral cancer therapy (subject receiving intra-venous cancer therapy for CLL or intra-venous cancer therapy in combination with oral therapy may be enrolled);
- Subject receiving radiotherapy alone as treatment for his/her haematologic malignancy;
- Planned haematopoietic stem cell transplant (HCT) during the study period. (If a HCT occurred prior to enrolment in the study, the subject may not receive study vaccine until at least 50 days after the transplant procedure.);
- HIV infection by clinical history;
- Use of any investigational or non-registered product (drug or vaccine) other than the study vaccine within 30 days preceding the first dose of study vaccine/placebo, or planned use during the study period. However, the investigational use of a registered product to treat the subject's underlying disease, is allowed;
- Previous vaccination against HZ or varicella within the 12 months preceding the first dose of study vaccine/placebo;
- Planned administration during the study of a HZ or varicella vaccine (including an investigational or non-registered vaccine) other than the study vaccine;
- Occurrence of a varicella or HZ episode by clinical history within the 12 months preceding the first dose of study vaccine/placebo;
- History of any reaction or hypersensitivity likely to be exacerbated by any component of the vaccine;
- Administration or planned administration of a live vaccine in the period starting 30 days before the first dose of study vaccine and ending 30 days after the last dose of study vaccine;
- Administration or planned administration of a non-replicating vaccine* within 8 days prior to or within 14 days after either dose of study vaccine (* inactivated and subunit vaccines, including inactivated and subunit influenza vaccines and pneumococcal conjugate vaccines);
- Pregnant or lactating female;
- Female planning to become pregnant or planning to discontinue contraceptive precautions

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
28/01/2013	31/03/2013	04/10/2016	12/01/2017

Sponsor

GlaxoSmithKline SA España
SEVERO OCHOA 2 28760 TRES CANTOS

Contact Person

GlaxoSmithKline Biologicals - Clinical Disclosure Advisor
44 20 8990 4466

GSKClinicalSupportHD@gsk.com

Monetary support: GlaxoSmithKline Biologicals]

Centers

Active

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON
INTERNATIONAL ESPAÑA

MADRID
MADRID

Active

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN

MADRID
MADRID

Active

HOSPITAL QUIRÓN MADRID
POZUELO DE ALARCÓN

MADRID

Inactive

HOSPITAL REY JUAN CARLOS (*)

MÓSTOLES
MADRID

Hematología y Hemoterapia

Closed

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA
BARCELONA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE

VALENCIA
VALENCIA

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
	MADRID
	MADRID

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO
	MADRID
	MADRID

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
	SANTANDER
	CANTABRIA

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
	MAJADAHONDA
	MADRID

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
	MADRID
	MADRID

Medication

	Herpes Zoster vaccine GSK1437173A
	Polvo y disolvente para suspensión inyectable
	Active Principles: Antígeno gE
	Experimental

Estudio para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna contra el herpes zóster de GSK Biologicals GSK1437173A en adultos de 18 o más años de edad con neoplasias hematológicas.

Estado EC Finalizado	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase III	Participantes 552

Información

Identificador

2012-003438-18

Enfermedad investigada

Vacunación frente a herpes zoster en adultos con neoplasia hematológica

Título Científico

Estudio fase III, aleatorizado, observador-ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna experimental frente a Herpes Zóster HZ/su de GSK Biologicals cuando se administra por vía intramuscular en una pauta de dos dosis a adultos de 18 o más años de edad con neoplasias hematológicas.

Justificación

El estudio ZOSTER-039 evaluará la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna HZ/su de GSK en sujetos ≥ 18 años con neoplasias hematológicas. Los objetivos principales son valorar la seguridad y la respuesta humoral a la vacuna en esta población. Los resultados de los estudios realizados en adultos sanos y de la fase activa de ZOSTER-001 (en pacientes sometidos a TPH autólogos) apoyan la elección de una pauta de dos dosis. Estudios en adultos sanos demostraron respuestas inmunitarias potentes inducidas por la vacuna tras su administración a los 0 y 2 meses. Además los resultados del ZOSTER-001 demostraron respuestas inmunitarias de intensidad comparable tras la administración de la vacuna en los meses 0 y 1. En este estudio, el intervalo para la administración de la 2ª dosis de la vacuna será 1-2 meses tras la 1ª dosis. El estudio forma parte de un plan de desarrollo clínico que evaluará HZ/su para la prevención del HZ y las complicaciones relacionadas en adultos inmunodeprimidos

Objetivo Principal

-Evaluar la seguridad y la reactogenicidad tras la administración de la vacuna HZ/su en comparación con placebo

desde la primera vacunación hasta 30 días después de la última vacunación en sujetos con neoplasias hematológicas de 18 o más años de edad. -Evaluar la tasa de respuesta a la vacuna de las respuestas inmunitarias humorales anti gE en el mes 2 tras la administración de dos dosis de la vacuna HZ/su en sujetos con neoplasias hematológicas, excluyendo los que tengan linfoma no Hodgkin de células B y leucemia linfocítica crónica. -Evaluar la respuesta inmune humoral anti-gE en el mes 2 tras la administración de dos dosis de la vacuna HZ/su comparado con placebo en sujetos con neoplasias hematológicas excluyendo sujetos con linfoma no Hodgkin de células B y leucemia linfocítica crónica.

Variables de Evaluación Primaria

- Aparición de síntomas locales y generales:
Aparición, intensidad y duración de cada síntoma local solicitado en todos los sujetos
Aparición, intensidad, duración y relación con la vacunación de cada síntoma general solicitado en todos los sujetos
- Aparición de acontecimientos adversos (AA) no solicitados:
Aparición, intensidad y relación con la vacunación de los AA no solicitados según la clasificación del Diccionario Médico de Actividades de Registro (MedDRA), en todos los sujetos;
- Aparición de acontecimientos adversos graves (AAG):
Aparición y relación con la vacunación de todos los AAG en todos los sujetos.
- Aparición de AA de interés especial:
Aparición y relación con la vacunación de cualquier enfermedad potencialmente mediada por el sistema inmune (pIMD) en todos los sujetos.
- Inmunogenicidad humoral anti gE en todos los sujetos vacunados, excluyendo los sujetos con linfoma no Hodgkin de células B y leucemia linfocítica crónica:
Respuesta de inmunogenicidad humoral anti gE a la vacuna, determinada mediante enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA)
- Concentraciones de anticuerpos anti-gE determinado por ELISA

Momentos temporales de evaluación primaria

- Síntomas locales y generales solicitados: en los 7 días (días 0 6) siguientes a cada vacunación.
- Aparición de acontecimientos adversos (AA) no solicitados: durante 30 días (días 0 29) después de cada vacunación
- Aparición de acontecimientos adversos graves (AAG) y AA de interés especial: hasta 30 días después de la última vacunación
- Inmunogenicidad humoral anti gE: Mes 2

Objetivo Secundario

- En sujetos con neoplasias hematológicas de 18 años de edad y mayores
- Evaluar la seguridad tras la administración de la vacuna HZ/su, en comparación con placebo, desde la primera vacunación y hasta 6 meses después de la última vacunación en al menos el 50 % de la cohorte total y desde 30 días después de la última vacunación hasta la finalización del estudio.
 - Evaluar la tasa de respuesta a la vacuna de las respuestas inmunitarias humorales anti gE en el mes 2 tras la administración de dos dosis de la vacuna HZ/su en sujetos con neoplasias hematológicas, excluyendo los que tengan linfoma no Hodgkin de células B.
 - Evaluar la incidencia de casos confirmados de HZ
 - Caracterizar las respuestas inmunitarias humorales anti gE en los meses 0, 1, 2 y 13 dentro de los grupos que han recibido HZ/su o placebo en sujetos con neoplasias hematológicas y por estratos de la enfermedad subyacente. (Continuar leyendo en el protocolo)

Variables de Evaluación Secundaria

-Aparición de acontecimientos adversos graves (AAG).

1.- Aparición y relación con la vacunación de todos los AAG desde la primera vacunación, en al menos el 50 % de la cohorte total de vacunación.

2.- Aparición y relación con la vacunación de todos los AAG en todos los sujetos. -Aparición de AA de interés especial.

1.-Aparición de cualquier pIMD desde la primera vacunación en al menos el 50 % de la cohorte total de vacunación.

2.-Aparición de cualquier pIMD en todos los sujetos. Inmunogenicidad humoral anti gE en todos los sujetos vacunados, excluyendo los sujetos con linfoma no Hodgkin de células B.

-Respuesta de inmunogenicidad humoral anti gE a la vacuna, determinada mediante ELISA

-Concentraciones de anticuerpos anti gE, determinadas mediante ELISA.

-Aparición de casos confirmados de HZ. -Inmunogenicidad humoral anti gE en todos los sujetos vacunados. 1.- Concentraciones de anticuerpos anti gE, determinada mediante ELISA

2.-Respuesta de inmunogenicidad humoral anti gE a la vacuna, determinada mediante ELISA

-Respuesta de inmunogenicidad mediada por linfocitos T CD4+ específica de la gE en la subcohorte de IMC. 1.- Frecuencias de linfocitos T CD4+ específicos de la gE que expresen al menos dos marcadores de activación (de entre IFN γ , IL 2, TNF γ y CD40L), determinadas por tinción intracelular de citocinas (TIC) in vitro.

2.-Respuesta a la vacuna de linfocitos T CD4+ específicos de la gE que expresen al menos dos marcadores de activación (de entre IFN γ , IL 2, TNF γ y CD40 L), determinada por TIC in vitro

-Inmunogenicidad humoral anti gE en sujetos con HZ confirmado y en controles emparejados. -Concentraciones de anticuerpos anti gE, determinadas mediante ELISA

Momentos temporales de evaluación secundaria

Aparición de acontecimientos adversos graves (AAG) y AA de interés especial:

1.- desde la primera vacunación hasta 6 meses después de la última vacunación

2.- desde 30 días después de la última vacunación hasta el final del estudio. Inmunogenicidad humoral anti gE en todos los sujetos vacunados, excluyendo los sujetos con linfoma no Hodgkin de células B. Mes 2.

Aparición de casos confirmados de HZ: Desde el mes 0 hasta el final del estudio.

Respuesta de inmunogenicidad anti-gE humoral en todos los sujetos vacunados e IMC en subcohorte de IMC.

1. En el mes 0, mes 1, mes 2 y mes 13.

2. En el mes 1, mes 2 y mes 13.

Inmunogenicidad humoral anti-gE en sujetos con HZ confirmado y en controles emparejados: En el mes 0 y mes 2.

Criterios de Inclusión

-Sujetos que, en opinión del investigador, puedan y vayan a cumplir los requisitos del protocolo -Obtención del consentimiento informado por escrito del sujeto; -Varón o mujer de 18 o más años de edad -Sujetos a quienes se hayan diagnosticado de una o más neoplasias hematológicas antes de la primera vacunación y que estén recibiendo, esté previsto que reciban o acaben de completar un tratamiento antineoplásico inmunodepresor para tratar este proceso. -Esperanza de vida igual o superior a 12 meses, valorada por el investigador. -Las mujeres sin capacidad reproductiva pueden reclutarse en el estudio;

Se consideran sin capacidad reproductiva las mujeres con premenarquía, ligadura de trompas actual, histerectomía, ovariectomía o posmenopausia;

-Las mujeres en edad fértil pueden reclutarse para el estudio si:

han utilizado un método anticonceptivo adecuado durante 30 días antes de la vacunación y

tienen una prueba de embarazo negativa en el día de la vacunación y

han aceptado seguir utilizando un método anticonceptivo adecuado durante todo el período de tratamiento y en los 2 meses siguientes a la finalización de la pauta de vacunación.

Criterios de Exclusión

-Sujetos con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (LLC) que estén recibiendo solamente tratamiento antineoplásico oral (puede reclutarse a los sujetos que reciban tratamiento intravenoso contra el cáncer para la LLC

o tratamiento anti-neoplásico intravenoso combinado con tratamiento oral). -Sujetos que reciban únicamente radioterapia como tratamiento de la neoplasia hematológica maligna.

-Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) programado durante el período del estudio. (Si se practicó un TPH antes del reclutamiento para el estudio, el sujeto no puede recibir la vacuna del estudio hasta al menos 50 días después del trasplante.) -Infección por el VIH según historia clínica. -Uso de cualquier producto en investigación o no registrado (fármaco o vacuna) distinto de la vacuna del estudio en los 30 días previos a la primera dosis de la vacuna/placebo del estudio, o uso previsto durante el período del estudio. No obstante, se permite el uso experimental de un producto registrado para tratar la enfermedad subyacente del sujeto; -Vacunación previa contra el HZ o la varicela en los 12 meses previos a la primera dosis de la vacuna/placebo del estudio; -Administración prevista durante el estudio de una vacuna contra el HZ o la varicela (incluida una vacuna experimental o no registrada) distinta de la vacuna del estudio; -Aparición de un episodio de varicela o de HZ documentado en la historia clínica en los 12 meses previos a la primera dosis de la vacuna/placebo del estudio; -Antecedentes de cualquier reacción alérgica o de hipersensibilidad que puede ser exacerbada por cualquier componente de la vacuna. -Administración o administración prevista de una vacuna de virus vivos en el período comprendido entre 30 días antes de la primera dosis de la vacuna del estudio y 30 días después de la última dosis de la vacuna del estudio. -Administración o administración prevista de una vacuna no replicativa* en los 8 días previos o en los 14 días siguientes a cualquiera de las dosis de la vacuna del estudio.

*Vacunas inactivadas y de subunidades, incluyendo vacunas antigripales inactivadas y de subunidades y vacunas antineumocócicas conjugadas;

-Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; -Mujeres que planeen quedarse embarazadas o que planeen prescindir de las medidas anticonceptivas antes del mes 3 (es decir, dos meses después de la última dosis de vacuna/placebo del estudio).

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
28/01/2013	31/03/2013	04/10/2016	12/01/2017

Promotor

GlaxoSmithKline SA España
SEVERO OCHOA 2 28760 TRES CANTOS

Contact Person

GlaxoSmithKline Biologicals - Clinical Disclosure Advisor
44 20 8990 4466

GSKClinicalSupportHD@gsk.com

Monetary support: GlaxoSmithKline Biologicals]

Centros

Activo

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON
INTERNATIONAL ESPAÑA

MADRID
MADRID

Activo

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN

MADRID
MADRID

Activo

HOSPITAL QUIRÓN MADRID
POZUELO DE ALARCÓN

MADRID

Inactivo

HOSPITAL REY JUAN CARLOS (*)

MÓSTOLES
MADRID

Hematología y Hemoterapia

Cerrado

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA
BARCELONA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE

VALENCIA
VALENCIA

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
	MADRID
	MADRID

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO
	MADRID
	MADRID

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
	SANTANDER
	CANTABRIA

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
	MAJADAHONDA
	MADRID

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
	MADRID
	MADRID

Medicamentos

	Herpes Zoster vaccine GSK1437173A
	Polvo y disolvente para suspensión inyectable
	Principios Activos: Antígeno gE
	Experimental