

Een fase 2, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie om de werkzaamheid, veiligheid en farmacodynamiek te onderzoeken van topische ionische contra-virale digoxine en furosemide therapie (ICVT) bij genitale HPV-geïnduceerde laesies van immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten.

Gepubliceerd: 09-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair doel • Farmacodynamische eigenschappen van de ionische contra-virale therapie van CLS003 verkennen in immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten met goedaardige en premaligne HPV-geïnduceerde genitale laesies. • Onderzoeken van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Vulvovaginale aandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46258

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ICVT bij HPVgeïnd. gen.laesies bij immuungecompromitteerde/-competente pat.

Aandoening

- Vulvovaginale aandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

- Cutaneuze neoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

genitale wratten / vulva dysplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cutanea Life Sciences

Overige ondersteuning: Cutanea

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Digoxine/furosemide, Genitaal, HPV-geïnduceerd, Immuungecompromitteerd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Farmacodynamische- / werkzaamheidseindpunten

- Voor beide cohorten:

- Laesie (vulva HSIL of wrat) verkleining als absolute- en procentuele reductie

in laesie diameter gemeten met schuifmaat en 3D-fotografie

- Verandering van de patiënt gerapporteerde uitkomsten (KvL en de patiënt gerapporteerde verdwijning)

- HPV viral load assessment (kwantitatieve PCR inclusief HPV genotypering van uitstrijkjes en biopsies)

- Verandering van de HPV viral load (nominaal, natuurlijke log getransformeerd en natuurlijke loggen van viral load per DNA kopieën) zoals bepaald door qPCR in uitstrijkjes en biopsies

- De gemiddelde HPV viral load (nominaal, natuurlijke log getransformeerd en natuurlijke log van de viral load per DNA-kopieën) in uitstrijkjes en biopsies

- Histologie (regressie van de vulva HSIL of AGWS, HPV genotypering)

- Lokale immuniteitsstatus (histologische veranderingen in de immuuncellen in het slijmvlies / submucosa)

- Voor vulva HSIL cohort

- Vulva HSIL, grootte en vermindering van de laesie grootte (klinische beoordeling van laesies door RECIST, absolute vermindering van de laesie grootte, laesie verkleining (percentage) gemeten door schuifmaat en 3D fotografy)
- Percentage verdwijning van vulvar HSIL laesies
- Percentage deelnemers waarbij alle vulvar HSIL laesies zijn verdwenen
- Histologie (regressie van hooggradige dysplasie geen dysplasie)
- Histologische herhaling (progressie van geen dysplasie naar hooggradige dysplasie) in deel 1 van de follow-up periode

- Voor genitale wratten cohort:

- Wrat grootte en de vermindering van de wrat grootte van de target wrat (absolute reductie in laesie grootte, laesie verkleining (percentage)) zoals gemeten door schuifmaat en 3D-fotografie
- Percentage verdwijning van genitale wratten
- Percentage deelnemers waarbij alle genitale wratten zijn verdwenen
- Klinische herhaling in het deel 1 van de follow-up periode

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen (AEs) zullen worden verzameld gedurende de studie, bij elk studiebezoek. Laboratoriumtesten voor de veiligheid, 12-lead ECG en vitale

tekenen worden meerdere keren uitgevoerd en gemeten tijdens het de studie volgens het visite- en onderzoekschema. Plasmadigoxinespiegels worden bepaald door therapeutische drug monitoring (TDM) eind week 3 (21 dagen) en 6 (dag 42). Patiënten zullen een dagelijkse vragenlijst (numerieke rating scale pijn/jeuk) over de lokale verdraagbaarheid invullen (e-dagboek).

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan papillomavirus (HPV) is de meest voorkomende seksueel overgebrachte ziekte wereldwijd en kan leiden tot goedaardige, premaligne en maligne laesies van het genitale huid en genitale mucosale oppervlakken. Bij patiënten met immunosuppressie, is de prevalentie hoger van laag- en hoog risico HPV-infecties dan in de immuuncompetente populatie en daardoor komen HPV geïnduceerde genitale laesies vaker voor bij deze groep patiënten.

Huidige chirurgische therapieën voor HPV-geïnduceerde genitale laesies zijn niet gericht op verwijderen van de HPV-infectie, maar het verwijderen van de laesies en het stimuleren van het gastheerimmuunsysteem. Het keert vaak terug en vaak veroorzaken letsels een hoge lichamelijke- en psychosociale belasting.

Cutanea Life Sciences (CLS) onderzoekt verschillende formuleringen met digoxine en furosemide als een potentiële behandeling van HPV-infecties van de huid en soortgelijk weefsel. In een gepubliceerde in vitro studie uit 2006, remde de hartglycoside digoxine en lisdiureticum furosemide replicatie van DNA-virussen, herpes simplex virus, varicella zoster-virus, humane cytomegalovirus en adenovirus. De effecten waren het beste als digoxine en furosemide in combinatie werden gebruikt als topische formulering CLS003. Van deze nieuwe benadering, genaamd Ionische Contra-Virale therapie (ICVt), wordt gesuggereerd het doeltreffendst te zijn via topische toediening.

Een mogelijkIRAAL doelwit van ICVt is het humaan papillomavirus (HPV) in verband gebracht met cutane en mucosale laesies. Specifiek, de ionische eigenschappen van digoxine en furosemide werd vastgesteld dat de K⁺ influx waarop DNA-virussen steunen voor replicatie remmen. Deze geneesmiddelen

interactie met de celmembraan ion co-transporteurs Na^+/K^+ -ATPase en $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ co-transporter. Een eerdere studie werd uitgevoerd met een groep van 80 patiënten met cutane wratten, die heeft aangetoond dat ICVt effectief en veilig is en goed wordt getolereerd.

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Farmacodynamische eigenschappen van de ionische contra-virale therapie van CLS003 verkennen in immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten met goedaardige en premaligne HPV-geïnduceerde genitale laesies.
- Onderzoeken van de klinische werkzaamheid van CLS003 in vergelijking met de gel in immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten met goedaardige en premaligne HPV-geïnduceerde genitale laesies

Secundaire Doelstellingen

- Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van CLS003 in immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten met een goedaardige en premaligne HPV-geïnduceerde genitale laesies

Onderzoeksopzet

Een fase 2 onderzoek naar de werkzaamheid en farmacodynamiek van digoxine / furosemide ICVt in immuungecompromitteerde- en immunocompetente patiënten met goedaardige en premaligne HPV-geïnduceerde genitale laesies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel - CLS003 : topische formulering (gel) met digoxine (0,125 % w/w) en furosemide (0,125 %). Vergelijkende behandeling • Vehikel topische formulering (placebo) Tijdens de behandelperiode wordt de topische formulering eenmaal per dag aangebracht.

Inschatting van belasting en risico

CLS003 bestaat uit een combinatie van de werkzame stoffen digoxine en furosemide. De cardiale glycoside digoxine en het lisdiureticum furosemide zijn op dit moment geregistreerde geneesmiddelen voor diverse indicaties zoals respectievelijk hartfalen / atrium fibrillatie en hypertensie. De formuleringen op de markt zijn orale en parenterale toedieningsvormen die tot hoge systemische blootstelling voor beide geneesmiddelen leiden. Als gevolg hiervan is er een enorme hoeveelheid preklinische en klinische ervaring met deze werkingsmechanismen. Daarom kan medicatie van deze klasse kan veilig worden toegediend bij gezonde vrijwilligers en patiënten in een topische formulering.

Potentiële gunstige effecten op AGWs en vulvaire HSIL worden onderzocht in deze studie. Door het volgen van het protocol, zorgvuldige observatie en medisch beheer zullen alle bijbehorende risico's in deze studie worden geminimaliseerd.

Contactpersonen

Publiek

Cutanea Life Sciences

Liberty Ridge Drive, Suite 3000 1500
Wayne 19087
US

Wetenschappelijk

Cutanea Life Sciences

Liberty Ridge Drive, Suite 3000 1500
Wayne 19087
US

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)

Om mee te kunnen doen, moeten de proefpersonen aan de volgende criteria voldoen:

1. Patiënten met vulvaire HSIL of AGW ≥ 18 jaar oud met, over het algemeen, een stabiele

goede gezondheid (met uitzondering van immuunsysteem aandoeningen) beoordeeld door de onderzoeker op basis van de resultaten van een medische anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG en laboratorium onderzoeken.

2. Bij immuungecompromitteerde patiënten groepen, met een immuunsuppressieve ziekte of die een immuunsuppressieve therapie ontvangen om een andere reden, inclusief, maar niet beperkt tot; patiënten met een auto-immuunziekte, HIV-patiënten, transplantatie patiënten

3. Bij genitale wratten minstens 3 genitale wratten (alleen van toepassing op deel 1 van de studie)

4. Bij vulvaire HSIL: ten minste een laesie die nauwkeurig kan worden gemeten (met RECIST criteria) in ten minste één dimensie langste diameter ≥ 20 mm of 2 loodrechte dimensies die vermenigvuldigd een oppervlak geven samen ≥ 120 mm² (alleen van toepassing op deel 1 van de studie)

5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met een negatieve urine zwangerschapstest bij de keuring/dag 0, die bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en 3 maanden erna (d.m.v. orale-, geïmplanteerde- of injecteerbare anticonceptie, spiraaltje, diafragma, condoom, ingreep waarbij de eileiders afgebonden zijn, onthouding, of in een monogame relatie met een partner die een vasectomie heeft gehad)

6. In staat zijn om deel te nemen en bereid zijn te voldoen aan de studie eisen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

7. In staat zijn om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal

8. Bereid zijn om geen andere producten te gebruiken in het te behandelen gebied, of verboden medicijnen in te nemen zolang de studie duurt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Om mee te kunnen doen, mogen de proefpersonen aan geen enkele van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Door de onderzoeker beoordeelde significante, ongecontroleerde of onstabiele ziekte in een orgaansysteem (onafhankelijk van of het geassocieerd kan worden met de immunosuppressie ziekte/behandeling, inclusief maar niet beperkt tot: psychiatrische, neurologische, hart-, long-, maag-, lever-, nier-, endocriene, hematologische of luchtwegaandoeningen

2. Het gebruikt of ontvangen hebben van topische behandeling van genitale wratten, cryotherapie, electrocoagulatie, chirurgie in het te behandelen gebied binnen 28 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie

3. Het gebruikt of ontvangen hebben van topische Vulvaire HSIL behandeling, lasertherapie of een operatie in het te behandelen gebied binnen 28 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie.

4. Pathologisch relevante huidinfecties in het te behandelen gebied met uitzondering van genitale wratten (zoals atopische dermatitis, lichen sclerose, lichen planus of psoriasis)

5. Bekende overgevoeligheid voor één van de stoffen in het onderzoeksproduct, waaronder digoxine en furosemide

6. Deelname aan een experimenteel medicijn of apparaat studie binnen de 3 maanden

voorafgaand aan de keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar

7. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de keuring.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-09-2017
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-000870-39-NL
CCMO	NL57025.056.17