

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde fase I studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamiek van CyPep-1 bij proefpersonen met huidwratten te onderzoeken

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CyPep-1 te beoordelen bij toepassing op een gezonde huid gedurende maximaal één week.* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CyPep-1 te evalueren bij toepassing op huidwratten gedurende maximaal vier...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48409

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase 1 onderzoek naar veiligheid en PD van CyPep-1 bij huidwratten

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Huidwratten, wratten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytovation AS

Overige ondersteuning: Cytovation AS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CyPep-1, Farmacodynamiek, Huidwratten, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamische / werkzaamheidseindpunten

Farmacodynamische effecten van CyPep-1 zullen worden beoordeeld op de tijdstippen die zijn aangegeven in het bezoek en beoordelingsschema (tabel 1) door

- o veranderingen in morfologie;
- o Verandering in totaal aantal wratten;
- o HPV-beoordeling van virale lading van doelwit laesies door middel van kwantitatieve PCR, waaronder HPV-genotypering in swabs en biopsieën;
- o Absolute vermindering in wratgrootte (diameter en volume) in week 4 in vergelijking met baseline, gemeten met een schuifmaat en 3D-fotografie;
- o Absolute vermindering in wratgrootte (diameter en volume) bij de follow-up (week 10 en 16) in vergelijking met baseline, gemeten met een schuifmaat en 3D-fotografie;
- o Verandering in de virale lading van HPV (nominaal, log getransformeerd en log van virale lading per DNA-kopieën) zoals bepaald door qPCR in week 1, 2,3,4, 10 en 16 in vergelijking met baseline

- o Gemiddelde HPV-virale last (nominaal, natuurlijk log getransformeerde en natuurlijke log van virale lading per DNA-kopieën) op behandelweken en in het algemeen
- o Percentage reductie en klaring van wratten
- o Indien van toepassing, cellulaire en immuunrespons in biopsieën (waaronder H&E, HPV E4, Ki67)

Farmacokinetische eindpunten

De volgende PK-monsters zullen worden geanalyseerd:

Deel 2: Dag 28 (EOT) om te bepalen of er een systemische blootstelling aan CyPep-1 is.

Eindpunten van tolerantie / veiligheid

Bijwerkingen zullen gedurende het gehele onderzoek worden verzameld, bij elk studiebezoek. Vitale functies en ECG's zullen op verschillende tijdstippen worden uitgevoerd zoals weergegeven in het bezoek en beoordelingsschema (tabel 1)

Secundaire uitkomstmaten

Verkennde eindpunten

- o Veranderingen in de morfologie
- o Veranderingen in morfologie door optische coherentie tomografie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het humaan papillomavirus (HPV) verwijst naar een groep DNA-virussen die neoplastische groei van menselijke epitheelcellen kan veroorzaken. In de huid zijn deze neoplastische tumoren algemeen bekend als wratten. De diagnose huidwratten is over het algemeen gebaseerd op klinisch onderzoek, maar het kan ook worden bepaald door specifieke histologische criteria. Sommige wratten blijven vele jaren bestaan **en onbehandelde wratten vertegenwoordigen een pool van HPV-kruisinfecties. Veel mensen vinden wratten lelijk of pijnlijk en er is veel sociaal stigma in verband met zichtbare wratten. De huidige klinische behandelingen voor HPV-geïnduceerde wratten betreft voornamelijk mechanische of chemische vernietiging. De gebruikelijke eerstelijns behandelingen zijn het lokaal aanbrengen van salicylzuur en / of trichloorazijnzuur en cryotherapie met vloeibare stikstof. Momenteel beschikbare behandelingen worden echter als pijnlijk en onvoldoende effectief beschouwd en daarom is het belangrijk geneesmiddelen te ontwikkelen met een grotere werkzaamheid en specificiteit. Zoogdiercellen staan **bekend om hun asymmetrische verdeling van elektrostatisch neutrale zwiterionische fosfolipiden in de dubbele laag van het membraan. Hun buitenmembraan blaadjes bestaan **voornamelijk uit cholinofosfolipiden met neutrale polaire kopgroepen, terwijl de aminofosfolipiden met negatief geladen kopgroepen, zoals fosfatidylethanolamine (PE) en fosfatidylserine (PS), voornamelijk worden aangetroffen in hun binnenmembraan blaadjes. Het wordt aangenomen dat deze asymmetrische lipidrang de mechanische membraanstabiliteit bevordert, waarbij vooral interacties tussen de PS op de binnen blaadjes en skelet eiwitten membraan modulerende effecten lijken te veroorzaken. Daarentegen brengen neoplastische cellen vaak PS tot overexpressie in de buitenste blaadjes van hun celmembranen, wat resulteert in een iets meer negatief geladen membraan dan normale cellen. De elektrochemische verschillen tussen normale en tumorcellen vormen een grotendeels onontdekte therapeutische mogelijkheid.

Op basis van deze waarneming heeft Cytovation CyPep-1 ontwikkeld, een chemisch gesynthetiseerd, positief geladen peptide bestaande uit 27-D aminozuren. Cytovation onderzoekt verschillende formuleringen met CyPep-1 als een potentiële behandeling voor HPV-infecties van huid en andere weefsels. De werkingsmodus van CyPep-1 werkt selectief tegen, en lyseert, HPV-geïnfekteerde cellen door het induceren van pyroptose (necrose) van geïnfekteerde keratinocyten door het omringende celmembraan te verwijderen. Hierdoor komen virale deeltjes vrij die mogelijk in-situ immunisatie veroorzaakt. De beschreven werkingsmodus van dit breedspectrumproduct is gevalideerd door uitgebreide preklinische testen en is van toepassing op alle HPV-stammen.

Dit fase 1-onderzoek is bedoeld om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van topisch CyPep-1 te onderzoeken als een mogelijke behandeling voor HPV-geassocieerde aandoeningen. Aangezien dit een eerste studie is van een lokale formulering, zullen de eerste proefpersonen vaker worden gevolgd om het veiligheidsprofiel vast te stellen. Omdat klinische

resultaten (dat wil zeggen vermindering / opruiming van de laesie) vaak langdurige behandelings- / observatieperioden vereisen, zal het onderzoeksontwerp primair gebruik maken van klinische metingen van wratafmetingen, samen met aantal virusdeeltjes van HPV als een biomarker van antiviraal effect.

Doel van het onderzoek

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CyPep-1 te beoordelen bij toepassing op een gezonde huid gedurende maximaal één week.
- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CyPep-1 te evalueren bij toepassing op huidwratten gedurende maximaal vier weken.
- * Om de activiteit van de CyPep-1 te evalueren, na vier weken behandeling en na zes en twaalf weken follow-up na de behandeling, indien toegepast op normale huidwratten, zoals beoordeeld door:
 - o Veranderingen van voorbehandeling in wratgrootte
 - o Klinische beoordelingen van de wratten morfologie
 - o Wijzigingen ten opzichte van voor de behandeling in het aantal virusdeeltjes van HPV (viral load)

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft een fase 1, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, single-center ontwerp om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamiek (PD) van lokaal aangebrachte CyPep-1 te onderzoeken bij verder gezonde patiënten met huidwratten.

Het onderzoek zal twee delen omvatten. Deel 1 zal een doelgebied van 5x5 cm gezonde huid volgen om de verdraagbaarheid en veiligheid van de formulering te bestuderen. Tijdens deze studie worden ook maximaal 3 gewone wratten, bij voorkeur aan de dorsale kant van de hand / vinger (s), behandeld. Er zullen verschillende beoordelingen worden uitgevoerd om de farmacodynamiek en (mogelijke) werkzaamheid te bepalen na een behandelingsperiode van 1 week. Deel 2 evalueert de farmacodynamiek en werkzaamheid van CyPep-1 na een behandelingsperiode van 4 weken. Studie deel 2 begint na een tussentijdse analyse, b.v. een blind data review, van studie deel 1 is uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- o CyPep-1 topische formulering 1% (w / w)
- o Topische formulering zonder werkzame stof (placebo)

Inschatting van belasting en risico

De niet-klinische onderzoeken tot op heden uitgevoerd met CyPep-1 geven aan dat er geen onverwachte bijwerkingen waren na toediening aan honden, ratten of minivarkens. De risico's die gepaard gaan met de topische toediening van

CyPep-1 aan de mens zijn nog niet geïdentificeerd bij de mens. Vanwege de topische toediening van CyPep-1 kan slechts een beperkte systemische blootstelling worden verwacht. Om het risico te beperken, wordt na toediening in Deel 1 een monitoring periode geïmplementeerd. Over het algemeen kan het risico als aanvaardbaar worden beoordeeld.

Contactpersonen

Publiek

Cytovation AS

Møllendalsveien 65C
Bergen 5009
NO

Wetenschappelijk

Cytovation AS

Møllendalsveien 65C
Bergen 5009
NO

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. Gezonde personen (mannen, niet-zwangere vrouwen), 18 tot 65 jaar, inclusief. (De gezondheid wordt vastgesteld door afwezigheid van bewijs van enige klinische significante / ongecontroleerde actieve of chronische ziekte na het uitvragen van een gedetailleerde medische en chirurgische voorgeschiedenis, en het verrichten van een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineanalyse);
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m², inclusief;
3. Geen klinisch significante systemische of dermatologische aandoeningen, die, naar de mening van de onderzoeker, de studieresultaten zullen verstoren of het risico op bijwerkingen zullen verhogen;
4. Heeft tenminste 1 (niet-peri / subunguale) huidwrat op de, bij voorkeur, dorsale zijde van de hand / vingers met een diameter van 3-10 mm (in diameter) in de langste afmeting op het huidvlak;
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urinezwangerschapstest hebben bij de keuring/ dag 0, en moeten bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek (dwz oraal, geïmplanteerd, injecteerbaar, spiraaltje, diafragma, condoom, afbinden van de eileiders, onthouding, of een monogame relatie met een partner hebben die een vasectomie heeft ondergaan);
6. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om zich aan de onderzoeksrestricties te houden;
7. De mogelijkheid om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal;
8. Bereid zijn om af te zien van het gebruik van cosmetica of andere topische producten in het behandelingsgebied gedurende de duur van het onderzoek;
9. Ermee akkoord gaan geen wratverwijderende producten (op recept of zonder recept verkrijgbaar) in het doelgebied te gebruiken of andere verboden medicijnen dan de onderzoeksmedicatie gedurende het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende proefpersonen moeten aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Een klinisch significante afwijking zoals vastgesteld door medische anamnese en lichamelijk onderzoek verkregen tijdens het keuringsbezoek die, naar de mening van de onderzoeker, de studiedoelstellingen zouden verstoren of de veiligheid van proefpersonen zou aantasten;
2. Niet bereid om effectieve (dubbele barrière) anticonceptie te gebruiken tot ten minste 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmedicijn;
3. Voor vrouwen: bij de keuring een positieve zwangerschapstest en/of vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden;
4. Een positieve test voor drugsmisbruik bij de keuring;
5. Voorgeschiedenis van alcohol of illegale drugsmisbruik (alcoholmisbruik gedefinieerd als alcoholgebruik > 21 eenheden / week);
6. Positieve testresultaten voor hepatitis B, hepatitis C of HIV;
7. Heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het studiegeneesmiddel

salicylzuur of een ander vrij verkrijgbaar wratverwijderingsproduct inclusief cryotherapie in het behandelingsgebied gebruikt;

8. Heeft noodzakelijke systemische inname van immunosuppressieve of immunomodulatoire medicatie (inclusief orale of parenterale corticosteroïden) binnen 60 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmedicijn of gedurende het onderzoek.

Routinegebruik van geïnhaleerde of intranasale corticosteroïden tijdens het onderzoek is toegestaan;

9. Een huidige en/of recidiverende klinische significante huidinfectie in het behandelingsgebied anders dan huidwratten;

10. Bekende gevoeligheid voor een van de ingrediënten van het onderzoeksproduct;

11. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;

12. Donatie van bloed of bloedverlies van > 500 ml binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voor de keuring.

13. Geen huisarts hebben;

14. Niet bereid om toestemming te geven om de huisarts op te hoogte te brengen van deelname aan deze studie;

15. Elke conditie die naar de mening van de onderzoeker de studie of het welzijn van de proefpersoon zou compliceren of compromitteren.; Alleen deel 2:

16. Behandelingsresistente / persistente wratten zoals gedefinieerd als een van de volgende:

a. Meer dan 5 verschillende behandelingen gehad die niet effectief waren inclusief lokale formuleringen en cryotherapie

b. Langer aanwezig zijn dan 6 jaar van de doelwit wrat

c. Na een actieve behandeling in een klinisch onderzoek met een experimenteel medicijn voor huidwratten.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 15-02-2019
Aantal proefpersonen: 58
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CyPep-1
Generieke naam: N.A.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2019
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2018-002733-38-NL

NL67664.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-12-2019

Datum resultaten gemeld: 21-12-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

25-09-2020