

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met safety run-in om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van DLQ02 te beoordelen, een nieuwe topische formulering Cyclosporine A (CsA), tweemaal daags gedurende vier weken toegepast op patiënten met plaque psoriasis.

Gepubliceerd: 14-04-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

De veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van twee DLQ02-topische formuleringen bij patiënten met plaque psoriasis beoordelen. De systemische blootstelling van CsA en F6H8 na plaatselijke toepassing beoordelen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51426

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DLQ02 bij patiënten met plaque psoriasis

Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Plaque Psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dermaliq Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Dermaliq Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cyclosporine A, Plaque Psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / veiligheidseindpunten

- 1) Bijwerkingen (AE)
 - 2) Laboratoriumveiligheidstesten (bloed en urine)
 - 3) 12-afleidingen ECG's
 - 4) Vitale functies
 - 5) Lichamelijk onderzoek
 - 6) Systemische levels van CsA en de nieuwe hulpstof F6H8
 - 7) Huidirritatie van niet-laesionale huid volgens lokale irritatieschaal (LIGS)
- (alleen deel A)

Aanhankelijkheid

Elektronisch dagboek met functie voor het vastleggen van foto's om de therapietrouw te controleren.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische eindpunten

- 1) Cutane PK in huidbiopten.
- 2) Systemische niveaus van CsA en de nieuwe hulpstof F6H8

Farmacodynamische en werkzaamheidseindpunten

- 1) Ernst van de beoogde psoriasislaesie na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling met behulp van klinische beoordeling van tekenen (erytheem, verharding, schilfering) uitgedrukt als TSS (Total Sum Score)
- 2) Percentage patiënten dat klinische scores behaalt van de beoogde laesie van helder (score van 0 voor elk symptoom) of bijna helder (erytheem, verharding en schilfering elk ≤ 1) in week 4.
- 3) Score voor individuele symptomen van de doellaesie (erytheem, verharding en schilfering) na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling
- 4) Doelgebied van de laesie beoordeeld door 2D-fotografieanalyse na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling
- 5) Erytheem van de doellaesie beoordeeld door multispectrale/3D-fotografie na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling
- 6) De ruwheid van de doellaesie beoordeeld door multispectrale/3D-fotografie na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling
- 7) Patiënt meldde jeuk van de doellaesie (tweemaal daags NRS via e-dagboek) na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling
- 8) De dikte van de doellaesies beoordeeld met optische coherentietomografie (OCT) (laesie en niet-laesie) na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling.
- 9) Microcirculatie van de doellaesie beoordeeld door Laser Speckle Contrast

Imaging (LSCI) na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling

10) Biomarkers op het huidoppervlak door FibroTX Patch, na 1, 2, 3 en 4 weken behandeling

11) Transepidermaal waterverlies beoordeeld door Aquaflux en GPskin, na 1, 2, 3, 4 weken behandeling.

12) Huid-pH beoordeeld door Courage en Khazaka pH-meter na 1,2,3 en 4 weken behandeling.

13) Digitale PASI-score beoordeeld met fotografie van het hele lichaam bij aanvang, einde van de behandeling en aan het einde van het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een veel voorkomende huidaandoening die tot naar schatting 3% van de wereldbevolking treft. De meest voorkomende vorm van psoriasis, psoriasis vulgaris of plaque psoriasis, wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van scherp afgebakende erythemateuze plaques bedekt met witte schubben. Deze laesies kunnen over het hele lichaam voorkomen, maar worden meestal gezien op het extensoroppervlak van de gewrichten, de onderste regionen en op de hoofdhuid. Patiënten kunnen overmatige jeuk, pijn en soms bloedingen van de laesies ervaren. Bovendien kan de visuele verschijning van psoriatische laesies de psychologische toestand en kwaliteit van leven van de patiënt ernstig beïnvloeden (Boehncke en Schön, 2015).

Een overvloed aan verschillende factoren draagt **bij aan de pathogenese van psoriasis. Er wordt echter aangenomen dat afwijkende activering van ontstekingsroutes in de huid de onderliggende oorzaak is. Overmatige infiltratie van immuun (T)-cellen in de huid en hun interacties met in de huid aanwezige immuuncellen resulteert in de hyperproliferatie van keratinocyten en daaropvolgende verdikking van de epidermis.

Vanwege het belang van de ontstekingsreactie in de pathogenese van psoriasis, is een van de behandelingen die kunnen worden voorgeschreven het immunosuppressieve medicijn Cyclosporine A, een calcineurineremmer. Cyclosporine A (CsA) is een cyclisch polypeptide met een sterk

immunosuppressief effect door de proliferatie van T-cellen omkeerbaar te blokkeren. Momenteel is CsA alleen beschikbaar als orale oplossing. Het bijwerkingenprofiel van CsA omvat misselijkheid, hypertensie en nefrotoxiciteit, waarvan de laatste onomkeerbaar kan zijn. Een topisch CsA-geneesmiddel zou een groot voordeel hebben bij de behandeling van psoriasis, aangezien het geneesmiddel direct op het doelweefsel zal worden aangebracht en er naar verwachting geen of slechts minimale systemische blootstelling zal zijn. Dit concept is in eerdere onderzoeken onderzocht, maar geen van deze onderzoeken was succesvol in het afleveren van cyclosporine door het stratum corneum.

Dermaliq heeft een nieuw topisch kandidaat-geneesmiddel voor CsA ontwikkeld: DLQ02, een vloeibare formulering met als doel de dermale afgifte van de werkzame stof aan de doelweefsels te vergemakkelijken.

In deze fase I/IIa-studie zullen de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van twee dosissterkten van DLQ02 worden beoordeeld wanneer tweemaal daags wordt toegepast op één doellaesie gedurende vier weken bij 36 patiënten met plaque psoriasis.

Doel van het onderzoek

De veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van twee DLQ02-topische formuleringen bij patiënten met plaque psoriasis beoordelen. De systemische blootstelling van CsA en F6H8 na plaatselijke toepassing beoordelen.

Onderzoeksopzet

Fase I/IIa, single-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie met een veiligheidsinlooperperiode. Het onderzoek zal bestaan uit twee delen. Het doel van deel A is om de veiligheid nauwlettend te observeren door middel van dagelijkse beoordelingen van zowel de laesionale als de niet-lesionale huid, terwijl deel B zich alleen richt op de laesionale huid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DLQ02 is een vloeibaar topisch geneesmiddel met CsA als actief. In deze studie zullen twee ciclosporineconcentraties (0,2% en 1,0%) worden beoordeeld

Inschatting van belasting en risico

Van DQL02 wordt verwacht dat het een lokaal immunosuppressief effect heeft dat geassocieerd is met het actieve ingrediënt CsA. De risico's verbonden aan de lokale toediening van DQL02 aan mensen zijn nog niet geïdentificeerd, omdat deze verbinding nog niet op de huid van mensen is aangebracht. Het effect van de hulpstof F6H8 op het oog is echter onderzocht in 5 klinische onderzoeken en

heeft een uitstekende verdraagbaarheid tijdens gebruik aangetoond. Het oog zelf is extreem gevoelig voor irriterende stoffen en na het aanbrengen van druppels op het oog ontstaat er vaak uitsmeer op de gevoelige huid rond het oog. Daarom wordt de oculaire veiligheid van F6H8 beschouwd als een gevoelige indicator voor irritatie die kan optreden na lokale toediening van F6H8 op de huid. Risico's verbonden aan systemische CsA-behandeling zijn onder andere nefrotoxiciteit en hypertensie. Dit wordt niet verwacht met DLQ02 aangezien systemische blootstelling onwaarschijnlijk is en de maximale dosis 29 keer lager is dan de maximaal toegestane dosis voor systemische ciclosporine.

Contactpersonen

Publiek

Dermaliq Therapeutics Inc.

1201 North Market Street Suite 111
Wilmington DE 19801
NL

Wetenschappelijk

Dermaliq Therapeutics Inc.

1201 North Market Street Suite 111
Wilmington DE 19801
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)

Patiënten moeten:

- 1) Man of niet-zwangere, geen borstgevende vrouw zijn.
- 2) Tenminste 18 jaar oud zijn op het moment van toestemming.
- 3) Stabiele psoriasis plaque psoriasis hebben (gedurende ≥ 6 maanden), bevestigd door de patiënt.
- 4) Een maximaal (behandelbaar) BSA hebben van 2,5% (alleen deel B)
- 5) Een doelplaque (gebied) hebben dat geschikt is voor behandeling $\geq 15\text{cm}^2$ en $\leq 100\text{cm}^2$ met een ernst gedefinieerd door TSS-score ≥ 4 , met tenminste een klinische score van ≥ 2 voor ofwel erytheem of verharding en ≥ 1 voor de symptoomschaal.
- 6) In staat en bereid zijn om instructies op te volgen en te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen, inclusief deelname aan alle onderzoeken en bezoeken van het onderzoek.
- 7) Schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.
- 8) Bereid zijn om af te zien van medicijnen voor psoriasis volgens de wash-out-periodes.
- 9) Patiënten en hun partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken voor de duur van het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen niet:

- 1) Een huidige en/of terugkerende klinisch significante huidaandoening hebben die de klinische bevindingen van het onderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker, kan verstoren.
- 2) Een huidige diagnose hebben van andere psoriasis dan plaque psoriasis (inclusief psoriasis guttata, psoriasis erythroderma en pustuleuze psoriasis).
- 3) Gebruik maken van de volgende medicijnen tegen psoriasis. De uitwasperiodes staan **hieronder vermeld.
 - Lokale behandeling van plaques met anti-psoriatica (bijv. vitamine D-analogen, corticosteroiden, retinoiden, tacrolimus of andere calcineurineremmers behalve CsA (verboden): 2 weken voorafgaand aan baseline.
 - Verzachtende of kalkverzachtende behandelingen op doelplaques (inclusief salicylzuur): vanaf baseline.
- 4) Een huidige systemische behandeling hebben met psoriasismedicatie (bijv. Retinoiden en immunomodulerende geneesmiddelen zoals methotrexaat en tacrolimus, CsA of een behandeling met biologische geneesmiddelen.)
- 5) Beginnen met de behandeling met systemische of lokaal werkende medicijnen die het onderzoeksdoel kunnen tegenwerken of beïnvloeden (bijvoorbeeld

- medicijnen waarvan bekend is dat ze psoriasis veroorzaken of verergeren, inclusief maar niet beperkt tot antimalariamiddelen, bètablokkers [bijvoorbeeld propranolol], lithium, jodiden angiotensine-converterende enzymremmers, nifedipine, indomethacine, ciprofloxacine en difenhydramine) voorafgaand aan baseline (therapie met een stabiele dosis is toegestaan).
- 6) Beginnen met de behandeling met CYP3A4-interactieve geneesmiddelen [bijv. miconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, diltiazem, ritonavir, verapamil, grapefruit].
- 7) Een voorgeschiedenis van PUVA hebben als $>1000 \text{ J/cm}^2$ of >200 cumulatieve behandelingen.
- 8) Hebben deelgenomen aan een klinische onderzoeksstudie binnen 90 dagen, of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksproduct, welke van de twee het grootst is, voorafgaand aan het screeningbezoek.
- 9) Werknemers van een studielocatie zijn, of directe familieleden van een studielocatie of een sponsormedewerker.
- 10) Langdurige blootstelling aan UV-licht hebben binnen twee weken voorafgaand aan studiedag 1 of van plan zijn dergelijke blootstellingen tijdens het onderzoek te ondergaan.
- 11) Een geschiedenis van drugsmisbruik hebben in de afgelopen twee jaar.
- 12) Regelmatig alcohol gebruiken, bij mannen >21 eenheden per week en vrouwen >14 eenheden per week (1 eenheid ongeveer 240 ml bier, 25 ml 40% sterke drank of een glas wijn van 125 ml), of een geschiedenis van alcoholmisbruik binnen de afgelopen twee jaar.
- 13) Verandering van rookgewoonten gedurende de 4 weken voor aanvang van de studie of tijdens de studie; rokers mogen maximaal 6 sigaretten per dag gebruiken als roken een huidige gewoonte is.
- 14) Klinisch significante abnormale biochemie, hematologie of urineonderzoek hebben, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 15) Leverfunctietesten (ALT, AST, GGT, ALP) hebben een bereik van $>2,5 \times$ de bovengrens van normaal van elke parameter bij screening.
- 16) Een klinisch significante abnormale nierfunctie hebben (inclusief elk stadium van chronische nierziekte).
- 17) Positieve resultaten hebben op het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), het hepatitis C-virusantilichaam (HCV Ab) of het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
- 18) Tijdens de studie of in de 2 weken vóór de start van de studie laten vaccineren met een levend vaccin.
- 19) Vaccineren tegen SARS-CoV-2 binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosering, of gepland in de loop van het onderzoek.
- 20) Een voorgeschiedenis van maligniteit hebben, behalve adequaat behandelde niet-invasieve huidkanker (basaal- of plaveiselcelcarcinoom).
- 21) Klinisch significante ziekte of infectie hebben die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek in de 4 weken vóór het baselinebezoek en tijdens het onderzoek een contra-indicatie kan vormen voor deelname aan het onderzoek.
- 22) Een voorgeschiedenis hebben van gevoeligheid voor een van de onderzoeksmedicatie, of componenten daarvan, of een voorgeschiedenis van

allergie voor medicijnen of andere aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker of medische monitor, deelname contra-indiceren.

23) Klinisch significante ongecontroleerde hypertensie hebben zoals beoordeeld door de onderzoeker (stabiele behandeling is toegestaan).

24) Er niet in slagen om de onderzoeker te overtuigen van de geschiktheid om deel te nemen aan het onderzoek om een **andere reden.

25) Bloedverlies of -donatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening.

26) Evotears® of Novatears® een week voor dag 1 hebben gebruikt of van plan zijn het in de loop van het onderzoek te gebruiken

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2022
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DLQ02
Generieke naam:	Ciclosporine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2023

Soort: Amendement

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

EUCTR2022-001071-13-NL

NL80977.056.22