

Een dubbelblind, prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van Cevira® te evalueren bij patiënten met cervicale histologische hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL)

Gepubliceerd: 04-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Cevira® vergeleken met placebo bij de behandeling van patiënten met cervicale histologische HSIL.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50923

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

YHGT-CEV-R1

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Cervicale dysplasie, Cervicale intra-epitheliale neoplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GCP-Service International Ltd. & Co. KG

Overige ondersteuning: Company: Asieris MediTech Co.;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cervicale dysplasie, CIN, HSIL, SIL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aandeel patiënten met respons 6 maanden na de eerste behandeling;

Respons wordt als volgt gedefinieerd:

- Normale histologie; of
- LSIL-histologie en opklaring van baseline HPV

Secundaire uitkomstmaten

- Het aandeel HPV-positieve patiënten met opklaring van baseline HPV 6 maanden na de eerste behandeling.
- Het aandeel HPV16-positieve patiënten met opklaring van HPV16 6 maanden na de eerste behandeling.
- Het aandeel HPV16- en/of HPV18-positieve patiënten met opklaring van baseline HPV 6 maanden na de eerste behandeling.
- Het aandeel patiënten met histologische regressie, gedefinieerd als LSIL of normale histologie, 6 maanden na de eerste behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cervicale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL) is een aandoening van het baarmoederhals-slijmvlies die ook wel cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) wordt genoemd. HSIL wordt veroorzaakt door een persisterende oncogene humaan papillomavirus (HPV)-infectie. HPV-infectie komt veel voor bij seksueel actieve vrouwen, met een risico over het hele leven van zo'n 75%. De meeste HPV-infecties zijn in latente vorm aanwezig en gaan bij zo'n 90% van de getroffen personen binnen drie jaar spontaan over. Bij personen bij wie het niet overgaat, kan een persisterende oncogene HPV-infectie leiden tot HSIL en invasieve kanker van de baarmoederhals.

Volgens de meest recente versie (2019) van de ACS-richtlijn voor baarmoederhalskankerscreening zijn de prioriteitsbehandelingen excisie (voorkeur) en ablatie. Vrouwen van 25 t/m 65 jaar (voorkeur) moeten meedoen aan baarmoederhalskankerscreeningsprogramma en elke 5 jaar primaire HPV-testen ondergaan; wanneer dit niet beschikbaar is, moeten elke 3 jaar cervicale cytologietesten worden gedaan of elke 5 jaar co-testen (HPV-testen in combinatie met cytologie). Histologische HSIL wordt vermoed naar aanleiding van abnormale cytologie en/of persisterend oncogeen HPV, en de diagnose wordt bevestigd door middel van een colposcopisch geleide biopsiestaal.

HSIL wordt over het algemeen behandeld door verwijdering of vernietiging van het abnormale baarmoederhalsweefsel met behulp van excisie (laser, loop electrosurgical excisional procedure (LEEP), koudmesconisatie) of ablatie (cryotherapie, laservaporisatie). Zowel de ablatie- als de excisiebehandelingen in de praktijk zorgen voor 80% (één behandeling) en 95% (meerdere behandelingen) complete respons, maar bij tot 15% van de behandelde gevallen treedt recidive op. De huidige behandelmethoden kunnen een risico op vaginale krampen, afscheiding, bloedingen en infecties met zich meebrengen. LEEP wordt ook in verband gebracht met een verhoogd risico op preterm bevalling. Vanwege de ongewenste bijwerkingen, met name het risico voor toekomstige zwangerschappen, is het van belang om overbehandeling te voorkomen bij jonge vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Cevira® is gericht op de behandeling van patiënten met HSIL-histologie en toereikende colposcopie. De behandeling is ablatief, verwijdert cervicale intra-epitheliale laesies selectief en brengt mogelijk regressie van oncogeen HPV teweeg. De behandeling houdt de onderliggende stroma intact en daarmee de functie van de cervix, wat de bijwerkingen voorkomt die gepaard gaan met operatieve ingrepen.

Cevira® voor vaginaal gebruik wordt bereid als zalfformulering. Het geneesmiddel wordt vaginaal toegediend aan de cervix door de gynaecoloog met behulp van een geneesmiddelaafgiftehulpmiddel dat een integrale lichtbron bevat die wordt gebruikt bij de fotoactivatie van de fotosensitizer, het Cevira CL7-hulpmiddel. Het beoogde doseringsregime is één behandeling, en één herbehandeling na drie maanden indien klinisch geïndiceerd. De dosis en het regime zijn gebaseerd op de resultaten van het fase 2b-onderzoek, waarin werd geconcludeerd dat Cevira® (HAL HCl 5%) de meest effectieve dosis was.

Fotodynamische therapie (PDT) is gebaseerd op de accumulatie van een fotosensitizer of de precursor daarvan in de doelcellen, die bij belichting reactieve zuurstof genereren die de aangetaste cellen vernietigt door apoptose en necrose. HAL is de hexylester van aminolevulinezuur, een endogene stof die is omgezet in intermediaire fotoactieve porfyrine in de heembiosynthese. Exogene HAL wordt opgenomen door de cervicale epitheliale cellen en komt daardoor in de heembiosyntheseroute terecht, wat resulteert in een selectieve accumulatie van fotoactieve porfyrine in HSIL-cellen. Daarom worden HSIL-laesies bij fotoactivatie met rood licht (~635 nm) selectief geraakt waardoor de onderliggende normale stroma intact blijft. De reden voor de selectieve accumulatie van fotoactieve porfyrine (PAP) bij HSIL is niet volledig duidelijk maar omvat veranderingen in de metabole activiteit van aangetaste cellen in vergelijking met normale cellen. De potentiële voordelen van de Cevira®-behandeling ten opzichte van bestaande modaliteiten zijn aanzienlijk. Cevira® is een integrale geneesmiddel-hulpmiddelbehandeling die eenvoudig kan worden toegepast in de praktijkkamer. Het is een lokale, niet-invasieve procedure die de cervixfunctie intact houdt. De behandeling heeft weinig lokale bijwerkingen en de patiënt is onmiddellijk na toediening vrij om normale dagelijkse activiteiten hervatten. De behandeling kan gemakkelijk worden herhaald, en het kan een weefselsparend alternatief zijn voor observatie en operatie bij patiënten met CIN.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Cevira® vergeleken met placebo bij de behandeling van patiënten met cervicale histologische HSIL.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is opgezet als een dubbelblind, prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenteronderzoek bij patiënten met een toereikende colposcopie en histologische diagnose van HSIL. Patiënten worden gerandomiseerd naar Cevira® of placebo (2:1). Inclusie wordt gebaseerd op histologische diagnose vastgesteld door een panel van pathologische deskundigen van centrale laboratoria in elke regio (China, VS en Europa). De randomisatie wordt gestratificeerd naar CIN-diagnose (CIN2 of CIN3) en HPV-status (HPV-, HPV16+ of HPV18+Oth+).

De Cevira®-behandeling is een integrale combinatie van geneesmiddel en hulpmiddel; Cevira® 5% HAL HCl-zalf en Cevira® CL7-hulpmiddel. Het hulpmiddel is een rode-lichtbron op basis van led voor eenmalig gebruik. Het hulpmiddel zet 5 uur na aanbrengen automatisch het licht aan en biedt continue fotoactivatie van 125 J/cm² gedurende 4,6 uur voordat het automatisch weer uitgaat.

De placebozalf bevat alleen een medium en lijkt qua uiterlijk en consistentie op de Cevira®-zalf. Het placebohulpmiddel is qua uiterlijk identiek aan het

Cevira®-hulpmiddel maar geeft geen licht.

Het hulpmiddel en de zalf worden toegediend door een gynaecoloog in het ziekenhuis. De patiënt verwijdt het hulpmiddel zelf na ten minste 11 uur, maar niet later dan 24 uur na aanbrengen.

Patiënten krijgen een of twee behandelingen; een tweede behandeling wordt toegediend bij patiënten die na 3 maanden een cytologie van LSIL of ernstiger hebben (HSIL). Het herbehandelingsbezoek (bezoek 5) dient binnen 1 maand na de beoordeling na drie maanden (bezoek 4) plaats te vinden.

Alle patiënten leggen na 6 maanden een beoordelingsbezoek af voor primaire en secundaire werkzaamheid/prestatie en veiligheidsevaluatie (bezoek 7). Alle patiënten (placebo- en actieve behandelingsgroep) nemen gedurende 6 maanden aan het onderzoek deel voor de primaire en secundaire werkzaamheid/prestatie en veiligheidsbeoordeling. Bovendien worden de hulpmiddelgerelateerde bijwerkingen (ISO 14155 en MPSV) en tekortkomingen van het hulpmiddel geëvalueerd om de impact op het risico-batenprofiel van het medische hulpmiddel te beoordelen. Om het risico voor patiënten in de placebogroep tot een minimum te beperken, worden deze patiënten gedeblindeerd bij het bezoek na 6 maanden om het onderzoek af te ronden. Daarna worden deze patiënten gevolgd conform de lokale standaardzorg.

Alle patiënten in de actieve behandelingsgroep worden gedurende nog 6 maanden gevolgd in een open-labelverlenging van het onderzoek.

Na 12 maanden (bezoek E1) worden aanvullende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens verzameld om de onderzoeksverlengingseindpunten te beoordelen.

De veiligheid (ongewenste voorvallen) wordt beoordeeld bij behandelingsbezoek(en), en na 3, 6 en 12 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het hulpmiddel en de zalf worden toegediend door een gynaecoloog in het ziekenhuis. De patiënt verwijdt het hulpmiddel zelf na ten minste 11 uur, maar niet later dan 24 uur na aanbrengen. Patiënten krijgen een of twee behandelingen; een tweede behandeling wordt toegediend bij patiënten die na 3 maanden een cytologie van LSIL of ernstiger hebben (HSIL). De Cevira®-behandeling is een integrale combinatie van geneesmiddel en hulpmiddel; Cevira® 5% HAL HCl-zalf en Cevira® CL7-hulpmiddel. Het hulpmiddel is een rode-lichtbron op basis van led voor eenmalig gebruik. Het hulpmiddel zet 5 uur na aanbrengen automatisch het licht aan en biedt continue fotoactivatie van 125 J/cm² gedurende 4,6 uur voordat het automatisch weer uitgaat. De placebozalf bevat alleen een medium en lijkt qua uiterlijk en consistentie op de Cevira®-zalf. Het placebohulpmiddel is qua uiterlijk identiek aan het Cevira®-hulpmiddel maar geeft geen licht.

Inschatting van belasting en risico

Aantal bezoeken aan arts/onderzoeker: 6 bezoeken op locatie en 2 telefonische follow-upgesprekken. Bezoeken op locatie omvatten colposcopie (4), biopsie (3), HPV-testen (3), cytologie (3), zwangerschapstest met urine (5) Aantal en type

vragenlijsten en/of dagboeken: patiëntendagboek omvat informatie over het hulpmiddel, mogelijke bijwerkingen. De patiënt moet de gegevens invullen over de verwijderingstijd van het hulpmiddel en het lichtsignaal op het hulpmiddel na verwijdering.

Bovendien wordt de patiënt gevraagd eventuele problemen en ongemakken te beschrijven die zij tijdens of na de behandeling heeft ervaren.

Mogelijke schadelijke bijwerkingen van de behandeling: geen Voorziene ongewenste voorvallen/fysiek of psychisch ongemak: ongemak/pijn in buik en cervix, vaginale afscheiding en bloedingen tijdens en na de behandelprocedure.

Deze ongewenste voorvallen gaan doorgaans binnen een paar dagen na de behandeling over. Er worden geen onacceptabele bijwerkingen verwacht.

Voordeel: Cevira® is een lokale, niet-invasieve procedure die de cervixfunctie intact houdt. De behandeling heeft weinig lokale bijwerkingen en de patiënt is onmiddellijk na toediening vrij om normale dagelijkse activiteiten hervatten.

De behandeling kan gemakkelijk worden herhaald, en het kan een weefselsparend alternatief zijn voor observatie en operatie bij patiënten met CIN.

Contactpersonen

Publiek

GCP-Service International Ltd. & Co. KG

Jonkerbosplein 52
Nijmegen 6534 AB
NL

Wetenschappelijk

GCP-Service International Ltd. & Co. KG

Jonkerbosplein 52
Nijmegen 6534 AB
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. Door biopsie bevestigde HSIL-histologie vastgesteld door een panel van 3 pathologen van een centraal laboratorium in elke regio (China, VS en Europa);
2. Toereikende colposcopie, omvattende:
 - a. visualisatie van de gehele cervicale transformatiezone inclusief de squamocolumnaire junctie
 - b. visualisatie van de gehele laesierand
3. Colposcopisch zichtbare laesie na biopsie, voor behandeling (Let op: Om een colposcopisch zichtbare laesie na biopsie te waarborgen dient de laesie voorafgaand aan de biopsie ongeveer 15% van de baarmoederhals te bedekken)
4. Baarmoederhals van gemiddelde grootte (ongeveer 27 mm in diameter) geschikt voor toepassing van het Cevira®-hulpmiddel
5. Vrouw (die geen borstvoeding geeft, met negatieve zwangerschapstest en die ofwel een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt gedurende het hele onderzoek en tot 30 dagen na het einde van het onderzoek, ofwel ten minste 1 jaar postmenopauzaal is, of gesteriliseerd)
6. Leeftijd 18 of ouder (Let op: Patiënten van 18-20 mogen niet actief worden geworven)
7. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Door biopsie bevestigde HSIL (CIN3)-histologie met een totaal laesiegebied dat meer dan de helft van het baarmoeder(hals)gebied beslaat
2. Invasieve baarmoederhalskanker
3. Adenocarcinoom in situ, of andere glandulaire intra-epitheliale laesies
4. Laesie(s) die zich uitstrekken tot het cervixkanaal (zoals klinisch geïndiceerd en uitvoering endocervicale curettage [ECC]-test naar het oordeel van de onderzoekers)
5. Laesie(s) die zich uitstrekken tot de vaginawand
6. Huidige ernstige bekkenontsteking, ernstige cervicitis of andere ernstige gynaecologische infectie vastgesteld door colposcopie en klinisch onderzoek
7. Vaginale bloedingen op het moment van de behandeling naar het oordeel van de onderzoeker

8. Zwangerschap
9. Borstvoeding
10. Bevalling of miskraam binnen zes weken voor inschrijving
11. Patiënten die eerder een operatieve behandeling kregen, een onvolledige cervicale structuur hebben en recidiverende HSIL hebben; of patiënten die een andere behandeling kregen na de bevestigde diagnose HSIL
12. Geschiedenis van toxic shock syndrome
13. Bekende of vermoedelijke porfyrie
14. Bekende allergie voor hexaminolevulinaat of vergelijkbare verbindingen (bijv. methylaminolevulinaat of aminolevulinezuur)
15. Bekende siliconenallergie
16. Gebruik van een pacemaker voor het hart en andere elektronische implantaten
17. Gebruik van mechanische barrières zoals het anticonceptiemiddel FemCap
18. Ongeschikte anatomische en fysiologische aandoeningen (natuurlijk of verworven door ziekte) zoals metrorragie en oorzaken (myoom, endometriumcarcinoom, polyposis etc.), uterus-/cervixprolaps, vaginale droogheid, periode van de menstruatie van de vrouw en overig
19. Deelname aan andere therapeutische klinische onderzoeken met onderzoeksmiddelen tegelijkertijd of in de afgelopen 30 dagen
20. Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt zijn voor deelname
21. Patiënt is de onderzoeker of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator, andere medewerker of verwant daarvan die direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-02-2022
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: eenmalig gebruik Cevira rood LED lichtbron CL7 apparaat
Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cevira®
Generieke naam: Hexaminolevulinate, hexaminolevulinate hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2020-001342-19-NL

NCT04484415

NL77881.000.21