



Dipartimento di Medicina Interna
UOC 280 Dermatologia
UOS S46 280 Centro MTS
Tel. 02 55035200
mail: marco.cusini@policlinico.mi.it

- Responsabile: **Dottor Marco Cusini**

Protocollo di studio: CONDILODERM

Versione n.3 dell'8 novembre 2017

Titolo proposto

STUDIO COMPARATIVO DI EFFICACIA TRA COMPLESSO "NITRIZINC"
(VERRUTOP®) E CRIOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELLE VERRUCHE
GENITALI ESTERNE

Background e razionale

Le verruche genitali esterne (VGE) o condilomi rappresentano la più frequente manifestazione cutaneo-mucosa genitale dell'infezione da *human papillomavirus* (HPV), virus a DNA a doppia elica dotato di tropismo per gli epitelii di cui ne induce la proliferazione. Fino ad oggi sono stati identificati circa 200 ceppi, di cui 100 ben caratterizzati. Si tratta di virus specie-specifici che, in base al loro potere oncogeno, vengono classificati come a "basso rischio", a "rischio intermedio" e a "rischio elevato". Il 90% delle VGE sono causate dai ceppi HPV 6 e 11 (ceppi a basso rischio). Clinicamente le VGE si presentano come neoformazioni singole o multiple dell'area ano-genitale che possono assumere aspetto maculo-papuloso (condilomi piatti) o vegetante (condilomi acuminati). La diagnosi è clinica e, solo nei casi dubbi, istologica.

Ad oggi non esiste una terapia in grado di eradicare con certezza l'infezione virale e, pertanto, il trattamento consiste nella distruzione delle VGE che può essere ottenuta con svariate metodiche (2). I trattamenti per le VGE possono infatti essere distinti in due categorie: i trattamenti domiciliari (imiquimod, podofillotossina, sinecatechine) che il paziente effettua in autonomia e trattamenti ambulatoriali (crioterapia, diatermocoagulazione, laser ablazione, Verrutop®) somministrati dal personale sanitario. Non esiste un trattamento terapeutico d'elezione e questo viene confermato anche dai dati presenti in letteratura. Pertanto la scelta del trattamento viene abitualmente effettuata in base alle caratteristiche delle lesioni (numero, sede, dimensioni) e alle caratteristiche proprie del paziente (età, comorbidità, gravidanza, ecc).

Scopo

In questo studio si vuole valutare l'efficacia di Verrutop®, soluzione a base di Nitrizinc Complex, dispositivo medico di recente commercializzazione per il trattamento indolore delle verruche genitali esterne, mediante procedura comparativa con la Crioterapia (1), metodo tra i più diffusi nella pratica clinica con dati di efficacia del 55% (3). Verrutop® svolge un'azione selettiva sulla verruca, risparmiando la cute sana; ciò determina una bassa invasività del trattamento con minor incidenza di effetti collaterali e di esiti post-trattamento; inoltre l'ossido nitrico, che si genera durante la terapia con Verrutop®, svolge un'azione antivirale riducendo così il rischio di recidive.





Partecipanti

Un totale di 120 pazienti, 40 per Centro Clinico (inclusi i drop-out che non saranno rimpiazzati) saranno arruolati. I pazienti verranno sottoposti al trattamento con Crioterapia e al trattamento con Verrutop®.

Rientreranno nell'arruolamento, tutti i pazienti che incontrano tutti i criteri di inclusione. I pazienti verranno assegnati ad uno dei due bracci di trattamento secondo una lista di randomizzazione a blocchi di 4 pazienti appositamente redatta (Appendice A).

Criteri di inclusione

Verranno inclusi i pazienti che incontrano le seguenti caratteristiche:

- Età: 18-50 aa
- Primo episodio mai trattato
- Numero di lesioni: da 3 a 10
- Dimensioni della singola lesione: 1-5 mm
- Sede: pene/vulva/regione perianale

Criteri di esclusione

- Pazienti trattati in precedenza
- Pazienti circoncisi
- Pazienti immunodepressi per causa patologica e/o iatrogena
- Pazienti affetti da diabete mellito
- Donne gravide

Le donne in età fertile idonee allo studio dovranno sottoporsi ad adeguati metodi di natura contraccettiva per tutta la durata dello studio.

Tutti i pazienti idonei dovranno capire la natura dello studio e firmare un consenso informato appositamente redatto.

Luogo di svolgimento dello studio

Lo studio verrà svolto presso la U.O.C Dermatologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano – Centro di Malattie Sessualmente Trasmesse – individuato come Centro Coordinatore.

Gli altri centri clinici coinvolti sono il:

- Centro di Dermatologia Genitale e per le Infezioni Sessualmente Trasmissibili afferente alla Struttura Complessa Dermatologia, A.O.U Città della Salute e della Scienza, Torino
- Centro di Malattie Sessualmente Trasmesse, U.O Dermatologia, A.O Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna





Protocolli terapeutici

Crioterapia: trattamento basato sull'applicazione di azoto liquido; l'azoto è un gas inerte, non infiammabile, che allo stato liquido raggiunge -196°C , temperatura idonea per l'induzione della citolisi del tessuto patologico. L'azoto liquido può essere applicato sulla verruca mediante svariati dispositivi, tra cui i più utilizzati sono quelli che permettono l'erogazione del prodotto sotto forma di spray. La durata dell'applicazione varia in funzione della lesione trattata e in media dura pochi secondi.

Verrutop®: soluzione a base di Nitrizinc Complex®. Questa soluzione applicata sulle verruche causa un cambiamento di colore (bianco-giallastro) ed un indurimento del tessuto trattato (processo di "mummificazione") favorendo il rinnovamento delle cellule della cute e il distacco della verruca. Il trattamento deve essere svolto da personale sanitario e si svolge nell'estrazione del prodotto da una fiala mediante un capillare e nell'applicazione dello stesso direttamente sulla verruca mediante contatto diretto.

Il paziente dovrà tornare ad una visita di controllo dopo il periodo di tempo deciso dal medico per valutare l'evoluzione delle verruche ed eventualmente ripetere l'applicazione dovessi rendersi necessario.

Sintesi del disegno sperimentale

Al momento dell'arruolamento i pazienti saranno trattati o con Verrutop® o con Crioterapia. Saranno poi rivalutati 10 giorni dopo la prima seduta di trattamento e, in caso di persistenza delle lesioni, verrà effettuata un'altra applicazione, per un massimo di 4 trattamenti. Al termine delle 4 sedute lo sperimentatore valuterà la risposta al trattamento; la valutazione prevede 3 opzioni:

- regressione completa
- regressione parziale (riduzione \geq del 50% del numero di lesioni)
- regressione assente (riduzione $<$ 50% del numero di lesioni)

La tollerabilità dei due trattamenti verrà valutata sia dallo sperimentatore che dal paziente durante ed al termine dello studio e sarà espressa come buona, moderata, scarsa dopo valutazione, ad ogni visita di follow-up, di 3 parametri:

- dolore riferito dal paziente e definito come: lieve 1 – moderato 2 - intenso 3
- prurito riferito dal paziente e definito come: lieve 1 – moderato 2 - intenso 3
- infiammazione (osservata dal medico) e definita come: eritema: 1 – erosione: 2 – bolle: 3 – ulcera: 4

Solo i pazienti con regressione completa delle lesioni entreranno in follow-up (T0), mentre i pazienti con regressione parziale o assente verranno indirizzati ad altro trattamento convenzionale. Le visite di follow-up saranno effettuate dopo 1 mese (T1) e 3 mesi (T2) da T0. In caso di recidiva durante il follow-up, il paziente verrà indirizzato ad altro trattamento convenzionale.





I risultati ottenuti verranno sottoposti ad analisi di significatività statistica per la rilevazione di efficacia, tollerabilità e azione sulle recidive.

Obiettivi primari

Valutare il miglior outcome clinico, tra quello dato da Verrutop® e la Crioterapia, per il trattamento di verruche genitali esterne, effettuato mediante procedura comparativa.

Obiettivi secondari

- Valutare la tollerabilità del trattamento Verrutop®
- Valutare la frequenza di recidive a seguito della risoluzione completa.
- Standardizzazione dei regimi di trattamento per l'asportazione di verruche genitali esterne dato l'ampio spettro di metodiche auspicabili.

Randomizzazione

I pazienti verranno assegnati ad uno dei due bracci secondo una lista di randomizzazione a blocchi di 4 pazienti appositamente redatta (Appendice A). Solo in seguito all'arruolamento di ogni paziente lo statistico comunicherà ai clinici il trattamento da assegnare per meglio garantire la gestione di randomizzazione.

Sample size

La dimensione del campione è stata stabilita tenendo conto sia della numerosità della casistica afferente alla nostra Unità Operativa sia considerando 6 mesi come un tempo adeguato per la durata dello studio. In questi 6 mesi ci si attende di arruolare 120 soggetti (60 per braccio), con una compliance molto elevata. In base ai dati della letteratura (2) e alla nostra esperienza clinica, prevediamo che una percentuale la guarigione nel gruppo CRT del 50% e nel gruppo dei trattati pari al 75% (Tabella).

	VRT	CRT
Guariti	45 (75%)	30 (50%)
Non guariti	15 (25%)	30 (50%)
	60 (100%)	60 (100%)

In base a questi dati ci aspettiamo quindi, per i pazienti trattati con Verrutop®, un RR di guarigione pari a 1.50 (IC 95% da 1.12 a 2.01). [Alternativamente, l'RR di fallimento sarebbe pari a 0.50 (IC95% 0.30-0.83).]





Analisi statistica

I dati quantitativi saranno presentati come media e deviazione standard se normalmente distribuiti (Shapiro Wilk test), altrimenti con mediana e percentuali; mentre le variabili qualitative saranno descritte come conteggi e percentuali. Le percentuali di efficacia nei 2 gruppi di pazienti saranno presentate con relativo intervallo di confidenza al 95% e confrontate tramite test chi quadrato o test esatto di Fisher. Anche i diversi parametri della tollerabilità saranno analizzati con i predetti test. Per tenere conto di altri eventuali fattori saranno utilizzati modelli di regressione logistica per l'efficacia o modelli di regressione multinomiale per la tollerabilità.

Conclusioni – Risultati attesi-

Il carattere del progetto consiste nella valutazione dell'efficacia terapeutica e del miglior outcome clinico per il trattamento delle verruche genitali esterne, mediante procedura comparativa tra Verrutop® e la Crioterapia. In termini di risultati attesi, ci si attende:

- una scomparsa parziale e completa delle verruche genitali esterne a seguito di entrambi i trattamenti (Verrutop® e Crioterapia) sebbene con un'efficacia maggiore sia in termini di risoluzione clinica della lesione che in termini di tasso di recidive post-trattamento in pazienti trattati con Verrutop®;
- una maggiore tollerabilità del trattamento Verrutop® rispetto alla Crioterapia sulla base dei meccanismi d'azione di ambedue i trattamenti. Verrutop® svolge un'azione selettiva sulla verruca, risparmiando la cute sana perilesionale; ciò determina una bassa invasività del trattamento con minor incidenza di effetti collaterali e di esiti post-trattamento. A differenza, la Crioterapia è spesso gravata da effetti avversi post-trattamento e dalla presenza di esiti cicatriziali.





BIBLIOGRAFIA

1. Cusini M., Micali G., Lacarrubba F., Puviani M., Barcella A., Milani M. **Efficacy and tolerability of nitric-zinc complex in the treatment of external genital warts and "difficult-to-treat" warts: a "proof of concept", prospective, multicentre, open study.** *G Ital Dermatol Venereol.* (2015) Dec;150(6):643-8
2. Thurgar E., Barton S., Karner C., Edwards SJ. **Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation.** *Health Technol Assess.* (2016) Mar;20(24): v-vi, 1-486. doi: 10.3310/hta20240. Review.
3. Sherrard J., Riddell L. **Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts.** *Int J STD AIDS* (2007) Jun; 18(6):365-8.
4. Gilson RJC., Ross J., Maw R., Rowen D., Sonnex C., Lacey. **A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external genital warts.** *CJN Sex Transm Infect* (2009); 85: 514 - 19





Appendice A. Lista randomizzazione

VTP_CR_ITA17

SITE 1

Version 1
01/09/2017

SITE: 1	GENDER	RANDOM CODE	TREATMENT
	MALES	101	Verrutop [®]
		102	Cryotherapy
		103	Cryotherapy
		104	Verrutop [®]
		105	Verrutop [®]
		106	Cryotherapy
		107	Verrutop [®]
		108	Cryotherapy
		109	Verrutop [®]
		110	Verrutop [®]
		111	Cryotherapy
		112	Cryotherapy
		113	Cryotherapy
		114	Verrutop [®]
		115	Verrutop [®]
		116	Cryotherapy
		117	Verrutop [®]
		118	Cryotherapy
		119	Cryotherapy
		120	Verrutop [®]
		121	Verrutop [®]
		122	Cryotherapy
		123	Cryotherapy
		124	Verrutop [®]
		125	Verrutop [®]
		126	Cryotherapy
		127	Cryotherapy
		128	Verrutop [®]
		129	Cryotherapy
		130	Verrutop [®]
		131	Verrutop [®]
		132	Cryotherapy
		133	Cryotherapy
		134	Verrutop [®]
		135	Verrutop [®]
		136	Cryotherapy
		137	Verrutop [®]
		138	Cryotherapy
		139	Cryotherapy
		140	Verrutop [®]
		141	Cryotherapy
		142	Verrutop [®]
		143	Verrutop [®]
		144	Cryotherapy

GENDER	RANDOM CODE	TREATMENT
FEMALES	151	Verrutop [®]
	152	Verrutop [®]
	153	Cryotherapy
	154	Cryotherapy
	155	Cryotherapy
	156	Verrutop [®]
	157	Cryotherapy
	158	Verrutop [®]
	159	Verrutop [®]
	160	Cryotherapy
	161	Cryotherapy
	162	Verrutop [®]
	163	Verrutop [®]
	164	Cryotherapy
	165	Cryotherapy
	166	Verrutop [®]
	167	Verrutop [®]
	168	Cryotherapy
	169	Verrutop [®]
	170	Cryotherapy
	171	Cryotherapy
	172	Verrutop [®]
	173	Verrutop [®]
	174	Cryotherapy
	175	Verrutop [®]
	176	Verrutop [®]
	177	Cryotherapy
	178	Cryotherapy
	179	Cryotherapy
	180	Cryotherapy
	181	Verrutop [®]
	182	Verrutop [®]
	183	Cryotherapy
	184	Cryotherapy
	185	Verrutop [®]
	186	Verrutop [®]
	187	Verrutop [®]
	188	Cryotherapy
	189	Cryotherapy
	190	Verrutop [®]
	191	Verrutop [®]
	192	Verrutop [®]
	193	Cryotherapy
	194	Cryotherapy





Appendice B.

FLOW CHART

