

Anakinra: veiligheid en effectiviteit van interleukine-1-remmer anakinra ter preventie van mucositis en koorts tijdens neutropenie bij patiënten met multipel myeloom die een autologe stamceltransplantatie ondergaan na hoge-dosis melfalan - Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial

Gepubliceerd: 08-07-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om de effectiviteit van anakinra te onderzoeken bij patiënten met een multipel myeloom, die behandeling met hoge-dosis melfalan ondergaan in de voorbereiding voor een autologe stamceltransplantatie. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48856

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HEMSC42 / AFFECT-2

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
- Lichaamstemperatuuraandoeningen

Synoniemen aandoening

mucositis en febriele neutropenie (darmslijmvliesontsteking en koorts tijdens neutropenie)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF-subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anakinra, autologe stamceltransplantatie, febriele neutropenie, mucositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Reductie van de incidentie van koorts tijdens neutropenie

Secundaire uitkomstmaten

- De incidentie van mucositis-gerelateerde koorts
- Het maximale CRP-niveau op dag +9-10
- Het dagelijks gemiddelde CRP-niveau
- Intestinale mucositis zoals gemeten via de area-under-the-curve van reciproke citrulline-niveau's
- Klinische mucositis zoals vastgesteld m.b.v. de daily mouth score en daily gut score.
- Dagen met koorts ($\geq 38.2^{\circ} \text{C}$)
- Dagen met koorts ($\geq 38.5^{\circ} \text{C}$)
- Gemiddelde dagelijkse ochtendtemperatuur

- Area-under-the-curve van dagelijkse ochtendtemperatuur
- Incidentie van bloedbaan-infecties (bacteriëmie)
- Type bacteriëmieën
- Incidentie van aanhoudend positieve bloedkweken op dag +4
- Kwaliteit van leven volgens de EORTC quality of life-questionnaire (QLQ) C30
- Ernst van vermoeidheid volgens de score van de FACIT-Fatigue-vragenlijst
- Tumorresponsevaluatie (100 dagen en 1 jaar)
- Korte-termijnsoverleving (100 dagen en 1 jaar)
- Duur van ziekenhuisopname
- Gebruik van systemische antimicrobiële middelen (incidentie en duur)
- Gebruik van pijnstilling (incidentie en duur)
- Gebruik van totale parenterale voeding (incidentie en duur)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mucositis van de mond (orale mucositis) en darmen (intestinale mucositis) is een belangrijke bijwerking van behandeling met intensieve behandeling met chemotherapie en radiotherapie. Het optreden van mucositis is tevens een belangrijke risicofactor voor koorts tijdens neutropenie en infecties van de bloedbaan. Deze complicaties zijn regelmatig de oorzaak van dosisreducties, vertraging of zelfs de noodzaak tot staken van de therapie, hetgeen de optimale behandeling van de maligniteit tegengaat en de kans op genezing vermindert. Momenteel is er echter geen effectieve therapie beschikbaar die mucositis kan voorkómen of behandelen. Het vinden van een effectieve therapie of preventieve strategie is daarom van groot belang. Cytokines behorend tot de IL-1-familie zijn betrokken in vele inflammatoire reacties en immuunreacties, maar spelen tevens een belangrijke rol in de pathogenese van mucositis. Het is aangetoond dat remming van IL-1 effectief is in een aantal door IL-1 gemedieerde ziektes, zoals reumatoïde artritis (RA), jicht en Cryopyrin-associated Periodic Syndromes (CAPS). Recent is bij onderzoek in muizen aangetoond dat de

recombinant human IL-1 receptor antagonist anakinra effectief is in het verminderen van intestinale mucositis. Om deze reden is onze hypothese dat remming van IL-1 in patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie in het kader van een hematopoiëtische stamceltransplantatie de incidentie van intestinale mucositis en daardoor febrile neutropenie kan verminderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om de effectiviteit van anakinra te onderzoeken bij patiënten met een multipel myeloom, die behandeling met hoge-dosis melfalan ondergaan in de voorbereiding voor een autologe stamceltransplantatie. Secundaire doelen zijn het verkrijgen van bloed- en microbiotamonsters voor translationeel onderzoek.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase IIb gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksdeelnemers worden gerandomiseerd tussen de interventiegroep (Arm A: anakinra intraveneus eenmaal per dag, in de dosis zoals gedefinieerd in de pilotstudie AFFECT-1), en de controlegroep (Arm B: placebo intraveneus eenmaal per dag) met een ratio van 1:1. Onderzoekers, zorgmedewerkers en onderzoeksdeelnemers worden geblindeerd voor zowel het randomisatieschema als de daaropvolgende toewijzing aan een behandelarm.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Proefpersonen ontvangen de studiebehandeling met anakinra eenmaal daags intraveneus. Vergeleken met standaardbehandeling buiten studieverband, wordt driemaal per week extra bloedonderzoek verricht (totaal volume 100 mL), en tweemaal per week monsters van de ontlasting en orale uitstrijkjes. Bovendien worden van dag +4 tot en met dag +12 extra bloedkweeken afgenomen (totaal volume 120 mL). Tevens wordt gevraagd aan proefpersonen om een tweetal vragenlijsten in te vullen, op vier tijdstippen, met betrekking tot kwaliteit van leven en ernst van vermoeidheid.

Risico:

Het effect van anakinra op mucositis en op basis daarvan de verwachte verminderde incidentie van febrile neutropenie en infecties is nog niet vastgesteld. Als anti-inflammatoir middel zou anakinra de tekenen van infecties kunnen maskeren, en de immunosuppressieve effecten kunnen het risico op infecties verhogen. Tevens zijn neutropenie en hoofdpijn bekende bijwerkingen

van anakinra. In eerdere onderzoeken bij ontvangers van stamceltransplantaties ging het gebruik van anakinra echter niet gepaard met extra bijwerkingen, en werden geen negatieve effecten op engraftment gezien na stamceltransplantatie. Momenteel voeren wij de AFFECT-1-studie uit, waarin de veiligheid en de maximaal getolereerde dosering (100, 200 of 300 mg) van anakinra wordt vastgesteld. In deze studie hebben zich tot dusverre (waarbij het doseringsniveau van 300 mg is bereikt) nog geen bijwerkingen gerelateerd aan anakinra voorgedaan.

Voordelen:

In muismodellen van chemotherapie-geïnduceerde mucositis was behandeling met anakinra geassocieerd met een afname in tekenen en symptomen van mucositis. Behandeling met anakinra in onze studiepopulatie, die een hoog risico loopt op MBI, zou derhalve kunnen resulteren in een verminderde incidentie en ernst van mucositis, met mogelijk een verminderde incidentie van koorts tijdens neutropenie en infecties gerelateerd aan MBI. Bovendien zouden patiënten minder pijn kunnen ervaren gerelateerd aan MBI, minder antibiotica en opiaten nodig kunnen hebben, en lagere symptoomscores en een betere kwaliteit van leven kunnen hebben. Ten slotte kan deelname aan het onderzoek helpen in de ontwikkeling van een effectieve strategie in de preventie van koorts tijdens neutropenie en mucositis voor toekomstige ontvangers van een stamceltransplantatie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Gediagnosticeerd met multipel myeloom
- Gepland om een autologe stamceltransplantatie te ontvangen na myeloablatieve therapie met hoge-dosis melfalan
- Wordt behandeld via centraal veneuze catheter (CVC) (triple- of quadruple lumen)
- Kan en wil deelnemen
- Schriftelijk informed consent
- Heeft negatieve serologie voor actieve Hepatitis B en C
- Heeft negatieve HIV-serologie
- Heeft geen bekende overgevoeligheid voor eiwitten geproduceerd met behulp van Escherichia coli of andere componenten van anakinra
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten akkoord gaan met het gebruiken van adequate anticonceptie (hormoon- of barrière-methode, abstinentie) voorafgaand aan inclusie, tijdens deelname (tijdens behandeling met studiemedicatie) en tot 30 dagen na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvermogen tot het begrip van de aard en omvang van het onderzoek en de vereiste procedures
- Deelname in een andere studie met onderzoeksbehandeling of gebruik van onderzoeksmedicatie tijdens de periode van stamceltransplantatie (dit betekent dat multipel myeloom-studies over inductie- of onderhoudsbehandeling zijn toegestaan)
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Gediagnosticeerd met amyloïdose of light-chain deposition disease

- ALAT of ASAT hoger dan 2,0 x de bovengrens van normaal van lokale laboratoriumwaarden
- Bilirubine hoger dan 2,0 x de bovengrens van normaal van de lokale laboratoriumwaarden, uitgezonderd benigne indirecte hyperbilirubinemie zoals het syndroom van Gilbert
- Verminderde nierfunctie met eGFR <40 ml/min
- Heeft een levend-verzwakt vaccin ontvangen in de 3 maanden voor baseline
- Recent gebruik van IL-1-remmer, zoals anakinra, rilonacept of canakinumab, in de 3 maanden voor baseline
- Behandeling met TNF-alfa-remmers (zoals etancercept, adalimumab, infliximab, certolizumab en golimumab)
- Ongecontroleerde bacteriële of virale infecties, of infecties met schimmels, voorafgaand aan de behandeling
- Gedocumenteerde kolonisatie met methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae (CPE) of vancomycine-resistente enterococci (VRE) voorafgaand aan registratie
- Gramnegatieve kolonisatie resistent voor profylaxe met ciprofloxacin of colistine/cotrimoxazol
- Personen die geen antibacteriële profylaxe met ciprofloxacin of colistine/cotrimoxazol kunnen ontvangen (vanwege overgevoeligheid of medicatie-interacties)
- Personen met een actieve solide maligniteit voorafgaand aan registratie, uitgezonderd cutane basaalcel- of plaveiselcelcarcinomen
- Mycobacteriële infectie in de voorgeschiedenis
- Personen met intrinsieke aandoeningen van het maag-darmkanaal, waaronder de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie en short bowel syndrome.
- Personen met een gelijktijdige medische of psychiatrische aandoening die waarschijnlijk zal interfereren met de studieprocedures of -resultaten, of die naar de mening van de onderzoeker een gevaar zouden vormen voor deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 14-10-2019
Aantal proefpersonen: 90
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kineret
Generieke naam: anakinra
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-005046-10-NL
CCMO	NL66297.091.19