

Anamorelin HCl in de Behandeling van Niet-Kleincellig Longkanker-Cachexie (NSCLC-C): Een Gerandomiseerde, Dubbel-Blinde, Placebo-gecontroleerde, Multicenter, Fase III Studie ter Beoordeling van de Veiligheid en Doeltreffendheid van Anamorelin HCl in Patiënten met NSCLC-C.

Gepubliceerd: 20-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Gebaseerd op de beschikbare data produceert Anamorelin HCl een toename in het totale lichaamsgewicht en in het vetvrije lichaamsgewicht van patiënten met gevorderde kanker, en specifiek bij patiënten met NSCLC in aanvulling op de toename van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Helsinn HT-ANAM-301 studie (ROMANA 1)

Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

cachexie, gewichtsverliesyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc

Overige ondersteuning: Helsinn Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anamorelin HCL, Cachexie, Niet kleincellig longkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het effect van Anamorelin HCL op vetvrij lichaamsgewicht evalueren gemeten door
dual energie X-stralen absorptiometrie (DXA).

Het effect van Anamorelin HCL op spiersterkte evalueren gemeten door
handgreepkracht.

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van Anamorelin HCL op vetvrij lichaamsgewicht evalueren gemeten door
dual energie X-stralen absorptiometrie (DXA).

Het effect van Anamorelin HCL op spiersterkte evalueren gemeten door
handgreepkracht.

Het effect van Anamorelin HCL evalueren op lichaamsgewicht.

Het effect van Anamorelin HCL op de levenskwaliteit evalueren zoals beoordeeld
door het gebruik van de FAACT

(Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment) en de FACIT-F

(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue)

Het effect van Anamorelin HCl evalueren op de totale overleving.

Het effect van anamorelin HCl op de levenskwaliteit evalueren door middel van de Hunger Assessment Scale.

De veiligheid en tolerantie van Anamorelin HCl evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onverwacht en snel gewichtsverlies is algemeen erkend als een teken van ziekte. Het belang van gewichtsverlies als een symptoom van kanker en ook als een bijdrager tot het ziekte- en sterftcijfer van de ziekte is al vele jaren bekend. Tot 80% van de terminaal zieke kankerpatiënten ontwikkelen cachexie, wat vaak de directe oorzaak van het overlijden is. Ondanks het significante belang van kanker-cachexie, ontbreken er behandelingen. De medicatie die meestal wordt gebruikt op een off-label basis zijn de eetlust stimulerende megestrolacetaat en dronabinol. Alhoewel het grootste deel van hun geïnduceerde gewichtstoename is vet, en niet vetvrij lichaamsgewicht (Lean body mass). Anamorelin HCl heeft een tweedelige rol in het omkeren van kanker-geïnduceerde anorexia en cachexia door zijn ghreline agonist activiteit en groeihormoon (GH)-afgifte effecten. Anamorelin HCl is een oraal actieve ghreline nabootser en stimuleert de secretie van GH (secretagoog). Groeihormoon en GH secretagogen hebben een breed spectrum aan heilzame werkingen op verscheidene lichaamssystemen. Dit is gekarakteriseerd door de anabolische effecten op het vetvrij lichaamsgewicht en de beenderen. De ghreline nabootser, MK-7677, verhoogt lichaamsgewicht en keert de negatieve stikstofbalans, geïnduceerd door uithongering in gezonde vrijwilligers, om. Deze effecten zijn onafhankelijk van de eetluststimulerende effecten. Acute toediening van ghreline aan kankerpatiënten met anorexia en gewichtsverlies vertonen een verhoogde eetlust en voedselinname.

In Fase II klinische studies, uitgevoerd door Helsinn Therapeutics, werd Anamorelin HCl toegediend aan patiënten met kanker-geïnduceerde cachexie, en zij vertoonden een toename in vetvrij lichaamsgewicht, handgreepkracht (HGS) en een gericht voordeel wat door de patiënten zelf is gerapporteerd. De niet-peptide kleine molecuul Anamorelin HCl biedt de belofte van een oraal beschikbaar medicijn.

Gewichtsverlies door cachexie is een algemeen voorkomend teken in NSCLC. Over het algemeen hadden de patiënten met gewichtsverlies een significant lagere response, kortere progressievrije overleving en kortere totale overleving dan diegene die geen gewichtsverlies rapporteerden.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op de beschikbare data produceert Anamorelin HCl een toename in het totale lichaamsgewicht en in het vetvrije lichaamsgewicht van patiënten met gevorderde kanker, en specifiek bij patiënten met NSCLC in aanvulling op de toename van spiersterkte en de verbetering van levenskwaliteit. Daarom is de dagelijkse dosis van 100mg en de studieduur van 12 weken geselecteerd, gebaseerd op zowel de veiligheids- en doeltreffendheidsdata verkregen uit vroegere Anamorelin HCl klinische studies en op een lage overlevingsgraad bij patiënten met NSCLC. Het primaire doel van dit onderzoek is om de impact van Anamorelin HCl op vetvrij lichaamsgewicht (gemeten door DXA) en op spiersterkte (gemeten door handgreepkracht) in patiënten met gevorderde NSCLC-C verder te evalueren.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallele groep, placebogecontroleerde studie ter beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van Anamorelin HCl bij patiënten met NSCLC-C. Geschikte patiënten zullen gerandomiseerd worden (2:1) op Anamorelin HCl 100mg of placebo eenmaal daags (QD) genomen voor een periode van 12 weken. Patiënten zullen worden verteld om het studiemedicijn minstens 1 uur voor hun eerste maaltijd van de dag in te nemen.

Centrale randomisatie zal patiënten stratificeren per geografische regio (Noord-Amerika ten opzichte van de rest van de wereld), per chemotherapie en/of per radiatietherapie status en per gewichtsverlies over de afgelopen 6 maanden. Patiënten die de 12 weken durende behandelingsperiode afmaken, zullen de optie krijgen om voort te gaan in een aparte dubbel-blinde extensiestudie (HT-ANAM-303) waarbij Anamorelin HCl 100mg QD of placebo QD zal door blijven gaan aan de patiënten gedurende 12 extra weken. Deze extensiestudie zal ingediend worden als een apart protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct is Anamorelin HCl 100mg tabletten; orale toediening QD voor 12 weken, minstens 1 uur voor de eerste maaltijd van de dag. Patiënten zullen hun bloed laten prikken tijdens 5 visites en zullen een totale lichaams-Dexa scan krijgen tijdens 3 visites. Patiënten zullen een CT-scan (of MRI) krijgen indien een recente scan niet beschikbaar is aan het begin van de studie.

Inschatting van belasting en risico

De studie bestaat uit een periode van 18 weken met 1) een screeningsperiode van maximaal 2 weken, 2) een dubbelblinde behandelingsperiode van 12 weken en 3) een opvolgperiode van 4 weken. Er vinden 7 visites plaats in totaal. Daarna wordt de patiënt gevolgd om de overleving te registreren.

Bij vrijwel alle visites wordt bloed geprikt. Er zijn 4 lichamelijk onderzoeken, vinden 3 ECGs plaats en wordt 2 keer urine verzameld. Daarnaast zijn er 3 Dxa-scans en eventueel 1 MRI of CT-scan en de handgreepkracht wordt 3 keer gemeten.

Anamorelin HCl is onderzocht bij ongeveer 156 gezonde vrijwilligers en ongeveer 254 patiënten met kanker. Bijwerkingen die vaak (bij meer dan 10% van de patiënten) werden gemeld bij gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel zijn: opzwellen van handen of voeten, diarree, misselijkheid, constipatie, zwakheid, koorts en verhoogd bloedsuikergehalte. Minder vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 10% van de patiënten) zijn onder andere: verlaagde bloeddruk na de eerste dosis en verhoogde leverfunctietesten. De tot nu toe uitgevoerde onderzoeken zijn niet groot genoeg om te bepalen of Anamorelin HCl effect (verbetering of verergering) heeft op algemene overleving of de groei van de tumor. Als zodanig is het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op overlevingskansen niet bekend.

Contactpersonen

Publiek

Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc

1140 US Highway 22 Suite 101
Bridgewater, New Jersey 08807
US

Wetenschappelijk

Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc

1140 US Highway 22 Suite 101
Bridgewater, New Jersey 08807
US

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)

- Vrouwen en mannen van op zijn minst 18 jaar oud
- Gedocumenteerde histologische of cytologische diagnose van AJCC stadium III of IV NSCLC. Stadium III patiënten moeten niet-opereerbare ziekte hebben.
- In verband met de chemotherapie en/of radiatie therapie:
 - o Patiënten kunnen onderhoudschemotherapie krijgen
 - o Patiënten kunnen starten met een nieuw chemotherapie en/of radiatietherapie behandelingsschema op het moment van de randomisatie, maar ze mogen niet gestart zijn met een behandelingschema meer dan 14 dagen voor randomisatie.
 - o Patiënten kunnen een chemotherapie en/of radiatietherapie afgerond hebben en niet gepland hebben om een nieuw behandelingsschema te starten binnen de 12 weken vanaf randomisatie. Er moeten op zijn minst 14 dagen verstrijken tussen de afronding van hun chemotherapie en/of radiatietherapie en de randomisatie.
- Onvrijwillig gewichtsverlies van $\geq 5\%$ van het lichaamsgewicht binnen de 6 maanden voor de screening of een BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ bij de screening. Gewicht kan gemeten of verkregen zijn en gedocumenteerd in de voorgeschiedenis van de patiënt.
- Body mass index $\leq 30 \text{ kg/m}^2$
- ECOG prestatie status ≤ 2 (Appendix I)
- Geschatte levensverwachting van > 4 maanden op het moment van de screening
- Voldoende leverfunctie, gedefinieerd als aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) waarden $\leq 5 \times$ de normale bovenlimiet (ULN)
- Voldoende nierfunctie, gedefinieerd als creatinine $\leq 2 \times$ ULN, of berekende creatinineklaring $> 30 \text{ ml/min}$
- De patiënt is in staat om de procedures voor de handgreepkracht evaluatie te begrijpen en te voldoen.
- Als de patiënt een vruchtbare vrouw of man is, zal zij/hij akkoord moeten gaan met het gebruik van een effectieve vorm van anticonceptie gedurende de studie en gedurende 30 dagen volgend op de laatste dosis van studiemedicatie (een effectieve vorm van anticonceptie is geheelonthouding, een hormonaal anticonceptiemiddel of een dubbele-barrière methode)
- De patiënt moeten bereid en in staat zijn om een getekend geïnformeerde toestemming te geven en, naar mening van de onderzoeker, te voldoen aan de protocol testen en procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere vormen van longkanker (vb, kleincellige, mesothelioma)
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Bekende HIV, hepatitis (B en C), of actieve tuberculose
- Patiënten die op dit moment actief chemotherapie en/of radiatie therapie ontvangen voor behandeling van hun ziekte. Patiënten kunnen niet van plan zijn met een nieuwe chemotherapie en/of radiatie therapie te starten midden in de 12 weken behandelingsperiode op het moment van randomisatie.
- Een grote chirurgische ingreep ondergaan hebben binnen 4 weken voor randomisatie. Patiënten moeten goed hersteld zijn van de acute effecten van de operatie voor screening. Patiënten zouden geen plannen mogen hebben om grote chirurgische ingrepen te ondergaan gedurende de behandelingsperiode.
- Patiënten die momenteel voorgeschreven medicatie nemen, bedoeld om de eetlust te vergroten of om gewichtsverlies te behandelen.
- Patiënten die niet in staat zijn om gemakkelijk orale tabletten te slikken. Patiënten met ernstige gastro-intestinale ziekte of die onhandelbaar of frequent overgeven, zijn uitgesloten.
- Patiënten met een actieve ongecontroleerde infectie.
- Patiënten met ongecontroleerde diabetes mellitus.
- Patiënten met onbehandelde, klinisch relevante Hypothyreoïdie.
- Patiënten met gekende of symptomatische uitzaaiingen in de hersenen.
- Patiënten die sterke CYP3A4 inhibitoren krijgen binnen de 14 dagen van randomisatie.
- Patiënten die sonde- of parenterale voeding krijgen (geheel of gedeeltelijk). Patiënten moeten deze behandelingen stopgezet hebben minstens 6 weken voor Dag 1 en gedurende de duur van de studie
- Andere klinische diagnoses, lopende of tussentijds optredende ziekte die volgens de mening van de onderzoeker de deelname van de patiënt kan verhinderen.
- Patiënten die reeds blootgesteld geweest zijn aan Anamorelin HCl.
- Patiënten die actief een ander onderzoeksmedicijn krijgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2011
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Anamorelin HCL
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2010-023648-34-NL
Ander register	IND 066855
CCMO	NL36802.068.11

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-05-2014

Totaal aantal deelnemers: 2

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries