

SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo

Anamorelin HCl nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule – Cachessia (NSCLC-C): Studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico di fase III per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di Anamorelin HCl in pazienti affetti da NSCLC-C
ROMANA 1

Sperimentatore principale/Sede della sperimentazione

Questo studio verrà condotto in approssimativamente 45 sedi sperimentali in circa 9 paesi inclusi gli Stati Uniti.

Sponsor/Medico supervisore

Sponsor:

Helsinn Therapeutics (U.S.), Inc.
1140 US Highway 22, Suite 101
Bridgewater, NJ 08807
USA
Telefono: 908-231-1435
Fax: 908-231-1459

Medico supervisore:

Lyon L. Gleich, MD
Medpace
4620 Wesley Avenue
Cincinnati, OH 45212
USA
Telefono: 513-579-9911
e-mail: l.gleich@medpace.com

Durata dello studio

Lo studio durerà approssimativamente 18 settimane e comprenderà:

- Un periodo di screening fino a 2 settimane
- Un periodo di trattamento di 12 settimane
- Un periodo di follow-up di 4 settimane
- I dati sulla sopravvivenza verranno raccolti per ogni paziente per 1 anno dalla randomizzazione.

Obiettivi dello studio

Obiettivi primari

1. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sulla massa magra (LBM) misurata tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA)
2. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sulla forza muscolare misurata tramite misurazione della forza di presa della mano (FPM)

Obiettivi secondari

1. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sul peso corporeo
2. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sulla qualità della vita misurata usando la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) e FAACT (Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment)
3. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sulla sopravvivenza complessiva

Obiettivo esplorativo

1. Valutare l'effetto di Anamorelin HCl sulla qualità della vita misurata usando la Scala di misurazione della fame

Obiettivi sulla sicurezza

1. Valutare la sicurezza e la tollerabilità di Anamorelin HCl

Popolazione

Approssimativamente 477 pazienti con NSCLC (secondo la classificazione dell'American Joint Committee on Cancer [AJCC] inoperabile allo stadio III o IV) e cachessia (definita come perdita di $\geq 5\%$ del peso corporeo entro 6 mesi dallo screening o dallo screening dell'indice di massa corporea [BMI] $< 20 \text{ kg/m}^2$) verranno randomizzati in un rapporto di 2:1 per Anamorelin HCl vs. placebo.

Progetto

Questo è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, placebo-controllato per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di Anamorelin HCl nei pazienti affetti da NSCLC-C. I pazienti idonei verranno randomizzati (2:1) nel gruppo di Anamorelin HCl 100 mg o del placebo assunti una volta al giorno (QD) per un totale di 12 settimane. Ai pazienti verrà comunicato di assumere il farmaco in studio almeno 1 ora prima del primo pasto della giornata.

La randomizzazione centrale stratificherà i pazienti per regione geografica (Nord America vs. il resto del mondo), per stato di chemioterapia e/o radioterapia (i pazienti che hanno iniziato un ciclo di chemioterapia e/o di radioterapia, come terapia di prima o seconda linea, entro 7 giorni dalla randomizzazione o i pazienti che ricevono solo chemioterapia di mantenimento vs. pazienti che non hanno pianificato di iniziare la chemioterapia e/o radioterapia entro 12 settimane dalla randomizzazione), e per perdita di peso nei 6 mesi precedenti ($\leq 10\%$ del peso corporeo vs. $> 10\%$ del peso corporeo).

I pazienti che completano il periodo di trattamento di 12 settimane avranno la possibilità di procedere in un'estensione di studio in doppio cieco separata (HT-ANAM-303) durante la quale i pazienti continueranno a ricevere Anamorelin HCl 100 mg QD o placebo QD per ulteriori 12 settimane.

Razionale per dose selezionata

La dose di 100 mg di Anamorelin HCl somministrata per via orale QD è ben supportata da studi clinici di fase I e fase II. Questa dose si è dimostrata sicura e ben tollerata. Nello studio 203/205, Anamorelin HCl ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della massa magra nonché una correlazione tra la massa magra e l'intera massa corporea; gli aumenti di massa corporea sono in gran parte determinati da miglioramenti nella massa magra. Nello studio di fase II con pazienti affetti da NSCLC (Studio 207), le variazioni di peso sono state maggiori in termini assoluti con la dose di 100 mg QD rispetto alla dose 50 mg QD di Anamorelin HCl ed erano statisticamente significative rispetto al placebo.

Trattamenti (sperimentali e di riferimento)

Prodotto in fase di sperimentazione: Anamorelin HCl; 100 mg compresse; somministrazione orale QD per 12 settimane, almeno 1 ora prima del primo pasto della giornata.

Terapia di riferimento: Compresse di placebo di apparenza identica alle compresse attive; somministrazione orale QD per 12 settimane, almeno 1 ora prima del primo pasto della giornata.

Criteri chiave di eleggibilità

Inclusione:

- Uomini e donne di almeno 18 anni di età
- Diagnosi citologica o istologica documentata di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) di stadio III o IV secondo il AJCC (Comitato congiunto americano sul cancro). I pazienti con carcinoma di stadio III devono presentare la malattia in stadio inoperabile.
- In riferimento alla chemioterapia e/o radioterapia:
 - I pazienti possono sottoporsi a chemioterapia di mantenimento dopo aver ricevuto un ciclo di chemioterapia di prima linea.
 - I pazienti possono iniziare un nuovo ciclo di chemioterapia (di prima o seconda linea) e/o radioterapia al momento della randomizzazione, ma non devono aver iniziato il ciclo più di 7 giorni prima della randomizzazione.
 - I pazienti che hanno completato la chemioterapia e/o radioterapia e/o che non hanno pianificato di iniziare un nuovo ciclo entro 12 settimane dalla randomizzazione. Devono essere trascorsi almeno 14 giorni dal completamento della chemioterapia e/o radioterapia prima della randomizzazione.
- La perdita involontaria di $> 5\%$ del peso corporeo nei 6 mesi precedenti lo screening o uno screening dell'indice di massa corporea $< 20 \text{ kg/m}^2$. I valori ponderali possono essere stati già misurati o ottenuti e documentati nella storia clinica del paziente.
- Indice di massa corporea $\leq 30 \text{ kg/m}^2$

- Stato di validità ECOG ≤ 2 (v. Appendice I);
- Aspettativa di vita stimata >4 mesi al momento dello screening
- Funzione epatica adeguata, intesa con livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e di alanina aminotransferasi (ALT) ≤ 5 x il limite superiore alla norma (ULN)
- Funzione renale adeguata, intesa come creatinina ≤ 2 x ULN, o clearance della creatinina calcolata >30 ml/minuto
- Il paziente è in grado di comprendere e seguire le procedure per la misurazione della forza di presa della mano (FPM).
- Se il paziente è una donna potenzialmente fertile o un uomo fertile, dovrà acconsentire all'uso di una forma efficace di contraccezione durante lo studio e nei 30 giorni successivi all'ultima dose del farmaco in studio (per forma di contraccezione efficace si intende astinenza sessuale, contraccettivo ormonale, o un metodo contraccettivo di doppia barriera)
- Il paziente deve acconsentire ed essere in grado di firmare un consenso informato e, in base all'opinione del medico sperimentatore, essere conforme con i test e le procedure del protocollo.

Esclusione:

- Altre forme di carcinoma polmonare (ad es. a piccole cellule, mesotelioma)
- Donne in stato di gravidanza o in allattamento
- Pazienti affetti da HIV conclamato, epatite (B e C) o tubercolosi attiva
- Pazienti che hanno completato precedentemente 2 o più cicli di chemioterapia citotossica
- Pazienti sottoposti ad operazioni di alta chirurgia (inserimento di catetere venoso centrale e biopsie tumorali non sono considerate operazioni di alta chirurgia) entro 4 settimane prima della randomizzazione. I pazienti devono essersi ripresi dagli effetti acuti di operazioni chirurgiche prima di effettuare lo screening. I pazienti non possono essere sottoposti ad operazioni di alta chirurgia durante il periodo di trattamento.
- Pazienti che assumono farmaci con prescrizione medica intesi ad incrementare l'appetito o trattare la perdita di peso; ivi inclusi, e in via non esaustiva, testosterone, composti androgenici, megestrolo acetato, metilfenidato e dronabinolo
- Pazienti che non sono in grado di inghiottire compresse. Pazienti affetti da malattie gastrointestinali acute (ivi incluse patologie quali esofagite, gastrite, sindrome da malassorbimento o sintomi ostruttivi) o con vomito intrattabile o frequente sono esclusi dallo studio.
- Pazienti con infezione attiva e incontrollata
- Pazienti con diabete mellito incontrollato
- Pazienti con ipotiroidismo clinicamente rilevante e non trattato
- Pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche o note
- Pazienti a cui sono stati somministrati forti inibitori CYP3A4 almeno 14 giorni prima della randomizzazione (v. Appendice VI)
- Pazienti a cui viene somministrata un'alimentazione per sonda o nutrizione parenterale (totale o parziale). I pazienti devono aver interrotto tali trattamenti per almeno 6 mesi prima del Giorno 1, e durante l'intero periodo studio.
- Altre diagnosi cliniche, patologie in corso o intercorrenti che secondo l'opinione del medico sperimentatore possono escludere il paziente dallo studio
- Pazienti con pregressa esposizione ad Anamorelin HCl
- Pazienti sottoposti all'uso concomitante di altri farmaci sperimentali

Criteri di valutazione

Parametri di efficacia primaria:

- Variazione della massa magra rispetto al baseline misurata dall'esame DXA per un periodo di 12 settimane
- Variazione della forza di presa della mano non dominante rispetto al baseline durante un periodo di 12 settimane

Parametri di efficacia secondaria:

- Variazione percentuale nella massa magra rispetto al baseline durante un periodo di 12 settimane
- Variazione percentuale della forza di presa della mano non dominante rispetto al baseline durante un periodo di 12 settimane
- Variazioni di peso corporeo rispetto al baseline alle settimane 3, 6, 9 e 12
- Variazione della forza di presa della mano dominante rispetto al baseline alle settimane 6 e 12
- Qualità della vita misurata usando le scale FACIT-F e FAACT rispetto al baseline

confrontata con i valori ottenuti alle settimane 3, 6, 9 e 12

- Sopravvivenza complessiva

Parametro di efficacia esplorativa:

- Qualità della vita misurata usando la scala di misurazione della fame rispetto al baseline confrontata con i valori ottenuti alle settimane 3, 6, 9 e 12

Parametri di sicurezza:

- Criteri di terminologia per gli eventi avversi (valutati usando i National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events Versione 4 [NCI-CTCAE Versione 4])
- Segni vitali, elettrocardiogramma (ECG) e valutazioni di sicurezza in laboratorio

Parametri farmacocinetici (PK):

- Verranno utilizzati campioni di sangue per valutare la farmacocinetica di popolazione

Altri parametri:

- I biomarcatori per la risposta infiammatoria comprendono: PCR ad alta sensibilità (hs-CRP), interleuchina-6 (IL-6) e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α)

Statistiche

La dimensione del campione è stata stimata sulla base di 2 campioni t-test con una differenza della variazione media della forza di presa della mano non dominante rispetto al livello iniziale tra il gruppo trattato con Anamorelin e quello trattato con placebo di 2 kg, considerando una deviazione standard di 4,9 kg e utilizzando un livello di significatività pari a 0,05 tra i due lati. Con una potenza del 90%, sono necessari 288 pazienti in base ad un rapporto di randomizzazione di 2:1. Con 288 pazienti, lo studio possiede oltre il 90% di potenza in grado di rilevare una differenza di 2 kg nella massa magra tra il gruppo trattato con l'Anamorelin e il gruppo trattato con il placebo usando 2 campioni t-test, assumendo una deviazione standard di 4 kg e un livello di significatività pari a 0,05 tra i due lati. La dimensione del campione è stata modificata da 288 a 333 dividendo per un fattore di 0,864 (il livello più basso per l'efficienza asintotica relativa del test Wilcoxon rank-sum vs il t-test) per rappresentare il test non parametrico per le analisi primarie. Poiché si prevede una percentuale di ritiro dalla sperimentazione prima della fine delle 12 settimane pari al 30%, è stato pianificato un campione di 477 pazienti randomizzati (318 pazienti nel gruppo trattato con Anamorelin e 159 pazienti nel gruppo trattato con placebo)

I parametri di efficacia primaria di questo test sono le variazioni della massa magra e la variazione della FPM non dominante dal baseline per un periodo di 12 settimane. Le analisi di efficacia primaria metteranno a confronto il gruppo trattato con Anamorelin e il gruppo con il placebo per quanto riguarda la variazione nella massa magra e la variazione della FPM non dominante dal baseline, facendo riferimento alla popolazione intent-to-treat (ITT). L'analisi di efficacia primaria, inoltre, si baserà anche sulla popolazione intent-to-treat modificata (MITT) e la popolazione per-protocollo come analisi supplementare.

La differenza di trattamento nella variazione della massa magra e la variazione della FPM non dominante dal baseline sarà valutata con il test Wilcoxon rank-sum. Per effettuare il test Wilcoxon rank-sum, verranno utilizzati i valori medi delle variazioni dal baseline alle settimane 6 e 12.

Commissione monitoraggio dati

Una Commissione indipendente per il monitoraggio dei dati (DMC) condurrà periodicamente delle verifiche di sicurezza su questo studio. La Commissione DMC sarà composta da 2 ricercatori non direttamente coinvolti nello studio e da un biostatistico con competenze in studi oncologici.

Analisi intermedie

Non applicabile

SCHEMA DELLE PROCEDURE DELLO STUDIO

	Screening/ Pre- trattamento	Giorno di visita ¹³ Periodo di trattamento					Periodo di follow-up:	Periodo di sopravvivenz a ¹⁶
		1	22 (±5)	43 (±5)	64 (±5)	85 (±8)		
Giorno	da -14 a 0	1	22 (±5)	43 (±5)	64 (±5)	85 (±8)	113 (±8)	Ogni 3 mesi
Settimana	-2	1	3	6	9	12	16	
Consenso informato ¹	X							
Storia clinica ²	X						X	
Esame fisico	X	X		X		X		
Stato di validità ECOG	X							
Stato di validità Karnofsky		X	X	X	X	X		
Segni vitali	X	X	X	X	X	X		
Altezza e BMI ³	X					X		
Peso corporeo ³	X	X	X	X	X	X	X	
ECG a 12 derivazioni	X			X ⁴		X		
Chimica/Ematologia ⁵	X	X ⁶	X	X	X	X		
HbA _{1c}		X				X		
TSH	X							
Test di gravidanza in siero (per donne)	X					X		
Analisi delle urine	X					X		
Campionamento del plasma farmacocinetico				X ⁷				
Campionatura biomarcatori (hs-CRP, IL-6, TNF-α) ⁸		X		X		X		
Prelievo ematico per la genotipizzazione di CYP2D6 ⁹		X						
Analisi della composizione corporea DXA ¹⁰	X			X		X		
Valutazione della forza di presa ¹¹		X		X		X		

Trattamento in doppio cieco		X	-->	-->	-->	End		
Valutazione del tumore ¹²	X							
Valutazione della qualità di vita (scala FACIT-F,		X	X	X	X	X		
Distribuire nuova e/o restituire la scheda e condurre		X	X	X	X	X		
Verificare e prendere nota di eventuali farmaci, effetti		X	-->	-->	-->	End	X ¹⁵	
Dati di sopravvivenza								X

1 Il consenso informato dovrà essere sottoscritto dal paziente prima di iniziare qualsiasi procedura di screening/pre-trattamento legata allo studio. Le procedure possono essere completate in diverse visite, se lo si desidera.

2 La storia clinica al momento della visita di screening/pre-trattamento dovrà comprendere una visita accurata dei valori ponderali del paziente e la documentazione delle perdite di peso conformemente ai criteri di inclusione.

3 L'altezza sarà misurata in cm. Il peso sarà misurato in kg con un'apposita bilancia calibrata utilizzata specificatamente per lo studio in oggetto. I pazienti saranno pesati indossando solo un camice ospedaliero o cuffiette (e biancheria intima se lo si desidera). Al momento della pesatura i pazienti devono essere scalzi o indossare calzini. I valori ottenuti con bilance o procedure diverse (ad es. quando i pazienti sono vestiti) non sono accettabili ai fini di questo studio.

4 Tutti i pazienti saranno sottoposti ad un esame ECG a 12 derivazioni durante la visita del 43° giorno. I 90 pazienti inclusi nel campionamento per la farmacocinetica di popolazione durante la visita del 43° giorno saranno sottoposti ad un esame ECG in 3 diversi momenti corrispondenti ai tempi di campionamento. I dati del primo esame ECG saranno raccolti al momento del primo campionamento farmacocinetico prima della somministrazione del farmaco in studio. I dati del secondo esame ECG saranno raccolti al momento del campionamento farmacocinetico dopo la somministrazione del farmaco in studio.

5 Ematologia: CBC con conta differenziale. Chimica: sodio, potassio, cloruro, calcio, proteina totale, albumina, AST (SGOT), fosfatasi alcalina, ALT (SGPT), bilirubina totale, BUN, creatinina e glucosio.

6 Non saranno richiesti test chimici ed ematologici il primo giorno della sperimentazione se i risultati dello screening sono stati ottenuti almeno 96 ore prima della prima somministrazione del farmaco in studio.

7 I campioni per la farmacocinetica di popolazione verranno raccolti durante la visita del 43° giorno nei primi 90 pazienti della visita del 43° giorno. Il coordinatore dello studio dovrà applicare un promemoria per ricordare al paziente di presentarsi alla clinica a digiuno e di non portarsi il farmaco in studio a casa poiché la somministrazione deve essere effettuata esclusivamente durante la visita. In tutti i 90 pazienti, verrà raccolto un campione farmacocinetico minimo (pre-dose) prima della somministrazione del farmaco in studio e un campione farmacocinetico T_{max} dopo 30-90 minuti dalla somministrazione del farmaco. Tutti i pazienti dal primo al 30° che si presenteranno alla visita del 43° giorno saranno sottoposti a raccolta di un terzo campione farmacocinetico ottenuto dopo 2-3 ore dalla somministrazione del farmaco in studio. Tutti i pazienti dal 31° al 60° che si presenteranno alla visita del 43° giorno saranno sottoposti a raccolta di un terzo campione farmacocinetico dopo 3-4 ore dalla somministrazione del farmaco in studio. Tutti i pazienti dal 61° a 90° che si presenteranno alla visita del 43° giorno saranno sottoposti a raccolta di un terzo campione farmacocinetico ottenuto dopo 4-6 ore dalla somministrazione del farmaco in studio. Tutti i campioni farmacocinetici verranno analizzati da un laboratorio centrale. Il campione per la determinazione della α 1-glicoproteina sarà ottenuto dal prelievo di sangue per analisi farmacocinetiche.

8 Tutti i campioni per rilevare biomarcatori verranno analizzati da un laboratorio centrale.

9 Ottenere un campione di sangue per la genotipizzazione del CYP2D6 in pazienti che hanno dato il proprio consenso a questo test.

10 Tutti gli esami DXA devono essere eseguiti utilizzando uno scanner appositamente autorizzato dal laboratorio centrale di imaging e adatto a questo tipo di studio e i dati dello screening DXA devono essere ottenuti almeno 14 giorni prima della prima somministrazione del farmaco in studio. La valutazione DXA deve essere eseguita dopo che tutte le altre procedure di screening hanno dimostrato l'idoneità del paziente ad essere incluso nel trattamento. L'esame DXA per il giorno 43° è di ± 5 giorni, mentre l'esame DXA per il giorno 85° è di ± 8 giorni.

11 Durante il periodo di screening, il paziente verrà introdotto al test FPM per accertarsi di poter completare le procedure richieste.

12 Le valutazioni tumorali comprenderanno scansioni TC o risonanza magnetica del torace; le valutazioni saranno ripetute utilizzando la stessa metodologia per tutto lo studio. La valutazione tumorale di riferimento deve essere stata ottenuta almeno 28 giorni prima della prima somministrazione del farmaco in studio. Ogni valutazione tumorale al di fuori della visita di screening verrà debitamente valutata e registrata.

13 Nei giorni dello studio che coincidono con la somministrazione della chemioterapia, tutte le procedure dello studio saranno effettuate prima della somministrazione della chemioterapia stessa. Ai pazienti che si ritirano prematuramente dallo studio verrà richiesto di completare le procedure previste per la visita del giorno 85°.

14 La visita di follow-up verrà effettuata 28 giorni (± 8 giorni) dopo la fine del trattamento con Anamorelin HCl o con placebo.

15 Valutazione degli eventi avversi. Gli eventi avversi gravi (SAE) devono essere notificati entro 24 ore.

16 Dopo la visita di follow-up, i pazienti verranno seguiti per un anno dalla randomizzazione (ogni 3 mesi) per valutare lo stato di sopravvivenza. Il follow-up di sopravvivenza può avvenire per telefono.