

Anamorelin **vid kakexi hos patienter med NSCLC**

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2016-03-07

Datum för leverans: 2016-04-19

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Uppdatering april 2016

Sedan bedömningsrapporten skrevs har resultat från studierna Romana 1 och Romana 2 publicerats (*Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2016 Feb 19*). Resultaten från studierna i artikeln skiljer något från de preliminära resultaten i abstrakten. Detta påverkar dock inte tolkningen av resultaten och slutsatserna i bedömningsrapporten.

Rapport

Allmänt om substansen

Anamorelin (ONO-7634, RC-1291) är en oral ghrelinreceptoragonist som utvecklas av Helsinn Therapeutics, USA, för behandling av anorexi, kakexi och oönskad viktnedgång hos patienter med icke-småcellig lungcancer [1]. I likhet med ghrelin har anamorelin aptitökande och anabola egenskaper som bland annat beror på en ökad frisättning av tillväxthormon (growth hormone) och IGF-1 (insulin like growth factor-1) [2,3]. Två pivotala fas III-studier är avslutade och enligt preliminära data noteras en ökad fettjusterad kroppsvikt (LBM; lean body mass) och en liten viktuppgång, men ingen ökad muskelstyrka.

Den förväntade doseringen är 100 mg peroralt en gång dagligen [4,5,6].

Förväntat godkännande

Ansökan om registrering lämnades in till EMA i november 2015, vilket innebär att läkemedlet skulle kunna bli godkänt 2016 Q4 [7].

Kliniskt behov och patientpopulation

Kakexi är relativt vanligt hos patienter med avancerad cancersjukdom och kännetecknas av en påtaglig viktnedgång med förlust av muskelmassa bland annat på grund av ett katabolt tillstånd och otillräckligt näringsintag. Det förefaller vara svårt att reversera eller minska kakexins progress med läkemedel [8,9]. Enligt vår uppfattning är det av vikt att läkemedelsbehandling mot kakexi inte påverkar sjukdomsprogressen negativt och att behandlingen resulterar i en ökad livskvalitet eller funktionsförbättring av betydelse för patienten.

Om patientpopulationen begränsas till patienter med icke-småcellig lungcancer med anorexi, kakexi eller oönskad viktnedgång, skulle den tilltänkta populationen i Sverige kunna uppgå till maximalt cirka 3 000 patienter.

Förskrivarkategori

Framför allt inom palliativ vård. För en betydligt mindre patientgrupp kan även förskrivning vara aktuell via specialistkliniker inom lungmedicin/onkologi [10,11].

Rekommenderad behandling idag

Nationella riktlinjer för behandling av kakexi, utöver tillstånd av undernäring vid lungcancer, saknas. Inom ramen för ett EU-initiativ (European Palliative Care Research Collaborative) har dock evidensbaserade behandlingsriktlinjer för cancerkakexi givits ut, där man förordar en multimodal strategi som innefattar behandling av sekundära gastrointestinala orsaker till försämrad nutrition, åtgärder för att minska tumörbörda och därigenom tumörorsakad katabolism, kostbehandling för att öka näringsintag, samt annan behandling för att öka psykiskt välbefinnande och fysisk aktivitet [12]. Beträffande läkemedel beskrivs korttidsanvändning av progestiner och kortikosteroider för att tillfälligt öka aptit och välbefinnande vid särskilda situationer.

Andra redan godkända läkemedel saknas med indikationen kakexi vid lungcancer.

Klinisk effekt

De pivotala fas III-studierna (ROMANA 1 och ROMANA 2) med anamorelin har avslutats, men data föreligger endast som kongressrapporter [13,14,15] och inte som vetenskapliga publikationer.

I dessa dubbelblinda, placebokontrollerade studier randomiserades 484 (ROMANA 1) respektive 495 (ROMANA 2) patienter med inoperabel icke-småcellig lungcancer (stadium III eller IV) och minst femprocentig ofrivillig viktnedgång inom sex månader eller screening-BMI under 20 kg/m² till behandling med antingen anamorelin eller placebo under 12 veckor. En statistiskt signifikant ($p < 0,001$) effekt avseende den ena primära effektvariabeln lean body mass (LBM; den delen av kroppsvikten som inte utgörs av fettväv) noterades. I ROMANA 1 ökade anamorelin LBM med 1,1 kg och i ROMANA 2 med 0,75 kg jämfört med en minskning i placebogruppen med 0,44 kg respektive 0,96 kg. Avseende den andra primärvariabeln, funktionellt test av muskelstyrka, noterades inga signifikanta skillnader.

I en förlängningsstudie som tog vid efter dessa studier och som inkluderade cirka hälften av patienterna (ROMANA 3) ökade kroppsvikten signifikant ($p < 0,0001$) jämfört med placebo under 24 veckor: 3,06 mot 0,92 kg [16]. Enligt information i en poster, som sammanfattar ROMANA 3, var den genomsnittliga totala kroppsvikten vid start 66–68 kg och BMI cirka 23 kg/m² [16]. Man kan undra om de inkluderade patienterna är helt representativa för de patienter med kakexi som kan tänkas bli aktuella för behandling. Vidare kan den kliniska nyttan av en substans med endast liten påverkan på muskelmassa i frånvaro av funktionell förbättring ifrågasättas. I motsats till EMA kräver den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA en funktionell förbättring för att kunna godkänna läkemedel med indikationen kakexi [17].

Beträffande sekundärvariabeln livskvalitet sågs signifikant positiva resultat i den ena undersökta domänen som avsåg kakexi/+ anorexisymtom till och med vecka 16 i förlängningsstudien men ingen signifikant skillnad vecka 20 och 24 [13]. Effekten för den andra

domänen, trötthet, var i åtminstone en av fas III-studierna (ROMANA 1) inte signifikant efter 12 veckor [13]. Data för trötthet finns inte publicerat för ROMANA 2 och ROMANA 3.

Kliniska observanda

I de kliniska studierna tycks anamorelin kunna ha en låggradigt diabetogen effekt [2,3]. Detta kan medföra behov av extra monitorering vid diabetes eller när samtidigt andra diabetogena läkemedel, exempelvis kortikosteroider, måste ges. Det saknas uppgifter om studieavbrott till följd av biverkningar och även om specifika biverkningar.

I prekliniska och kliniska studier har man påvisat en signifikant ökning av insöndringen av GH och IGF-1 som kan ha tillväxtbefrämjande egenskaper för normala vävnader [2,3,18]. Frågan har därför väckts huruvida anamorelin kan påskynda tumörtillväxt. I fas III-studien behandlades ca 500 patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer upp till 24 veckor. Någon skillnad i ettårsmedianöverlevnad har inte noterats [15], men det kan anses vara för tidigt att helt avskryva en risk för tumörprogress. Även de djurexperimentella studierna som har belyst detta problem [18] kan anses vara otillräckliga för att helt kunna utesluta en negativ effekt på sjukdomsprogressen.

I samtliga fas III-studier var samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare ett exklusionskriterium, se **Tabell 1**. Man kan därför förmoda att metabolism via CYP3A4 utgör en viktig eliminationsväg för anamorelin. Svampinfektioner är inte ovanliga vid avancerad sjukdom med kakexi eller immunosuppression och då skulle ett flertal antimykotika, som ofta är starka hämmare av CYP3A4, kunna medföra en interaktionsrisk. Eventuella toxiska implikationer av långvarig hög systemisk exponering för anamorelin i ett kliniskt sammanhang finns ej publicerade.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår en randomiserad fas II-studie av 12 veckors behandling med 100 mg anamorelin per dag eller placebo med 90 patienter med inoperabel koloncancer eller icke-småcellig lungcancer [19]. Den primära effektvariabeln är total kroppsmängd kalium. Dessutom undersöks anamorelins inverkan på kroppssammansättning bland annat i form av andel cellmassa, fettvävnad, muskelvävnad och depåer av kalium och kväve, samt greppstyrka, kroppsvikt, livskvalitet, aptit, energiförbrukning och funktionell förmåga. Denna fas II-studie pågår sedan juni 2012 i Houston, USA, och den kliniska delen beräknas vara slutförd januari 2016.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Inga andra substanser finns i nuläget i pipeline för exakt samma indikation. Däremot prövas inom andra onkologiska indikationer selektiva androgenmodulatorer (SARM) som kan tänkas ha både anabola och antitumorala egenskaper. Detta gäller exempelvis enobosarm, som utvecklats av GTx Inc, USA, och som i fas III-studier ökade LBM vid icke-småcellig lungcancer men för denna indikation förefaller man ha avbrutit utvecklingen [20]. Den fortsatta utvecklingen av enobosarm sker nu inom indikationen trippel-negativ bröstcancer där företaget hoppas dra fördel av möjliga antitumorala egenskaper [21,22].

Kostnad

Ej känt i dagsläget och likande preparat saknas.

Kostnadsrässiga och andra konsekvenser för vården

Under förutsättning att preparatet endast förskrivs till patienter med icke-småcellig lungcancer borde kostnadsökningarna inte bli så stora. En bredare användning till andra grupper med avancerad cancersjukdom skulle dock kunna medföra en mera kännbar kostnadsökning.

Uppföljningsmöjligheter

Kvalitetsregister för lungcancer har ett mycket begränsat värde på grund av att dessa saknar patientvariabler [10]. För en uppföljning av livskvalitetsaspekter måste befintliga register byggas ut. Användningen kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Anamorelin är för närvarande inte godkänt på någon marknad.

Troliga försäljningsargument

Att döma av resultatet av kliniska studier samt pressmeddelanden kommer argumentationen främst att fokusera på möjligheten att erbjuda behandling vid kakexi vid icke-småcellig lungcancer.

Författare

Olof Breuer, MD, PhD
ST-läkare,
Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

OB: Innehar aktier i AstraZeneca. Bedriver på fritiden konsultativ verksamhet inom klinisk farmakologi åt små läkemedelsbolag i begynnande klinisk utvecklingsfas. Ingen av dessa uppdragsgivare har, eller har haft, läkemedelsprodukter registrerade på marknaden, eller bedriver utveckling inom indikationsområdet cancerrelaterad kakexi/anorexi.

COS: Inga

Tabell 1. Pivotala studier (fas III) med anamorelin.

Studie	ROMANA 1 (NCT01387269, HT-ANAM-301) [4,14]	ROMANA 2 (NCT01387282, HT-ANAM-302) [5,14]	ROMANA 3 (NCT01395914, HT-ANAM-303) [6,16]
Design	RCT	RCT	Förlängning av ROMANA 1 och 2 (RCT)
Jämförelsearmar	Anamorelin mot placebo (2:1)	Anamorelin mot placebo (2:1)	Anamorelin mot placebo
Dos	100 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x 1
Antal patienter	484	495	513 (345 aktiv, 168 plac)
Observationstid	12 veckor	12 veckor	12 veckor
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Inoperabel icke-småcellig lungcancer (stadium III eller IV) - Ofrivillig viktnedgång $\geq 5\%$ inom 6 månader eller screening-BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ - BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ - ECOG status ≤ 2 - Förväntad överlevnad > 4 månader - ASAT/ALAT $\leq 5 \times \text{ULN}$ - $\text{Cl}_{\text{krea}} > 30 \text{ ml/min}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Inoperabel icke-småcellig lungcancer (stadium III eller IV) - Ofrivillig viktnedgång $\geq 5\%$ inom 6 månader eller screening-BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ - BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ - ECOG status ≤ 2 - Förväntad överlevnad > 4 månader - ASAT/ALAT $\leq 5 \times \text{ULN}$ - $\text{Cl}_{\text{krea}} > 30 \text{ ml/min}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Har fullföljt ROMANA 1 eller 2 - ECOG status ≤ 2 - Förväntad överlevnad > 4 månader
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Annan samtidig läkemedelsbehandling i syfte att öka aptit eller kroppsvikt - Oförmåga att svälja tabletter, svår GI-sjukdom (såsom esofagit, gastrit, malabsorption, eller obstruktion), ihållande eller frekventa kräkningar - Hjärnmetastaser - Intag av kraftig CYP3A4-hämmare - Sondmatning eller parenteral nutrition (partiell eller total) 	<ul style="list-style-type: none"> - Annan samtidig läkemedelsbehandling i syfte att öka aptit eller kroppsvikt - Oförmåga att svälja tabletter, svår GI-sjukdom (såsom esofagit, gastrit, malabsorption, eller obstruktion), ihållande eller frekventa kräkningar - Hjärnmetastaser - Intag av kraftig CYP3A4-hämmare - Sondmatning eller parenteral nutrition (partiell eller total) 	<ul style="list-style-type: none"> - Annan samtidig läkemedelsbehandling i syfte att öka aptit eller kroppsvikt - Oförmåga att svälja tabletter, svår GI-sjukdom (såsom esofagit, gastrit, malabsorption, eller obstruktion), ihållande eller frekventa kräkningar - Hjärnmetastaser - Intag av kraftig CYP3A4-hämmare - Sondmatning eller parenteral nutrition (partiell eller total)
Primära utfallsvariabler	<ul style="list-style-type: none"> - Lean body mass jmf baseline (DXA scan) - Handstyrka jmf baseline (grip-test) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lean body mass jmf baseline (DXA scan) - Handstyrka jmf baseline (grip-test) 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidens av AE (adverse events) och förändringar av vitalparametrar, EKG, laboratorimedicinska säkerhetsvariabler

Studie	ROMANA 1 (NCT01387269, HT-ANAM-301) [4,14]	ROMANA 2 (NCT01387282, HT-ANAM-302) [5,14]	ROMANA 3 (NCT01395914, HT-ANAM-303) [6,16]
Sekundära utfallsvariabler	- Ändring av kroppsvikt - Ändring av livskvalitet avseende trötthet samt anorexi/kakexi - Överlevnad (OS)	- Ändring av kroppsvikt - Ändring av livskvalitet avseende trötthet samt anorexi/kakexi - Överlevnad (OS)	- Ändring av kroppsvikt jmf baseline i ROMANA 1 eller 2 - Handstyrka (grip-test) jmf baseline i ROMANA 1 eller 2 - Ändring av livskvalitet jmf baseline i ROMANA 1 eller 2
Resultat, primärvariabel	Signifikant ökning av lean body mass jmf placebo: 1,10 mot -0,44 kg ($p < 0,001$) men ingen skillnad i handstyrka.	Signifikant ökning av lean body mass jmf placebo: 0,75 mot -0,96 kg ($p < 0,001$) men ingen skillnad i handstyrka.	Incidens behandlingsorsakade biverkningar (TEAE) var 52,2% och 55,7% med aktiv drog respektive placebo. Grad ≥ 3 TEAE var 22,5% resp 21,6%, och allvarliga TEAE var 12,8% resp 12,6%. TEAE-relaterade till studiedrog var 3,5% och 1,2% för aktiv respektive placebo, där hyperglykemi var vanligast (1,2% aktiv och 0% placebo). Inga grad ≥ 3 TEAE-relaterade till studiedrog förekom. Dödsfall inträffade hos 10,2% och 13,2% med anamorelin respektive placebo.
Resultat, sekundärvariabel	Kroppsvikten ökade mer jmf placebo: 2,20 mot 0,14 kg ($p < 0,0001$). Statistisk signifikant förbättring inom domänen anorexi/kakexisymtom av livskvalitet.	Kroppsvikten ökade mer jmf placebo: 0,95 mot -0,57 kg ($p < 0,0001$). Statistisk signifikant förbättring inom domänen anorexi/kakexisymtom av livskvalitet.	Kroppsvikten signifikant ökad jmf placebo under 24 veckor: 3,06 mot 0,92 kg ($p < 0,0001$). Signifikant bättre inom domänen anorexi/kakexisymtom jmf placebo vid vecka 16, men inte vecka 20 eller 24. Ändring av handstyrka ej publicerad.

Referenser

1. Helsinn. Late phase development. 2016. <http://www.helsinn.com/research-and-development/late-phase-development/>
2. Garcia JM, Polvino WJ. Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19(3):267–73.
3. Garcia JM et al. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: A multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer.* 2013;21:129–137.
4. ClinicalTrials.gov, US National Institutet of Health. Safety and efficacy of anamorelin HCl in patients with non-small cell lung cancer-cachexia (ROMANA 1). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387269>
5. ClinicalTrials.gov, US National Institutet of Health. Safety and efficacy of anamorelin HCl in patients with non-small cell lung cancer-cachexia (ROMANA 2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387282>
6. ClinicalTrials.gov, US National Institutet of Health. Anamorelin HCl in the treatment of non-small cell lung cancer-cachexia (NSCLC-C): An extension study (ROMANA 3). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395914>
7. Helsinn announces European Medicines Agency acceptance of marketing authorization application for Anamorelin HCl. Press release by Helsinn on 30 November 2015. <http://www.helsinn.com/news/helsinn-announces-european-medicines-agency-acceptance-of-marketing-authorization-application-for-anamorelin-hcl/>
8. von Haeling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers – update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5:261–263.
9. Fearon K et al. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90–99.
10. Personlig kommunikation med Dr Karl Kölbeck, överläkare, lung allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. Januari 2016.
11. Personlig kommunikation med Dr Johan Falkenius, biträdande överläkare, onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. Januari 2016.
12. Radbruch L et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative. 2010.
13. Bonomi P et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in advanced NSCLC patients: Results from ROMANA 1, a pivotal phase 3 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5S,Suppl):S3.
14. Temel J et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: Results from the phase 3 studies ROMANA 1 and 2. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl 4):abstr 14830_PR.
15. Abernethy A et al. Results from ROMANA 1 and 2: Two phase III trials of anamorelin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Support Care Cancer.* 2015; 23(Suppl 1):S45, abstr 02-01-O.
16. Currow D et al. ROMANA 3: A safety extension study of anamorelin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Eur J Cancer* September. 2015;51(Suppl 53):S239, abstr 1603.

17. Fearon KCH et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):272–4.
18. Northrup R et al. Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model. *Support Care Cancer*. 2013;21:2409–2415.
19. ClinicalTrials.gov, US National Institutet of Health. The Role of Ghrelin in Cancer Cachexia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505764>
20. Crawford J et al. Results from two phase 3 randomized trials of enobosarm, selective androgen receptor modulator (SARM), for the prevention and treatment of muscle wasting in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2013;8(suppl 2):S1199.
21. Narayanan R et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial:mesencymal stem cell signaling. *PLoS One*. 2014;9(7):e103202.
22. Enobosarm. Presentation på webbplatsen hos GTx Inc. <http://www.gtxinc.com/Pipeline/OstarineMK2866.aspx>