

Samenvatting van het protocol

Titel: NiCCC

Een gerandomiseerde fase II studie van Nintedanib (BIBF1120) vergeleken met chemotherapie bij patiënten met recidief of uitgezaaide heldercellig ovarium- of endometriumcarcinoom

Opzet: De studie is een multicenter gerandomiseerde open label fase II studie. Tot 120 in aanmerking komende patiënten (90 met heldercellig ovariumcarcinoom en tot 30 met heldercellig endometriumcarcinoom) zullen worden gerandomiseerd tussen chemotherapie en Nintedanib 200 mg tweemaal daags p.o., continu. De patiënten zullen in een periode van 4 jaar worden gerekruteerd, met ten minste 12 maanden verdere follow-up.

Doel: De beoordeling van de effectiviteit, de veiligheid en de weerslag op de levenskwaliteit van Nintedanib, vergeleken met chemotherapie, bij vrouwen met recurrent heldercellig ovarium- of endometriumcarcinoom. De term “ovariumcarcinoom” in deze samenvatting omvat ook tuba- of peritoneaal carcinoom.

Primair eindpunt: Progressievrije overleving (PO)

Secundair eindpunt:

- Progressievrije overleving (Progression Free Survival - PFS)
- Algemene overleving (Overall Survival - OS)
- Algemeen responscijfer (Overall Response Rate - ORR)
- Percentage ziektecontrole (Disease Control Rate - DCR (CRDCR) (CR+PR+SD)) op 12 weken Toxiciteit
- Levenskwaliteit (Quality of Life - QoL)
- Voor de kwaliteit aangepaste tijd zonder ziektesymptomen of behandelingstoxiciteit (Quality Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity of Treatment - Q-TWIST)
- Behandeling na progressie

Deelnamecriteria:

Inclusiecriteria: Patiënten komen in aanmerking voor de studie indien ze aan de volgende criteria voldoen:

1. Progressief of recurrent heldercellig ovariumcarcinoom of progressief of recurrent heldercellig endometriumcarcinoom.
De primaire diagnose moet histologisch bevestigd zijn en het centrale pathologische onderzoek van de aanwezige tumor of de biopsie van de recurrenente ziekte moet ten minste 50 % heldercellig carcinoom zonder sereuze differentiatie vaststellen.
Progressieve ziekte zoals gedefinieerd door RECIST 1.1
2. Falen na ≥ 1 voorafgaand platina bevattend regime dat als adjuvante behandeling kan zijn toegediend. Bij patiënten met heldercellig ovariumcarcinoom moet progressie opgetreden zijn binnen 6 maanden na de laatste dosis platina.
3. ECOG-prestatiestatus ≤ 2
4. Levensverwachting > 3 maanden
5. Adequate leverfunctie, stolling en nierfunctie:

- a. Leverfunctie: totale bilirubine < ULN; ALT en AST < 2,5 x ULN
- b. Coagulatieparameters: INR <2 x ULN en protrombinetijd en geactiveerde partiële tromboplastinetijd < 1,5 x ULN zonder therapeutische anticoagulatie
- c. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{LL}$
- d. Platelets > 100 x 10⁹/L
- e. Hemoglobine ≥ 9.0 g/dL
- f. Proteïnurie < graad 2 (CTCAE versie 4)
- g. Glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 40 ml/min (berekend volgens de formule van Wright Cockcroft en Gault of gemeten aan de EDTA-klaring)
6. Vrouwelijk en > 18 jaar oud
7. Ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier voorafgaand aan de opname in de studie, volgens de richtlijnen van ICH-GCP en de plaatselijke wetgeving.
8. Bereidheid en vermogen om de geplande bezoeken, behandelingschema's, laboratoriumtests en andere studieprocedures uit te voeren.

Exclusiecriteria: Patiënten zullen in de volgende gevallen worden uitgesloten van de studie:

1. Voorafgaande behandeling met Nintedanib of een andere angiogeneseremmende/VEGF-gerichte therapie, met uitzondering van voorafgaande behandeling met Bevacizumab, die toegelaten is.
2. Behandeling binnen 28 dagen voor de randomisering met een onderzoeksgeneesmiddel, radiotherapie, immunotherapie, chemotherapie, hormonale therapie of biologische therapie. Palliatieve radiotherapie kan toegelaten zijn voor de symptomatische controle van pijn van botmetastasen in de extremiteiten, op voorwaarde dat de radiotherapie de doellaesies niet beïnvloedt en de reden van de radiotherapie geen progressieve ziekte weerspiegelt.
3. Voorafgaande behandeling met het chemotherapieregime dat de onderzoeker voor de controlearm heeft gekozen. (Voorafgaande therapie met Paclitaxel, in een driewekelijks regime, is toegelaten voor patiënten die wekelijks Paclitaxel ontvangen. Voorafgaand wekelijks paclitaxel is alleen toegestaan als onderdeel van eerstelijns behandeling, en moet minstens 6 maanden geleden zijn toegediend. Eerder wekelijks paclitaxel voor gemetastaseerde ziekte is niet toegestaan).
4. Een andere maligniteit binnen de 5 jaar voor het onderzoek, met uitzondering van:
 - a. Niet-melanoma huidkanker (indien adequaat behandeld)
 - b. Cervicaal carcinoom in situ (indien adequaat behandeld)
 - c. Carcinoom in situ van de borst (indien adequaat behandeld)
 - d. Bij patiënten met heldercellige ovariumkanker, voorafgaande of synchrone endometriumkanker (indien adequaat behandeld), op voorwaarde dat alle volgende criteria zijn voldaan:
 - Ziektestadium FIGO Stadium 1a (tumor door minder dan de helft van het myometrium verspreid)
 - Graad 1 of 2
5. Patiënten met om het even welke andere concurrente ziekte die het risico van de deelname aan de studie of de toediening van het studiegeneesmiddel kan vergroten en die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zou maken voor de deelname aan de studie, met inbegrip van ernstige neurologische, psychiatrische, infectie-, nier- of gastro-intestinale ziekten of laboratoriumafwijkingen.

6. Symptomen of tekenen van gastro-intestinale obstructie die parenterale voeding of hydratatie vereist, of elke andere gastro-intestinale aandoening of afwijking, met inbegrip van moeilijk slikken, die de opname van het geneesmiddel zouden bemoeilijken.
7. Ernstige infecties, in het bijzonder indien ze systemische antibiotische (antimicrobiële, antifungale) of antivirale therapie vereisen, met inbegrip van gekende hepatitis B- en/of C-infectie en HIV-infectie.
8. Symptomatische CNS metastasen of leptomeningeale carcinomatose.
9. Bekende, niet-gecontroleerde overgevoeligheid voor de onderzoeksgeneesmiddelen of hun excipiënten. Hieronder valt ook pinda- of soja-allergie.
10. Beduidende cardiovasculaire ziekten, met inbegrip van niet-gecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartritme stoornissen, onstabiel angina of myocardiaal infarct binnen de 6 maanden voor de randomisering, congestief hartfalen > NYHA III, ernstige perifere vasculaire ziekte of klinisch significante pericardiale effusie.
11. Geschiedenis van een beduidend trombo-embolisch event, gedefinieerd als:
 - Longembolie (PE) binnen de zes maanden na de randomisering
 - Recurrente longembolie (geschiedenis van ten minste 2 events)
 - Geschiedenis van ten minste 2 niet-uitgelokte (= zonder transiënte omkeerbare risicofactor) events van proximale diepe adertrombose
 - Geschiedenis van een uitgelokte (= met transiënte of omkeerbare risicofactor, zoals chirurgie) proximale diepe adertrombose of trombose van de viscerale vaten binnen de 6 maanden voor de randomisering,
12. Voorafgaande trombose of trombo-embolische events met een erfelijke coagulopathie (met inbegrip van tekort aan antitrombine, tekort aan proteïne C of proteïne S, Factor V Leiden-mutatie of protrombine G20210A-mutatie).
13. Erfelijke predispositie voor bloeding of trombose.
14. Geschiedenis van een cerebrovasculair accident, een transiënte ischemische beroerte of een subarachnoïdale bloeding in de voorafgaande 6 maanden.
15. Geschiedenis van klinisch significante bloeding in de voorafgaande 6 maanden.
16. Ernstige letsels of chirurgie binnen de 28 dagen voor het begin van de studiebehandeling en/of geplande chirurgie tijdens de studieperiode met behandeling.
17. Zwangerschap of borstvoeding. Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest (β -HCG-test in urine of serum) hebben voor zij de studiebehandeling beginnen.
18. Patiënten met voortplantingscapaciteit die niet bereid zijn een medisch aanvaarde contraceptiemethode (zie sectie 5.7 van het protocol) te gebruiken tijdens de duur van de proef en de 3 daaropvolgende maanden.
19. Radiografisch bewijs van caviterende of necrotische tumoren met aantasting van aangrenzende grote bloedvaten.
20. Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten voor de registratie in de proef met de patiënt worden besproken.
21. Patiënten die reeds de maximale cumulatieve dosering van anthracyclines hebben, of die cardiale toxiciteit hebben ervaren van anthracyclines, komen niet in aanmerking voor doxorubicine (al dan niet liposomaal)

Behandeling:

Nintedanib (BIBF1120) 200 mg tweemaal daags, p.o., continu

Versus

Chemotherapie naar keuze van de arts uit de volgende opties:

- Patiënten met ovariumkanker:

Paclitaxel (80 mg/m²) IV op dag 1, 8, 15, om de 28 dagen,

Gepegileerde liposomale Doxorubicine (PLD) (40 mg/m²) IV om de 28 dagen,

Topotecan (4 mg/m²) IV op dag 1, 8, 15, om de 28 dagen,

- Patiënten met endometriumkanker:

Carboplatin (AUC 5) en Paclitaxel (175 mg/m²) IV om de 21 dagen,

Doxorubicine IV (60 mg/m²) om de 21 dagen,

- Duur van de behandeling:

Patiënten in de standaard arm zullen meestal 6 cycli chemotherapie ontvangen, maar bij goede respons en tolerantie kan dit meer worden. De maximale cumulative dosering doxorubicine of liposomaal doxorubicine is 450 mg/m². Patiënten in de experimentele arm zullen continu oraal Nintedanib ontvangen, op voorwaarde dat zij aan de deelnamecriteria blijven voldoen, tot progressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of de beslissing van de onderzoeker dat verdere deelname niet in het beste belang van de patiënt is.

Schedule of Events

	<u>Screening Period</u>	<u>Cycle 1 Day 1</u>	<u>Cycle 1 Day 8</u>	<u>Cycle 1 Day 15</u>	<u>Cycle 1 Day 21</u>	<u>Cycles 2-6 Day 1</u>	<u>Cycles 2-6 Day 8</u>	<u>Cycles 2-6 Day 15</u>	<u>Weeks: 8, 16, 24, 32, 40 & 48¹</u>	<u>Week 24 & then every 8 weeks (Day 1 Cycle 7 onwards for Nintedanib arm or post-treatment follow-up for chemotherapy arm⁹</u>	<u>End of Study Treatment Visit</u>	<u>Follow-up after progressive disease</u>
<u>Informed Consent</u>	X											
<u>Registration</u>	X											
<u>Randomisation</u>	X											
<u>Central Pathology Review²</u>	X											
<u>Medical History</u>	X											
<u>Adverse Events</u>		X				X				X	X	X
<u>Concomitant Medication</u>	X	X				X				X		
<u>Physical Examination</u>	X	X				X				X	X	
<u>ECOG Performance Status</u>	X					X				X	X	
<u>Pulse, BP</u>	X	X				X				X (Nintedanib only)	X	
<u>Height, Weight⁸</u>	X					X					X	
<u>Urinalysis^c</u>	X					X				X	X	
<u>FBC^d</u>	X	X	X	X		X	X	X		X	X	
<u>Coagulation^e</u>	X	X				X				X	X	
<u>Biochemistry^f</u>	X	X	X	X	X ^g	X	X	X		X	X	

	<u>Screening Period</u>	<u>Cycle 1 Day 1</u>	<u>Cycle 1 Day 8</u>	<u>Cycle 1 Day 15</u>	<u>Cycle 1 Day 21</u>	<u>Cycles 2-6 Day 1</u>	<u>Cycles 2-6 Day 8</u>	<u>Cycles 2-6 Day 15</u>	<u>Weeks: 8, 16, 24, 32, 40 & 48ⁱ</u>	<u>Week 24 & then every 8 weeks (Day 1 Cycle 7 onwards for Nintedanib arm or post-treatment follow-up for chemotherapy arm^q)</u>	<u>End of Study Treatment Visit</u>	<u>Follow-up after progressive disease</u>
<u>Pregnancy Test^h</u>	X	X				X				X (Nintedanib only)		
<u>ECG</u>	X										X	
<u>CT Scan^l</u>	X								X			
<u>CA125</u>	X					X				X	X	
<u>Archival Tumour Block</u>	X											
<u>Translational Blood Samples^j</u>	X	X (if not performed at screening)				X				X	X	
<u>Tumour Biopsies^k</u>	X											X
<u>Quality of Life^l</u>	X					X				X	X	X
<u>Compliance Check^m</u>						X				X	X	
<u>Return of unused drug/empty bottlesⁿ</u>						X				X	X	
<u>Post-progression Therapy^o</u>												X
<u>Patient Status^p</u>											X	X

- ^aPlease refer to section 3.3 for further details on the Central Pathology Review. International countries should also refer to their country-specific appendix.
- ^bHeight only at screening
- ^cUrine (erythrocytes, leukocytes, protein, nitrite) will be analysed by dipstick (semiquantitative measurements if appropriate; -, +, ++, +++). In case of pathological findings, further evaluation should be performed and the relevant findings documented as a baseline condition or an adverse event in the CRF
- ^dFBC - Full blood count and differential & coagulation: Hb, WCC, Neutrophils, Platelets, and Lymphocytes. FBC only required on day 8 and 15 of each cycle for patients on weekly paclitaxel or weekly topotecan
- ^eprothrombin time (PT), international normalised ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT)
- ^fGlucose, sodium, potassium, calcium, magnesium, creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase (screening only), bilirubin, urea, total protein, uric acid, CRP. Selected biochemistry analysis (creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase, total bilirubin) to be performed on cycle 1, day 8, 15 and 21 for patients on Nintedanib and on day 8 and 15 of every cycle for patients on weekly topotecan and Paclitaxel
- ^gCycle 1 day 21 biochemistry is only applicable to patients receiving Nintedanib
- ^hIn patients with preserved reproductive capacity only
- ⁱAll patients will undergo baseline evaluation tumour assessment with a CT scan or MRI of abdomen and pelvis plus a thoracic CT or CXR imaging within 28 days prior to starting study treatment. The same imaging modality should be used for the duration of the study. Then from date of randomization until week 48 or until progressive disease occurs, all patients will undergo imaging every 8 weeks. Patients who have not progressed by week 48 will have a further scan at week 72. In patients who do not progress by week 72, subsequent imaging will be performed only as clinically indicated. Patients that come off treatment for reasons other than progression should continue to have imaging scans at the specified time points. The schedule for imaging scans should be maintained even if delays occur in the treatment schedule. Imaging may occur within 1 week prior and 1 week after the planned date.
- ^jSee section 7.2 for details of sample collection and handling. Baseline samples may be taken at screening or on day 1 of cycle 1 prior to treatment.
- ^kWomen who consent to the additional tumour biopsies will undergo an image-guided tumour biopsy after giving informed consent at least one week prior to starting study treatment. With continued consent they will have a further biopsy at disease progression.
- ^lPatients will be asked to complete 4 questionnaires (EORTC QLQ C30, OV28, MOST and EQ5D). QoL assessments will be performed at screening (after receiving informed consent) on day 1 of cycle 2, 4 and 6. For patients on the chemotherapy arm QoL assessments will be performed at the end of treatment visit and every 8 weeks on follow up and for patients on Nintedanib, day 1 of every cycle from cycle 7 onwards. QOL assessments will continue every 2 months post progression as long as the PI considers it appropriate and the patient continues to consent.
- ^mNintedanib arm only
- ⁿNintedanib arm only
- ^oPost progression therapy will be recorded in the CRF. Clinic visits are not required
- ^pPatients status assessment includes assessment of progression, of date and cause of death (if applicable), of other anti-cancer treatments or lost to follow-up
- ^qFor patients receiving Nintedanib; the first 6 cycles will be 28 days long. From cycle 7 onwards, the cycles will be 56 days long.