

# Samenvatting van het protocol

**Titel van de studie** Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterinen sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

## Doel(en) Primaire doelstelling

Het hoofddoel van de studie is het beoordelen van de effectiviteit (PFS op 4 maanden), bij HGUS, van onderhoudstherapie met cabozantinib vergeleken met placebo na clinical benefit (CR, PR en SD) na standaardchemotherapie (doxorubicin +/- ifosfamide) (gegeven als adjuvante behandeling na curatieve chirurgie, of voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte).

## Secundaire doelstellingen

- ◆ Het evalueren van de effectiviteit van onderhoudstherapie met cabozantinib vergeleken met placebo, op progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en algemene overleving (overall survival, OS), en bij patiënten met meetbare ziekte het effect op response rate (response rate, RR) en responsduur.
- ◆ Het beschrijven van het veiligheidsprofiel van cabozantinib bij patiënten met HGUS
- ◆ Het onderzoeken van de response rate op chemotherapie bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met meetbare ziekte

## Verkennde doelstellingen

- ◆ Het evalueren van HRQoL voor elke arm

**Methodologie** Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II studie ter evaluatie van onderhoudstherapie met cabozantinib bij uterinen sarcoom met hoge maligniteitsgraad (High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma, HGUS) na stabilisatie of respons op chemotherapie na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling.

## Aantal patiënten

Gepland aantal (statistische opzet)

Geanalyseerd aantal In dit onderzoek zullen 54 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden tussen monotherapie met cabozantinib (experimentele arm) of placebo (controlearm).

De werkzaamheid van de onderhoudstherapie met cabozantinib zal worden beoordeeld aan de hand van een formele vergelijking van de progressievrije overleving na 4 maanden met die van de controlearm (placebo).

## Diagnose en belangrijkste inclusiecriteria Bij registratie

- ◆ Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met doxorubicine +/- ifosfamide en binnen een van de volgende patiëntenpopulaties vallen:
  - ◆ Lokaal gevorderd: nieuw gediagnosticeerde HGUS met gevorderde ziekte (fase III of fase IV) of residuele ziekte na primaire chirurgie
  - ◆ Metastatisch: gediagnosticeerde HGUS met recidief ziekte na lokale behandeling voor primaire tumor

De volgende tumortypes komen NIET in aanmerking: laaggradig ESS, leiomyosarcoom, carcinosarcoom, adenosarcoom, rhabdomyosarcoom (alveolair of embryonaal) en PNET in de wekedelen van cervix of uterus.

- ◆ 1 paraffine blokje van het tumorweefsel (indien niet beschikbaar, ten minste 1 H/E (haematoxyline/eosine) en 15 ongekleurde preparaten) wordt verstuurd na inclusie. Centrale herbeoordeling van het weefsel is verplicht om de histologie en graad te bevestigen.
- ◆ Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- ◆ Voor de registratie van de patiënt moet schriftelijke geïnformeerde toestemming voor de centrale verzameling van PA-materiaal en andere studiespecifieke procedures van de patiënt worden verkregen, volgens de IHC/GCP- en de nationale/lokale reglementeringen, om de verzameling, bewaring en analyse van de weefsels en screeningprocedures mogelijk te maken.

### **Bij de randomisatie**

- ◆ Centraal pathologisch bevestigd uterien sarcoom met hoge maligniteitsgraad (HGUS)
- ◆ Niet-progressieve patiënten (CR, PR, SD) aan het einde van de eerstelijns standaardchemotherapie (4 tot 6 cycli van doxorubicine, alleen toegediend of in combinatie met ifosfamide).
- ◆ Geen contra-indicaties voor cabozantinib (geen bekende overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie op geneesmiddelen die chemisch verwant zijn aan cabozantinib)
- ◆ De patiënten zijn in staat om orale tabletten in te slikken en binnen te houden.
- ◆ Geen gepland gebruik van chemotherapie, radiotherapie, radionuclide behandeling, TKI of hormonale therapie of enig ander onderzoeksmiddel tijdens de behandelperiode.
- ◆ WHO/ECOG prestatiestatus 0-2
- ◆ De proefpersoon heeft de volgende orgaan- en beenmergfuncties en laboratoriumwaarden binnen 4 dagen voor de eerste dosis van Cabozantinib:
  - ◆ Absolute neutrofielen (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$  zonder koloniestimulerende factorondersteuning gedurende 7 dagen
  - ◆ Thrombocyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
  - ◆ Hemoglobine  $> 5.6 \text{ mmol/L}$
  - ◆ Bilirubine  $\leq 1,5 \times$  de bovengrens van de normale waarde (ULN). Voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert, bilirubine  $\leq 50 \text{ mmol/L}$
  - ◆ Serumalbumine  $\geq 2,8 \text{ g/dl}$
  - ◆ Serumcreatinine  $\leq 1,5 \times$  ULN of creatinine klaring (CrCl)  $\geq 50 \text{ mL/min}$ . Voor een raming van de creatinine klaring moet de formule van Cockcroft en Gault worden gebruikt:  

$$\text{CrCl (mL/min.)} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{wt (kg)} / (\text{serumcreatinine} \times 72) \times 0,85$$
  - ◆ Alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST)  $\leq 3,0 \times$  ULN
  - ◆ Lipase  $< 2,0 \times$  bovengrens van normaal en geen radiologisch of klinisch bewijs van pancreatitis
  - ◆ **Urinedipstick:** Als urinedipstick  $\geq 2+$ , bepaal de urineproteïne/creatinineverhouding (Urine Protein to Creatinine Ratio, UPCR) door een kwantitatieve analyse; als UPCR  $\geq 1$ ,

moet een 24-uurs urineproteïne worden beoordeeld. Patiënten met proteïne > 150 mg gedurende 24 uur zijn niet geschikt.

- ◆ Fosfor, calcium, magnesium en kalium in het serum  $\geq$  LLN
- ◆ Prothrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR)  $\leq$  1,2 maal bovengrens van normaal (ULN)

**Opmerking:** patiënten die ontstold worden moeten overschakelen op laag moleculaire heparine voor het begin van de behandeling (aangezien Warfarine en verwante 4-hydroxycoumarine-bevattende moleculen niet zijn toegestaan), en komen in aanmerking als hun PT, INR of PTT stabiel is en binnen het aanbevolen bereik voor het gewenste antistollingsniveau ligt.

**Opmerking: Patiënten met een afwijking van de normale waarden van +/- 5% voor hematologie en +/- 10% voor biochemie zijn aanvaardbaar.**

- ◆ Klinisch normale hartfunctie op basis van de institutionele ondergrens van normaal (LVEF beoordeeld door MUGA of ECHO), normaal 12-afleidingen ECG (geen verlenging van gecorrigeerde QT interval (QTc) > 480 msec.) en geen voorgeschiedenis met een of meer van de volgende cardiovasculaire aandoeningen in de afgelopen 6 maanden:
  - ◆ PTCA of stenting
  - ◆ Myocardinfarct
  - ◆ Instabiele angina
  - ◆ Coronaire bypass graft (CABG)
  - ◆ Symptomatische perifere vasculaire aandoeningen
  - ◆ Klasse III of IV congestief hartfalen zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA)
- ◆ Geen concurrente niet-gecompenseerde hypothyreoïdie of thyroïde disfunctie binnen 7 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling
- ◆ Geen slecht gecontroleerde hypertensie gedefinieerd als bloeddruk >150/90 bij begin behandeling
- ◆ Worden uitgesloten: patiënten die in het verleden een cereborvasculair accident hadden, patiënten die in de laatste 6 maanden een transiënte ischemische aanval (TIA) hadden, patiënten die in de voorbije 6 maanden diepe adertrombose (DVT) of longembolie hadden

**Opmerking:** Patiënten met recente DVT die zijn behandeld met therapeutische antistollingsmiddelen en gedurende ten minste 6 weken stabiel zijn gebleven komen wel in aanmerking.

- ◆ Geen maagdarmsziekten met name ziekten die een hoog risico van perforatie of fistelvorming met zich mee brengen, zoals:
  - ◆ Een van de volgende stoornissen binnen 28 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling
    - ◆ intra-abdominale tumor/metastasen die het maagdarmslijmvlies aantasten
    - ◆ Actief ulcus

- ◆ inflammatoire darmziekte (waaronder colitis ulcerosa en ziekte van Crohn), diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis
- ◆ malabsorptiesyndroom
- ◆ Een van de volgende stoornissen binnen 6 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling:
  - ◆ abdominale of vaginale fistel
  - ◆ gastrointestinale perforatie
  - ◆ darmobstructie of duodenumstenose
  - ◆ intra-abdominaal abces. Opmerking: De complete resolutie van het intra-abdominale abces moet bevestigd worden voor de behandeling met Cabozantinib wordt ingesteld, zelfs als het abces 6 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling is ontstaan.
- ◆ Geen patiënten met radiografisch bewijs van caviterende longlaesie(s).
- ◆ Geen patiënten met een tumor die in contact komt met grote bloedvaten ze omsluit of inkapselt.
- ◆ Geen patiënten met bewijs van een tumor die het maagdarmkanaal aantast (slokdarm, maag, dunne of dikke darm, endeldarm of anus ), of enig bewijs van endotracheale of endobronchiale tumor binnen 28 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling.
- ◆ Geen aanwijzingen van actieve bloeding of hemorrhagische diathese.
- ◆ Geen hemoptoe van  $\geq 2, 5$  ml rood bloed of andere tekenen van longbloeding binnen 3 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling.

**Opmerking: Patiënten met een voorgeschiedenis van longbloeding in combinatie met metastatische ziekte moeten een bronchoscopie ondergaan om endobronchiale laesies uit te sluiten. Patiënten met een endobronchiale laesie worden uitgesloten van de studie.**

- ◆ Geen klinisch significante gastro-intestinale bloeding binnen 6 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling
- ◆ Geen ingrijpende chirurgie of trauma binnen **6 weken voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel. Wonden, breuken of zweren moeten volledig zijn genezen.**
- ◆ Geen gelijktijdige of geplande behandeling met sterke cytochroom P450 3A4/5 remmers of induceerders (voor patiënten die dergelijke behandelingen al volgen, is een wachtperiode van een week vereist)
- ◆ Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen 72 uur voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel.
- ◆ Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten passende contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zoals door de onderzoeker bepaald, gedurende de behandelingsperiode van de studie en ten minste 4 maanden na de laatste studiebehandeling.
- ◆ Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten de borstvoeding stopzetten voor de eerste dosis van de studiebehandeling en tot 8 weken na de laatste studiebehandeling.

- ◆ Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zouden kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten voor de registratie in de studie met de patiënt worden besproken.

**Belangrijke opmerking: Aan alle criteria om in aanmerking te komen moet voldaan zijn; eventuele afwijkingen moeten verplicht worden besproken met het EORTC hoofdkwartier en met de studiecoördinator.**

### **Behandeling**

Studiemedicatie, dosis en toedieningswijze Niet-progressieve patiënten (CR, PR, SD) aan het einde van de eerstelijns behandeling zullen worden gerandomiseerd tussen monotherapie cabozantinib 60 mg 1 DD PO of placebo 1 DD PO.

Duur van de behandeling De studiebehandeling wordt voortgezet tot ze beëindigd is (2 jaar) of tot progressie, intolerantie of intrekken toestemming.

De in de controlearm gerandomiseerde patiënten kunnen cabozantinib krijgen ten tijde van progressie, na het opheffen van de blindering (we zeggen ook vaak: deblindering).

Referentietherapie, dosering en wijze van toediening Placebo oraal toegediend, eenmaal per dag

### **Evaluatiecriteria Primaire eindpunten**

Het primaire eindpunt is progressievrije overleving na 4 maanden na randomisatie naar cabozantinib of een placebo.

### **Secundaire eindpunten**

- ◆ Progressievrije overleving (RECIST 1.1)
- ◆ Algemene overleving
- ◆ Responsgraad en responsduur op cabozantinib (RECIST 1.1)
- ◆ Respons op op doxorubicine gebaseerde chemotherapie na registratie in de studie voor patiënten met meetbare ziekte
- ◆ Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (QLQ-C30 + QLQ-EN24)
- ◆ Veiligheid van Cabozantinib in HGUS volgens de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" versie 4.0 (CTCAE 4.0)

**Statistische methoden** De primaire effectiviteitsanalyses zullen worden uitgevoerd volgens het "intent to treat" principe: alle gerandomiseerde patiënten zullen worden geanalyseerd in de arm waaraan zij door randomisatie toegewezen zijn.

De superioriteit van de experimentele arm tegenover de controlearm zal worden getest op PFS op 4 maanden aan de hand van een eenzijdige Fisher exact test op een significantieniveau van 15%.

De raming van de eenzijdige 85% BI voor de relevante proportie zal worden berekend op basis van de exacte binomiale verdeling. De raming van het verschil tussen de binaire proporties van de twee behandelingsarmen en de verwante BI zal ook worden berekend.

Voor de secundaire eindpunten, progressievrije overleving, algemene overleving en response rate zullen geen formele vergelijkingen tussen de armen worden uitgevoerd. Voor de tijd-tot-event eindpunten (PFS, OS en duur van de RR) zullen curves worden geraamd aan de hand van de Kaplan-Meier methode per behandelingsarm. De risicoratio's en medianen zullen worden weergegeven met hun 95% betrouwbaarheidsinterval.

De response rates volgens RECIST (versie 1.1) zullen per behandelingsarm in elke subgroep worden weergegeven, samen met hun 95% betrouwbaarheidsinterval.

De veiligheidsanalyses worden uitgevoerd op de veiligheidspopulatie. De veiligheidsgegevens zullen worden weergegeven per behandelingsarm in elke subgroep. De ernstigste toxiciteitscijfers voor alle cycli volgens de CTCAE criteria versie 4.0 zullen worden weergegeven per behandelarm.

**Translatieel onderzoek** Deze studie biedt een uitstekende gelegenheid om biologisch materiaal te verzamelen (prospectief biobanking voor toekomstig onderzoek) voor het verrichten van toekomstige onderzoeksprogramma's gericht op het begrijpen van de biologische mechanismen en het identificeren van nieuwe prognostische en predictieve biomarkers:

- ◆ Prospectieve verzameling van paraffine blokjes voor verkennende analyses

- ◆ Sequentiële plasmastalen

**Kwaliteit van leven** In deze studie is de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van het leven (HRQoL) een belangrijk secundair eindpunt. Het is de bedoeling om de algemene HRQoL-profielen van deze specifieke patiëntenpopulatie te evalueren, aangezien er zeer weinig gegevens over de HRQoL van HGUS-patiënten beschikbaar is. Daarnaast zal het gebruik van de EN-24 module in de praktijk worden getest.

Hoewel de HRQoL-gegevens eerder als hypothesevormend zal worden gebruikt dan ter bevestiging, is de werkhypothese van de studie dat Cabozantinib zal leiden tot een verminderd risico op progressie van de tumor, wat een gunstig effect op de HRQoL zou moeten hebben. De verwachting is dat de aan the Cabozantinib gerelateerde toxiciteit goed te controleren is. Dat zal worden gemeten met de Europese vragenlijst QLQ-C30.