

**ENGOT-cx1/BGOG-cx1****Deutsche SYNOPSE**

TITEL	Phase II, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nintedanib/Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Erhaltungstherapie mit Nintedanib in fortgeschrittenem oder rezidivierendem Zervixkarzinom
SPONSOR	Belgian Gynaecological Oncology Group (BGOG), Leuven, Belgian
EudraCT-Nr.	2012-004076-19
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Prof. Dr. Ignace Vergote, Leuven, Belgien
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP)	Dr. Radoslav Chekerov
ANZAHL DER PATIENTINNEN	Europa: 120 Patienten Deutschland: ca. 30 Patientinnen
VERSION DES AKTUELLEN PRÜFPLANS	Version 3.0 vom 08.04.2016
INDIKATION	Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO-Stadium IVB oder rezidivierendem Zervixkarzinom
STUDIENDESIGN	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Phase II-Studie
RANDOMISIERUNG	Randomisierung erfolgt 1:1
STUDIENKALENDER	Studienstart: Juni 2013 Rekrutierungszeitraum: ca. 12 Monate Behandlungszeitraum: 30 Monate Geschätztes Behandlungsende der letzten Patientin: Juli 2019 Geschätzter Zeitpunkt des letzten Follow-up: Juni 2019
ZIELKRITERIEN	<b>Primäres Zielkriterium:</b> progressionsfreies Überleben (PFS) <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> Bewertung von Toxizität und Sicherheitsprofil Evaluierung der Ansprechrate und Gesamtüberleben (OS). Lebensqualität (Fragebogen: EORTC QOL Cx24, EORTC QLQ C-30)

- 
- EINSCHLUSSKRITERIEN**
1. Patientinnen  $\geq$  18 Jahre
  2. Patientinnen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom:
    - Histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes Stadium: FIGO-Stadium IVB oder
    - Rezidivierendem / Persistierendem Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma), adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom der Zervix.
  3. Keine vorherige Chemotherapie für das rezidivierende Zervixkarzinom.  
Ausnahmen:
    - vorangegangene begleitende Chemotherapie mit Cisplatin während Radiotherapie ist gestattet (außer beim Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 6 Monate nach der Platin-basierten Chemotherapie).
    - Primär behandelte Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie vor der Radikaloperation zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs sind gestattet (außer beim Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 6 Monate nach der Platin-basierten Chemotherapie).
    - Primär behandelte Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie vor der Radikaloperation mit anschließender adjuvanter Radiochemotherapie zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs sind gestattet (außer beim Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 6 Monate nach der Platin-basierten Chemotherapie).
    - Primär behandelte Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie vor der Radikaloperation mit anschließender adjuvanter Radiotherapie zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs sind gestattet (außer beim Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 6 Monate nach der Platin-basierten Chemotherapie).
  4. Lebenserwartung  $>$  3 Monate.
  5. ECOG Performance Status 0 – 1.
  6. Patientinnen mit zumindest einer messbarer Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien.
  7. Vorliegen einer unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung.
- 

- AUSSCHLUSSKRITERIEN**
- Die Patientin darf nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist:
8. Vorhergehende Chemotherapie für fortgeschrittenes (FIGO-Stadium IVB) oder rezidivierendes Karzinom (außer wie in Einschlusskriterium Nr. 3 erwähnt).
  9. Vorhergehende Therapie mit Nintedanib oder einem anderen Angiogeneseinhibitor (VEGFR-inhibitor).
-

10. Überempfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen der Prüfpräparate (einschließlich Erdnuss und Soja).
11. Nachweis von Gehirnmastasen oder leptomeningeale Metastasierung.
12. Zentraltumor mit radiologischen Nachweis (CT oder MRT) einer lokalen Invasion von großen Blutgefäßen.
13. Der Tumor infiltriert die Darm- oder Blasenschleimhaut, oder bekannte Fisteln zwischen Tumor und Magen-Darm-Trakt oder Harnwege.
14. Radiologischer Nachweis von kavitösen und nekrotischen Tumoren
15. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung oder zeitgleich mit dieser Studie.
16. Antikoagulationstherapie mit Medikamenten, die eine INT Überwachung erforderlich ist (außer niedrig dosiertem Heparin und / oder Heparin Flushs, wie er für einen Verweilkatheder oder ähnliches notwendig ist) oder Thrombozytenaggregationshemmer (mit Ausnahme von niedrig dosierter Therapie mit Acetylsalicylsäure < 325 mg pro Tag)
17. Schwere Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn mit unvollständiger Wundheilung und/oder geplante Operation während der Behandlungsphase der Studie.
18. Klinisch relevante Vorgeschichte von hämorrhagischen oder thromboembolischen Ereignissen in den letzten 6 Monaten.
19. Bekannte angeborene Prädisposition zu Blutungen oder Thrombose.
20. Signifikante kardiovaskuläre Vorerkrankung (z.B. unkontrollierte Hypertonie, un stabile Angina, Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn, kongestive Herzinsuffizienz > NYHA-Stadium II, schwere Herzrhythmusstörung, Perikarderguss).
21. Vorgeschichte von Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke oder Subarachnoidalblutungen innerhalb der letzten 6 Monate.
22. Abnormale Leber-, Niere- oder Knochenmarkfunktion definiert als:
  - Proteinurie  $\geq 2$  (CTCAE-Kriterien)
  - Serum-Kreatinin > 1.5 x ULN oder GFR < 45 mL/min.
  - Gesamt-Bilirubin außerhalb normaler Grenzen, ALT oder AST > 1,5 x ULN in Patientinnen ohne Lebermetastasen und ALT oder AST > 2,5 x ULN in Patientinnen mit Lebermetastasen.

- Gerinnungsparameter: International Normalized Ratio (INR) > 2, Prothrombinzeit (PT) und partielle Thromoplastinzeit (PTT) > 50% Abweichung der ULN.
- Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) < 1500/ $\mu$ L, Blutplättchen < 100000/ $\mu$ L, Hämoglobin (Hb) < 9.0 g/dL.

23. Andere maligne Tumore in den letzten 3 Jahren oder Tumore mit einem Rezidiv in den letzten 3 Jahren oder mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv im ersten Jahr. Folgende Malignitäten sind erlaubt: adäquat behandelte nicht-melanöser Hautkrebs, Präkanzerose (in-situ-Karzinome) oder Basalzellkarzinom.

24. Aktive schwere Infektionen insbesondere wenn systemische Antibiotika- oder antimikrobielle Therapie erforderlich sind.

25. Patientinnen mit bekannter aktiver oder chronischer Hepatitis B und/oder C; oder Patientin, bei der eine serologisch nachgewiesene HIV-Infektion bekannt ist (anhand der Krankenakte, ein spezifischer Test für die Studienteilnahme ist nicht notwendig).

26. Patientin mit gastrointestinalen Erkrankungen, die wahrscheinlich eine Resorption der Studienmedikation beeinträchtigen.

27. Hinweis auf andere Erkrankungen wie Infektionskrankheiten, neurologische oder psychische Erkrankungen oder aktive Geschwüre (Gastro-intestinal Trakt, Haut) oder abnormale Laborbefunde, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahe legen, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt.

28. Gebärfähige Frauen, sexuell aktive, die während der klinischen Prüfung und mindestens 3 Monate danach nicht zur adäquaten Verhütung bereit sind (orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar, sexuelle Abstinenz oder operativer Sterilisation).

29. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG Test im Urin oder Serum) vor der ersten Behandlung haben.

30. Psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Faktoren, die das Studienprotokoll oder die Nachbeobachtungsphase potentiell behindern können.

31. Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch.

---

#### STUDIENDESIGN

Phase II, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nintedanib/Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Erhaltungstherapie mit Nintedanib in fortgeschrittenem oder rezidivierendem Zervixkarzinom.

---

120 Patientinnen werden in einem 1:1 Verhältnis für die Behandlung (Nintedanib/Placebo) randomisiert.

Randomisierungen werden stratifiziert nach:

- vorherige Therapie: Die Erstlinien-Chemotherapie mit Platin/Paclitaxel muss mindestens 6 Monate zurückliegen
- Stadieneinteilung des Tumors: fortgeschrittenem FIGO-Stadium IVB im Vergleich zu rezidivierendem Zervixkarzinom

Experimenteller Arm:

Patientinnen erhalten 6-mal alle 3 Wochen Carboplatin (AUC 5 oder 6) + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Nintedanib 200 mg (zweimal täglich), gefolgt von Nintedanib als Erhaltungstherapie bis zur Progression oder bis zu insgesamt 120 Wochen.

Kontrollarm:

Patientinnen erhalten 6-mal alle 3 Wochen Carboplatin (AUC 5 oder 6) + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Placebo 200 mg (zweimal täglich), gefolgt von Placebo als Erhaltungstherapie bis zur Progression oder bis zu insgesamt 120 Wochen

PRÜFPRODUKT, DOSIERUNG UND DARREICHUNGSFORM	Nintedanib (Kapsel). Dosierung: 400 mg (2x 200 mg täglich). Applikation: oral. Nintedanib wird als Studienware zur Verfügung gestellt.
VERGLEICHSPRÄPARAT, DOSIS UND DARREICHUNGSFORM	Placebo: wird als Kapsel angepasst an die Nintedanib-Kapsel erhältlich sein. Diese soll analog den Anweisungen für die Nintedanib-Tabletten eingenommen werden. Dosierung: n.a.; Placebo entsprechend der Dosierung des Prüfprodukts. Applikation: oral. Placebo wird als Studienware zur Verfügung gestellt.
KOMBINATIONSTHERAPIE PACLITAXEL/ CARBOPLATIN	Paclitaxel: 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage. Carboplatin: Calculated according to glomerular filtration rate with a target dose AUC 5 mg/mL·*min alle 21 Tage. Applikation: i.v., 6 Zyklen
BEHANDLUNGSDAUER	Die Patientin soll die Studienmedikation für bis zu 120 Wochen erhalten oder bis ein radiologisches Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST-Kriterien vom Prüfarzt bewertet wurde oder wenn irgendwelche anderen Abbruchkriterien erfüllt werden. Sobald die Patientin die Studienbehandlung abgebrochen hat, liegen andere Behandlungsmöglichkeiten im Ermessen des Prüfarztes. Eine Entblindung ist für die Zwischenauswertung von Toxizität (40 Patientinnen mit mindestens 2 Monate in der Nachbeobachtungsphase) vorgesehen.

**STATISTISCHE  
AUSWERTUNG****1 – Primäre Auswertung**

Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS).

Primäranalysen erfassen eine Intent-to-treat Methode von allen randomisierten Patientinnen behandelt mit der Prüfsubstanz (Nintedanib/Placebo).

Log-Rank-Test wird durchgeführt um PFS und Gesamtüberleben zu vergleichen: 1-seitige Analyse,  $\alpha=0,15$ , 1,5 Jahren Nachbeobachtungsphase nach der letzten Patientin, 10% geschätzte Lost-to-Follow-up, 48% PFS nach 6 Monate im Kontrollarm, 60 Patientinnen per Arm (Gesamt: 120 Patientinnen).

Daten werden durch die mediane Überlebenszeit, 1,5-Jahren-Überlebensquote und die Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall (CI) wird aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell abgeleitet. Die Stratifikationskriterien sind vorherige Radiochemotherapie oder Neoadjuvant-Chemotherapie (innerhalb von 6 Monate nach der Platin-basierten Chemotherapie) und der Krankheitsstatus (FIGO-Stadium IVB versus Rezidiv).

**2 – Sekundärauswertung****• Toxizität und Sicherheit**

Alle randomisierte und behandelte Patientinnen werden für die Sicherheitsanalyse einbezogen.

Die statistische Auswertung und die Meldung von unerwünschten Ereignissen werden sich auf therapiebedingte Nebenwirkungen konzentrieren.

Unerwünschte Ereignisse innerhalb dem ersten oder 28 Tage nach der letzten Verabreichung von Paclitaxel, Carboplatin und/oder Nintedanib/Placebo sind Teil der Behandlung. Spätere Ereignisse werden zu der Nachbehandlungsphase zugeschrieben und getrennt vorgelegt.

Unerwünschte Ereignisse und Laborparameter werden nach CTCAE-Kriterien (Version 4.03) gestaffelt.

Sicherheitsmessungen umfassen unter anderem (siehe Abschnitt 14.2 vom Protokoll):

- Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung führen.
- Die Stärke und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, sowie der Bezug zur Behandlung.
- Beschwerden am Magen-Darm-Trakt (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall).
- Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems.
- Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Blutungen.
- Thromboembolische Ereignisse.

- Hautreaktionen.
- Todesursachen.
- Erhöhten Leberenzymwerten und verbundene unerwünschte Ereignisse.
- Neutropenie CTCAE-Grade 4 über mindestens 7 Tage und fiebrige Neutropenie.

- **Ansprechrate und Gesamtüberleben (OS)**

Die statistische Annahmen und Methoden sind im Punkt 1 „Primäre Auswertung“ beschrieben.

Die verschiedenen Kategorien der RECIST-Kriterien sind Abschnitt 8.3 vom Protokoll definiert.

Lebensqualität (QoL) wird deskriptiv analysiert: Fragebögen zur Lebensqualität (QOL-Cx24 und QLQ C-30).

#### **4. Finale Auswertung**

Die Finale Auswertung erfolgt, wenn alle Patientinnen gestorben sind oder über einen Zeitraum von mindestens 265 Wochen beobachtet wurden.

#### **5. Zwischenauswertung**

Nach der Behandlung von 40 Patientinnen für mindestens 2 Monaten, wird zur Beurteilung der Sicherheit eine Auswertung vom Independent Data Management Committee (IDMC) durchgeführt.

---

## STUDIENABLAUF

Studienphase	Screening-Phase	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib/ Placebo <sup>1</sup>	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib/ Placebo <sup>2</sup>	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib/ Placebo <sup>3</sup>	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib/ Placebo <sup>4</sup>	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib / Placebo <sup>5</sup>	Alle 3 Wochen Chemo + Nintedanib/ Placebo <sup>6</sup>	Nintedanib als Monotherapie <sup>2</sup>	Ende der Behandlung <sup>3</sup>	Nachbeobachtungsphase <sup>4</sup>		Nachuntersuchung nach Verschlechterung der Krankheit <sup>10</sup>
		1	2	3	4	5	6	7.1, 8.1, ... 13.1, 14.1		alle 12 Wochen	alle 24 Wochen	
Besuch		1.1	2.1	3.1	4.1	5.1	6.1	7.1, 8.1, ... 13.1, 14.1		alle 12 Wochen	alle 24 Wochen	
Wochen nach Zyklus 1 Tag 1								Bis 120 Wochen		Ende der Behandlung: 168	Wochen 169-265	Bis 265 Wochen
Einwilligungserklärung	X											
Demografische Daten	X											
Krankengeschichte	X											
Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X											
Randomisierung	X											
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Größe	X											
Körpergewicht	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Vitalzeichen <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Leistungsstand	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
EKG	X	Nur aus medizinischen Gründen										
Schwangerschaftstest <sup>6</sup>	X	X										
Laboruntersuchungen	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
MRT/CT - Beurteilung des Tumor-Status <sup>7</sup>	X				X			X	X	Nur aus medizinischen Gründen		
Paclitaxel/Carboplatin		X	X	X	X	X	X					
Nintedanib/ Placebo		X	X	X	X	X	X	X				
Fragebögen zur Lebensqualität <sup>8</sup>		X		X		X		X	X			
Unerwünschte Ereignisse <sup>9</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X			
Begleitmedikation <sup>11</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X			



## **BGOG-cx1**

- 1 Die Kombinationstherapie mit Paclitaxel / Carboplatin und Nintedanib oder Placebo dauert 21 Tage. Paclitaxel und Carboplatin werden am Tag 1 gegeben, Nintedanib / Placebo werden an den Tagen 2 – 21 zweimal am Tag verabreicht. Nintedanib / Placebo wird am Tag der intravenösen Chemotherapie ausgelassen (an Tag 1 jeder Therapie)
- 2 Nach 6 Zyklen der Chemotherapie mit Paclitaxel / Carboplatin und Nintedanib oder Placebo werden Patienten **ohne** Progress mit verblindetem Nintedanib / Placebo bis zum Progress mit einer Maximaldauer von 2 Jahren weiterbehandelt (Die vorige Kombinationstherapie ist im Zeitrahmen nicht inbegriffen). Die Visiten sollten am ersten Tag der Woche 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121 erfolgen.
- 3 Abschlussvisite (innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Behandlung): Wenn der Patient die Therapie abbricht, sollten alle studienrelevanten Prozeduren durchgeführt werden. Im Falle, das der Patient aus der Studie wegen eines Progress austritt, sollte die *EOT-Visite (End of Treatment)* erfolgen, danach Visiten / Telefonkontakt entsprechend „*Follow-up after PD (progression disease)*“. Falls ein Patient aus der Studie fällt ohne ein Progress zu haben, sollte eine *EOT-Visite* durchgeführt werden und der Patient weiterhin entsprechend von „*post-treatment observation*“-Visiten verfolgt werden.
- 4 Die Nachbeobachtungsphase startet nach dem Ende der Therapie, es sei denn, die Therapie wurde wegen einem Progress abgebrochen. Die Nachbeobachtungs-Visiten sind alle 12 Wochen bis zur Woche 168 nach Zyklus 1 Tag 1, danach alle 24 Wochen bis zum Progress oder bis zur Woche 265 nach Zyklus 1 Tag 1. Telefonkontakt ist erlaubt. Im Falle, dass das Ende der Therapie nicht mit einer geplanten Visite zusammenfällt, sollte die erste Nachbeobachtungs-Visite am nächsten geplanten regulären Termin stattfinden, d. h. es sollten keine Abweichungen der Visiten, basierend von 12-Wochen-Intervallen, auftreten. Die empfohlenen Termine der Visiten sind am Tag 1 von Woche 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121, 133, 145, 157, 169, 193, 217, 241, 265 ( $\pm$  2 Wochen). Bitte wählen Sie geeignete Termine für die Visiten nach dem Zyklus 1 Tag 1 erfolgt ist. Patienten, die während der Nachbeobachtungsphase einen Progress haben, sollten nach Abschnitt 6.2.2.4. beurteilt werden. Danach werden die Patienten entsprechend von „*Follow-up after PD*“-Visiten bis zur Woche 265 nach Zyklus 1 Tag 1 verfolgt, um Folgetherapien und Überlebensdaten aufzuzeichnen.
- 5 Blutdruck und Puls werden im eCRF eingetragen.
- 6 Bei gebärfähigen Frauen, die z. B. keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie, bilaterale Salpingektomie im Rahmen der vorigen OP oder welche keine Radio(chemo)therapie wegen den Eierstöcken bekommen haben, oder nicht postmenopausal sind, wird beim Screening ein Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) durchgeführt, unmittelbar vor der ersten Therapie. Das Ergebnis muss vor der Verabreichung der Therapie überprüft werden.
- 7 *Baseline imaging* (beinhaltet CT oder MRT vom Abdomen und Becken und CT/MRT oder Röntgenbild von der Brust ohne Lungenläsionen) muss bei allen Patienten innerhalb von 6 Wochen vor dem Start der systematischen Chemotherapie gemacht werden. Die Beurteilung des Tumors (beinhaltet CT oder MRT vom Abdomen und Becken und CT/MRT oder Röntgenbild von der Brust ohne Lungenläsionen) muss an Tag 1 der Woche 9, 18, 25, 49, 61 und Woche 121 ( $\pm$  7 Tage) gemacht werden. Die CT/MRT Scans der Woche 73, 85, 97 und 109 müssen nur aus medizinischen Gründen gemacht werden. In der Studie müssen durchgehend die gleichen Bildgebungs-Modalitäten (CT oder MRT) genutzt werden. Nach der Beurteilung des Imaging in Woche 121 an Patienten, die keinen Progress haben, muss anschließendes Imaging nur erfolgen, wenn ein medizinischer Grund vorliegt. Wenn Verdacht auf ein Progress besteht, sollte das Imaging zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden. Wenn ein außerplanmäßiger CT-Scan oder MRT vom Abdomen oder Beckens innerhalb von 6 Wochen eines geplanten Imaging gemacht wurde, muss dieser nicht wiederholt werden.

- 8 Fragebögen zur Lebensqualität: EORTC-QOL-cx-24 und EORTC QLQ-C30. Während der Kombinationstherapie, werden alle Fragebögen am ersten Tag von Zyklus 1, 3 und 5 vor der Chemotherapie bewertet. Während der Monotherapie wird PRO bei jeder Visite bis zum Progress bewertet
- 9 AEs und SAEs müssen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung dokumentiert werden, auch wenn noch keine Medikation angewandt wurde.
- 10 Das Follow-up startet nach einem Progress. Das Follow-up benötigt keine Visite und kann auch per Telefon durchgeführt werden. FU wird alle 24 Wochen bis zum Tod oder bis zur Woche 265 nach Zyklus 1 Tag 1 gemacht, je nachdem was früher auftritt.
- 11 Die Begleitmedikation muss ab dem Tag der Patientenanmeldung bis 28 Tage nach der letzten Chemotherapie mit/oder Nintedanib / Placebo dokumentiert werden. Begleitmedikation zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen, die über die Behandlungsdauer hinausgehen, müssen solange dokumentiert werden wie das unerwünschte Ereignis andauert.