

**ENGOT-EN1/FANDANGO****Deutsche SYNOPSE**

TITEL	Randomisierte Phase II Studie einer Erstlinienkombination der Chemotherapie mit Nintedanib/ Placebo für Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom
SPONSOR	Nordische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NSGO)
EudraCT-Nr.	2016-000193-38
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Mansoor Raza Mirza
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP) Deutschland	Dr. Elena Ioana Braicu Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Klinik für Gynäkologie CVK - Leitung Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
VERSION DES AKTUELLEN PRÜFPLANS	1.3 vom 17. Februar 2016
KLINISCHE PHASE	Phase II
INDIKATION	Patientinnen mit fortgeschrittenem und/oder rezidivierendem Endometriumkarzinom
RATIONALE	Nintedanib ist ein wirksamer, oral verfügbarer, 3-fach-Kinasehemmer, der die Rezeptoren für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFR), für den thrombozytären Wachstumsfaktor (PDGFR) und für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGFR) gezielt hemmt. Phase I & Phase II Daten zeigen, dass dieses Arzneimittel gut verträglich ist und keine ernsthafte Toxizität aufweist. Nintedanib hat eine vielversprechende Wirksamkeit beim Ovarialkarzinom gezeigt, sowie eine signifikante Wirksamkeit in einer Phase III Studie mit Carboplatin und Paclitaxel und Nintedanib/ Placebo in der ersten Therapielinie dieser Patientenpopulation.  Diese Studie wird innerhalb der ENGOT – Kooperation durchgeführt.
STUDIENDESIGN	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Phase II-Studie
RANDOMISIERUNG	Randomisierung erfolgt 1:1
ANZAHL DER PATIENTINNEN	Durchschnittlich 148 Patienten werden eingeschlossen (74 pro Zweig)

## STUDIENKALENDER

Studienstart: August 2016

Rekrutierungszeitraum: 18 Monate

Behandlungszeitraum: 14 Monate

Geschätztes Behandlungsende der letzten Patientin:  
March 2019

Geschätzter Zeitpunkt des letzten Follow-up: Juli 2019

## ZIELKRITERIEN

**Primäres Zielkriterium:**

Progressionsfreiem Überleben (PFS). Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progressionsereignisse sind durch RECIST 1.1. Kriterien definiert.

**Sekundäre Zielkriterien:**

- Vergleich von progressionsfreiem Überleben (PFS) in Untergruppen (beschrieben unter Stratifizierungs-Merkmalen)
- Progressionsfreies Überleben nach aufeinander folgender Behandlung (PFS2). PFS2 ist definiert wie PFS aber berücksichtigt die Zeit von der Randomisierung bis zu Progression oder Tod bei der darauffolgenden Antikrebstherapie.
- krankheitsspezifisches Überleben (DSS). Krankheitsspezifisches Überleben ist definiert als die Zeit vom Start der Behandlung bis zum Tod durch das Endometriumkarzinom.
- Zeit bis zur zweiten anschließenden Therapie (TSST)
- Zeit bis zur ersten anschließenden Therapie (TFST)
- Gesamtüberleben (OS). Das gesamte Überleben des Patienten ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Todestag durch jeglichen Grund.
- Ansprechrate (RR)
- Disease control rate (DCR= komplette Remission, partielle Remission Stabile Erkrankung für mindestens 12 Wochen).
- Lebensqualität
- Toxizität in den beiden Behandlungsarmen
- Compliance, Zeitraum und Dosis der Chemotherapie und der Studienmedikation der die Patienten in den beiden Behandlungsarmen ausgesetzt sind

ZIELE DES  
TRANSLATIONALEN  
PROJEKTES

Die Ziele des translationalen Projektes sind die Ermittlung der prognostischen und prädiktiven Bedeutung der Tumormarker aus dem Gewebe der initialen Operation für

- das klinische Outcome mit einer Chemotherapie versus dem Outcome mit einer Chemotherapie und einer antiangiogenetischen Therapie (z.B.: PFS und OS)

- bestimmte, vor oder bei Eintritt in die Studie gemessene Parameter wie zum Beispiel:
  - Zusammenhang zum Stadium, Grad, Rezidiv-Status der Erkrankung
  - Vorhandensein von bestimmten von bestimmten Toxizitäten gegenüber der Behandlung

Angetrieben dadurch, dass der Fokus mehr und mehr auf voranalytischen Faktoren liegt, welche das Ergebnis beeinflussen können, ist es wichtig die histologische Charakterisierung des Tumors sicherzustellen und eine Reihe möglicher Marker zu entwickeln, die die Stratifizierung von Patienten für eine individuelle Behandlung ermöglichen können.

#### EINSCHLUSSKRITERIEN

Eine Patientin ist teilnahmeberechtigt für den Einschluss, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllt:

1. Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom (FIGO 2009)
  - a. Stage 3C 2
  - b. Stage 4A & B
  - c. Rezidiv nach adjuvanter Behandlung für Stage 1-3

#### Vorherige Therapien

2. Patientinnen dürfen sich einer ersten Operation unterzogen haben
3. Patientinnen dürfen eine adjuvante Chemotherapie für Stage 1-3 erhalten haben.
4. Patientinnen dürfen eine vaginale Brachytherapie erhalten haben.
5. Patientinnen dürfen eine externe Strahlentherapie erhalten haben. Patientinnen, welche mit Stage 3C2 eingeschlossen werden, dürfen vor Studieneintritt eine externe Strahlentherapie erhalten.
6. Patientinnen dürfen eine Hormontherapie erhalten haben.

#### Krankheitsstatus

7. Messbare und nicht messbare Erkrankungen mittels CT-Scan nach RECIST 1.1. Für das Stadium 3C2 sind Patientinnen ohne messbare oder mit nicht-messbarer Erkrankung erlaubt.

#### Andere Einschlusskriterien

8. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung
9. ECOG Performance Staus von 0-1
10. angemessene Organfunktionen
  - Leberfunktion:

- Gesamt-Bilirubin  $\leq$  ULN
  - ALT und AST  $\leq$  1.5 x ULN in Patienten ohne Lebermetastasen.
  - Für Patienten mit Lebermetastasen: Gesamt Bilirubin  $\leq$  ULN; ALT oder AST  $\leq$  2.5 x ULN
  - Gerinnung Parameter: Internationale standardisiertes Verhältnis (INR)  $<$  2, Prothrombin Zeit (PT) und anteilig Thromboplastin Zeit (PTT)  $>$  50% von der Abweichung von der institutioneller ULN
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $>$   $1.5 \times 10^9$  /L; Blutplättchen  $>$   $100 \times 10^9$  L; Hämoglobin  $>$  9.0 g/dL
  - Proteinurie  $<$  Note 2
  - Kreatinin  $<$  1,5 ULN oder GFR  $>$  45 ml/min (kalkuliert bei der Benutzung der Cockcroft & Gault Gleichung, Jellife Gleichung oder messbar von EDTA Freigabe)
11. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen
  12. Patientinnen müssen fit genug sein, um eine Kombinations- Chemotherapie zu erhalten.
  13. Die Patientinnen müssen mindestens 18 Jahre alt sein
  14. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG Test Urin oder Serum) vor der Studienbehandlung haben.

---

**AUSSCHLUSSKRITERIEN**

Die Patientin darf nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist:

**Ausnahmefälle:**

1. Sarkome, kleinzellige Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung oder nicht-epithelialer Krebs.

**Untersagte Behandlungen und/oder Therapien**

2. zeitgleich stattfindende Krebstherapie
3. vorhergehende Chemotherapie für Stadium 4 oder für rezidivierende Erkrankung
4. vorhergehende Behandlung mit anti-Angiogenese/ anti-VEGF-Therapie eingeschlossen Nintedanib
5. zeitgleich stattfindende Behandlung mit einem, in der Prüfung befindlichen Wirkstoff oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.
6. Behandlungen innerhalb der letzten 28 Tage vor der Randomisierung mit jeglicher Prüfmedikation, Strahlentherapie, Immuntherapie, Chemotherapie, Hormontherapie oder biologischen Therapie. Palliative Strahlentherapie kann erlaubt sein um symptomatische Schmerzen von Knochenmetastasen in den Extremitäten zu kontrollieren, vorausgesetzt, dass die Strahlentherapie die Zielläsionen nicht mit einschließt und der Grund für die Strahlentherapie nicht die fortschreitende Krankheit ist.
7. größere Verletzungen oder Operationen innerhalb der letzten 21 Tage vor Beginn der Studienbehandlung mit

unvollendeter Wundheilung und/oder geplante Operation während der Behandlung in der Studienzeit.

### **Andere Ausschlusskriterien**

8. Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach adjuvanter Chemotherapie (behandlungsfreies Intervall < 182 Tage)
9. Vorherige bösartige Erkrankung, außer Patientinnen mit einer anderen bösartigen Erkrankung, für die sie für mindestens 3 Jahre krankheitsfrei waren. Zeitgleiche andere bösartige Erkrankung, außer kurativ behandelte Carcinoma in situ (Oberflächenkrazinom) des Gebärmutterhalses oder Basalzellkarzinome der Haut.
10. Aktive Infektionen oder andere ernsthafte zugrundeliegende medizinische Situation, welche verhindern könnte, dass die Patientin die Behandlung erhält oder nachverfolgt werden kann.
11. Hinweise einer signifikanten medizinischen Erkrankung, nicht normale Laborbefunde oder psychischer Krankheit/ soziale Situation, welche nach Ermessen des Studienarztes, die Patientin ungeeignet für die Studie macht.
12. Bekannte Kontraindikationen gegen eine zielgerichtete Therapie des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)
13. Bekannte unkontrollierte Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation.
14. Klinisch relevante Vorgeschichte von bedeutenden thromboembolischen Ereignissen:
  - unkontrollierte Lungenembolie
  - tiefe Venenthrombose
  - andere ähnliche Zustände, allerdings sind Patientinnen mit stabiler therapeutischer Gerinnungshemmung für mehr als drei Monate vor der Randomisierung für die Studie geeignet.
15. Vorgeschichte eines Schlaganfalls, einer vorübergehender zerebralen Durchblutungsstörungen oder einer subarachnoidalen Blutung innerhalb der letzten 3 Monate.
16. Vorgeschichte einer klinischen bedeutsamen Blutung innerhalb der letzten drei Monate.
17. Strahlentherapie der Zielläsionen innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline-Imaging.
18. Andauernde Grad 3 oder 4 Toxizität einer vorherigen Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, außer Haarausfall. Patientinnen mit andauernder  $\geq$  Grad 2 Neuropathie sind auszuschließen.
19. Aktive Gehirnmetastasen (zum Beispiel stabil für < 4 Wochen, keine ausreichende vorherige Behandlung mit einer Strahlentherapie, symptomatisch, mit Bedarf einer Behandlung mit antikonvulsiven Medikamenten; Dexamethason Therapie wird erlaubt, wenn es als

- stabile Dosis für mindesten einen Monat vor Randomisierung verabreicht wurde.
20. Leptomenigeale Erkrankung
  21. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung (z.B. unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina oder Vorgeschichte eines Herzinfarktes innerhalb der letzten 12 Monate vor Behandlungsbeginn, kongestive Herzinsuffizienz > NYHA-Stadium II, schwere Herzrhythmusstörung, Perikarderguss). Siehe auch Appendix 11.
  22. Schwangere oder stillende Frauen. Gebärfähige Frauen mit erhaltener reproduktiver Kapazität, die nicht einwilligen eine medizinisch akzeptable Verhütungsmethode für die Dauer der Studie und für 3 Monate danach anzuwenden.
  23. Radiografische Hinweise Anzeichen von hohlraumbildenden oder nekrotischen Tumoren mit Einbruch in benachbarte große Blutgefäße.
  24. Aktive oder chronische Hepatitis B und/oder C Infektion.
  25. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation, oder Ihren Trägerstoffen.
  26. Gastrointestinale Erkrankungen oder Anomalitäten, welche eine Aufnahme der Studienmedikation beeinträchtigen würden.
  27. Nicht in der Lage oder nicht bereit Tabletten/ Kapseln zu schlucken.

---

## STUDIENDESIGN

Diese multizentrische, prospektive, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte randomisierte Phase II Studie beurteilt die Kombinationschemotherapie mit Nintedanib bei Patienten mit primärem fortgeschrittenem Stadium (3C2 & 4) oder mit erstmals rezidiviertem Endometriumkarzinom.

Patientinnen werden folgendermaßen stratifiziert:

1. Stadium der Erkrankung (Stadium 3C2 vs. Stadium 4 vs. rezidivierende Erkrankung)
2. Vorherige adjuvante Chemotherapie (Ja/Nein)
3. Krankheitsstatus (nachweisbare Erkrankung vs. nicht-nachweisbare Erkrankung / RECIST 1.1)

Die Patientinnen werden in einem 1:1 Verhältnis für einen der beiden Behandlungsarme randomisiert:

Arm A: Paclitaxel und Carboplatin und Nintedanib (experimenteller Arm)

Arm B: Paclitaxel und Carboplatin und Placebo (Kontrollarm)

---

PRÜFPRODUKT, DOSIERUNG UND DARREICHUNGSFORM	Arm A: Paclitaxel und Carboplatin und Nintedanib (experimenteller Arm) Paclitaxel: 175 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen intravenös Carboplatin: (AUC5) alle 3 Wochen intravenös Nintedanib/ Placebo: 200 mg zwei Mal täglich oral, welche am Tag nach der Chemotherapie startet.
VERGLEICHSPRÄPARAT, DOSIS UND DARREICHUNGSFORM	Arm B: Paclitaxel und Carboplatin und Placebo (Kontrollarm) Paclitaxel: 175 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen intravenös Carboplatin: (AUC5) alle 3 Wochen intravenös
BEHANDLUNGSDAUER	Carboplatin-Paclitaxel: 6 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Toxizität Nintedanib/ Placebo: Bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Toxizität
STATISTISCHE AUSWERTUNG	Die Studie wurde konzipiert um einen medianen Unterschied im PFS korrespondierend zu einer Hazard Ratio von 0,71 mit einer Power von 80 % und einem ein- seitigen $\alpha$ von 15 % zu detektieren. Die Anzahl der benötigten Ereignisse beträgt 124. Es sollen innerhalb von 18 Monaten 148 Patienten (140 $\pm$ 5% Drop-out) in die Studie rekrutiert werden. Die PFS Daten sollen nach einem Minimum Follow-up von 30 Monaten erfasst werden.

---

## Visitenplan

Visite	Screening <sup>a</sup>	Zyklus 1-6	Mono-therapie	Ende der Behandlung (30 Tage nach der letzten Dosis)	Follow-up für PFS	Follow-up für PFS 2/ OS
Tag	Innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis	Tag 1 (+ 3 Tage)	Alle 12 Wochen (± 7 Tage)	Studienvisite (±7 Tage)	Alle 12 Wochen (±7 Tage)	Alle 12 Wochen (±14 Tage)
<b>Prozeduren</b>						
Einwilligungserklärung <sup>b</sup>	28 Tage					
Demographische Daten	x					
Medizinische Vorgeschichte <sup>e</sup>	x	x*	x	x		
Physische Untersuchung <sup>d</sup>	x	x*	x	x	x	
Vitalparameter <sup>e</sup>	x	x*	x	x		
Größe und Gewicht <sup>f</sup>	x	x*	x	x		
Performance Status <sup>g</sup>	x	x	x	x	x	
QoL <sup>h</sup>	x	x <sup>h</sup>	x <sup>h</sup>	x	x	
Adverse Events <sup>i</sup>		x	x	x		
Begleitmedikation	x	x*	x	x		
<b>Labor</b>						
Hämatologie <sup>j</sup>	x	x*	x	x	x	
Serum-Chemie <sup>k</sup>	x	x*	x	x	x	
Gerinnung <sup>l</sup>	x					
GFR <sup>m</sup>	x					
Schwangerschaftstest <sup>n</sup>	x					
Urinanalyse <sup>o</sup>	x					
EKG	x					
<b>Wirksamkeit</b>						
Tumor assessment <sup>p</sup>	x	x	x		x	
PFS2/OS/TFST/ TSST <sup>q</sup>						x
<b>Verabreichung der Prüfmedikation</b>						
Arm A: Paclitaxel/ Carboplatin/ Nintedanib		x				
Arm B: Paclitaxel/ Carboplatin/ Placebo		x				
Nintedanib/ Placebo daily BD <sup>s</sup>			x			
Compliance <sup>t</sup>		x	x	x		
<b>Biobank</b>						
Tumorschnitte <sup>v</sup>	x					

\*Test muss nicht im ersten Zyklus wiederholt werden.

- Tag 1. des 1. Zyklus durchgeführt werden. Als Baselinescan kann das Tumor-Assessment bis zu 28 Tage vor dem ersten Zyklus durchgeführt werden.
- Die Einwilligungserklärung muss innerhalb von 28 Tagen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus vor jeglichen Screening-Verfahren eingeholt werden.



- c) Die medizinische Vorgeschichte muss erfasst werden. Der medizinische Zustände oder Symptome, die während der 30 Tage vor und während des Screenings auftreten, alle medizinischen Umstände, die eine Medikation bedürfen sowie alle vorherigen Krebstherapien. Bitte bezeichnen Sie den Beginn aller aktueller medizinischer Ereignisse/ Zustände zumindest mit dem Monat und dem Jahr.
- d) Umfassende medizinische Untersuchung beim Screening und eine kurze physische Untersuchungen bei allen nachfolgenden Zeitpunkten um Abweichungen von der Screening-Untersuchung zu erfassen. Gynäkologische Untersuchung erfolgt gemäß der gängigen Praxis.
- e) Vitalzeichen schließen Puls und Blutdruck mit ein.
- f) Größe wird nur bei der Basisuntersuchung erfasst.
- g) ECOG Performance-Status 0-1 (Appendix 2)
- h) EORTC QLQ30 & EORTC-QOQ-EN24  
Wird vor der Behandlung ausgegeben. Der Fragebogen zur Lebensqualität sollte jede 12. Woche während der Studienlaufzeit ausgefüllt werden, bei Progression der Erkrankung (am Tag an dem der Patient über die Progression seiner Erkrankung informiert wurde) und nach der Progression 3 und 6 Monate ( $\pm$  14 Tage). (Appendix 6 & 7)
- i) Wenn möglich müssen die unerwünschten Ereignisse mit Hilfe von CTCAE 4.0 erfasst werden. Unerwünschte Ereignisse müssen mindestens bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation verfolgt werden.
- j) Hämatologie: Hämoglobin, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Anzahl der roten Blutkörperchen, Neutrophile und Blutplättchen.
- k) Serum-Chemie: Natrium, Kalium, Kreatinin, Kalzium, Magnesium, Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST), Alkalische Phosphatase, Gesamt Bilirubin, Lactat-Dehydrogenase (LDH), Glucose, Harnstoff, Protein und Harnsäure,  $\gamma$ -GT.
- l) Der Gerinnungstest beim Screening beinhaltet die Prothrombinzeit (PT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- m) Rechnerischer GFR. Die Formel von Cockcroft-Gault or Jelliffe sollte benutzt werden.
- n) Schwangerschaftstest mit einer Urinprobe oder einem Bluttest falls anwendbar.
- o) Urinanalyse über Teststreifen beim Screening (Blut, Glucose, Serum).
- p) Beurteilung wird alle 12 Wochen durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten die Methode zur Beurteilung (CT und MRT) der Brust, des Bauchraumes und des Beckens sowie weitere Regionen falls klinisch zur Erfassung der Erkrankung indiziert, muss für jede Markerläsion über die Zeit der Studie hinweg genutzt werden. Die Scans müssen vor dem Beginn des nächsten Zyklus erhalten und überprüft werden. Die Gesamtantwort (OR) muss durch den Prüfarzt gemäß RECIST 1.1 bewertet werden. (Appendix 8)
- q) Bei allen Follow-up Zeitpunkten werden folgenden Informationen gesammelt: Überlebensstatus, erste und zweite nachfolgende Krebstherapie mit Spezifizierung der Therapie, den Zeitpunkt des Beginns der Therapie (TFST, TSST) und das Datum der zweiten Progression (PFS2). Der Patient muss sich nicht beim Arzt oder einer Krankenschwester vorstellen.
- r) Behandlungsarme  
Experimenteller Arm A:  
Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i.v. alle 21 Tage über 6 Zyklen plus 200 mg zweimal täglich oral Nintedanib kontinuierlich bis zur Progression der Erkrankung oder Toxizität. **Keine Einnahme von Nintedanib am Tag der Chemotherapie während der Chemotherapiezyklen.**  
Kontrollarm B:

---

Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i.v. alle 21 Tage für 6 Zyklen plus Placebo 200 mg zweimal täglich oral kontinuierlich bis zur Progression der Erkrankung oder Toxizität.  
**Keine Einnahme des Placebos am Tag der Chemotherapie während der Chemotherapiezyklen.**

- s) Monotherapie mit Nintedanib/ Placebo 200 mg oral zweimal täglich kontinuierlich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Toxizität. Wird nach dem Ende der Chemotherapie weiter geführt.
- t) Für Patienten wird es erforderlich sein ein Patiententagebuch zur Erhöhung der Compliance zu führen.
- v) Eine spezifische Patientenaufklärung muss von den Patienten vor Verschickung der Tumorprobe unterschrieben werden. Tumorschnitte, entweder digital oder pathologisch werden zur zentralen Biobank gesendet.