

1. SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL

Een gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische, open-labelstudie naar de werkzaamheid en veiligheid van het toevoegen van apalutamide aan behandeling met radiotherapie en een LHRH-agonist bij hoogrisicopatiënten met PSMA-PET-positieve, hormoongevoelige prostaatkanker, met een observationeel opvolgingsgedeelte van PSMA-PET-negatieve patiënten

1.1. Synopsis

Apalutamide (JNJ-56021927, ook wel ARN-509 genoemd) is een volgende generatie niet-steroïde androgeenreceptorantagonist (AR-antagonist) voor de behandeling van prostaatkanker. Apalutamide is momenteel in meerdere landen goedgekeurd voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratiereistente prostaatkanker (nmCRPC) en gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC).

Positronemissietomografie van radioactief gelabeld prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA-PET) is een opkomende beeldvormingsmethode om de mate van prostaatkanker mee te beoordelen. PSMA-PET is gevoeliger dan traditionele beeldvorming (zoals de ^{99m}Tc-botscan en computertomografie-/magnetische resonantiebeeldvormingscans [CT-/MRI-scans]) en is de aanbevolen beeldvormingsmethode bij lage niveaus van prostaatspecifiek antigeen (PSA) bij patiënten met biochemisch recidief.

ALGEMENE OPZET EN DUUR

Overzicht van de studieopzet:

Dit is een studie van patiënten met histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat die PSA-recidief hebben ontwikkeld na radicale prostatectomie (RP) zonder bewijs van metastasen op traditionele beeldvorming. De studie bestaat uit een interventioneel cohort en een observationeel cohort.

Het interventioneel cohort is een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label-, multicentrische, internationale studie met parallelgroepen naar radiotherapie + luteïniserend hormoon-releasing hormoonantagonist (RT+LHRHa) plus apalutamide versus RT+LHRHa alleen. Deelnemers die in aanmerking komen voor dit cohort hebben geen bewijs van metastasen op traditionele beeldvorming, maar laten ten minste één loco-regionale laesie (met of zonder laesies op afstand) zien op PSMA-PET-scan.

Patiënten waarbij geen bewijs te zien is van laesies op de PSMA-PET-scan krijgen een inschrijving aangeboden in het observationeel cohort, voor de beschrijving van de behandeling van en de resultaten bij PSMA-PET-negatieve patiënten met biochemisch recidief (BCR) en hoog risico in de reguliere klinische praktijk.

In een verkennende substudie wordt tevens de respons geëvalueerd op basis van whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI, magnetische resonantiebeeldvorming van het hele lichaam) en de progressie van WB-MRI wordt vergeleken met PSMA-PET in het interventioneel cohort.

De studie eindigt wanneer 192 gevallen van het primaire eindpunt (metastatische progressie vastgesteld door PSMA-PET of overlijden door om het even welke oorzaak; zie 'Doelstellingen') zijn bereikt. De studie heeft een geplande duur van ongeveer 7 jaar, met een geschatte inschrijvingsperiode van ongeveer 24 maanden.

Het interventioneel cohort:

Het interventioneel cohort is onderverdeeld in 3 fasen: Een behandelingsfase, een fase na de behandeling en een verkennende fase na op PSMA-PET vastgestelde progressie. Belangrijke beoordelingen tijdens de studie zijn onder andere de PSMA-PET-scans, WB-MRI (voor de substudie), PSA- en testosteronniveaus en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's). Alle beoordelingen tijdens de studie worden in detail beschreven in het [Activiteitschema](#) voor de betreffende fase.

Tijdens de behandelingsfase ontvangen alle deelnemers RT volgens het aanbevolen schema en 6 maanden behandeling met LHRHa. Deelnemers die gerandomiseerd zijn om apalutamide te krijgen, worden gedurende 180 dagen (ongeveer 26 weken) behandeld.

Na de behandelingsfase worden de deelnemers prospectief beoordeeld in de fase na de behandeling tot op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressie. Het totale PSA-gehalte in het serum wordt om de 3 maanden beoordeeld tijdens de fase na de behandeling, waarvan de resultaten bepalend zijn voor de frequentie van de PSMA-PET-scans in deze fase (bij een PSA < 0,2 ng/ml blijft de frequentie van PSMA-PET één keer per jaar, bij een PSA ≥ 0,2 ng/ml wordt de frequentie van de PSMA-PET-scans verhoogd tot één keer per 6 maanden).

Bij op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressie gaan de deelnemers over naar de fase na op PSMA-PET vastgestelde progressie, een verkennende fase van de studie. In deze fase wordt de traditionele beeldvorming uitgevoerd op het moment van de progressie vastgesteld op PSMA-PET en daarna tot 2 keer met tussenpozen van 6 maanden, als de respectieve traditionele scans geen metastatische progressie laten zien. De daaropvolgende behandeling van prostaatkanker, de traditionele beeldvorming binnen de klinische praktijk en de overlevingsstatus zullen tot het einde van de studie worden gedocumenteerd.

Blinden van PSMA-PET-scans voor onderzoekers (interventioneel cohort):

De PSMA-PET-scans worden als volgt geblindeerd voor de onderzoekers^a:

- Alle PSMA-PET-scans worden beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (Blinded Independent Central Review, BICR).
- De PSMA-PET-scans bij de screening zullen beschikbaar zijn voor onderzoekers, als leidraad bij het nemen van beslissingen over het inzetten van SBRT.
- De locatie van PSMA-PET-positieve laesies wordt geblindeerd voor de onderzoekers op alle PSMA-PET-scans die na de randomisatie worden uitgevoerd tot aan de metastatische progressie (zoals gedefinieerd in het protocol), om te voorkomen dat de behandeling wordt aangepast op basis van de resultaten van de PSMA-PET-scan.
- PSMA-PET-scans kunnen alleen aan onderzoekers worden verstrekt bij het optreden van loco-regionale progressie, voor behandelingsplanningsdoelstellingen (zoals radiotherapie of chirurgie, maar geen systemische behandeling).
- Alle scans worden aan de onderzoeker verstrekt zodra de deelnemer een metastase op afstand laat zien op de PSMA-PET-scan of het einde van de studie bereikt, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet; de patiënt zal dan volgens klinische praktijk worden behandeld.

Het observationeel cohort:

In het observationeel cohort zullen in aanmerking komende deelnemers die PSMA-PET-negatief zijn en daarom niet gerandomiseerd konden worden in het interventioneel cohort, geobserveerd worden tot het moment waarop het aantal voorvallen dat nodig is voor de analyse van het primaire eindpunt in het interventioneel cohort is bereikt. De gegevens die in de loop van de reguliere klinische praktijk in deze periode worden verzameld, omvatten klinische evaluaties, evaluaties van de ziekteprogressie, informatie over de behandelingen die volgens de zorgstandaard zijn toegediend in de studiecentra en de overlevingsstatus.

^a Ook in de substudie met WB-MRI worden de WB-MRI scans die door BICR worden beoordeeld geblindeerd voor de onderzoekers.

DOELSTELLINGEN***Interventioneel cohort:*****Hypothese**

De hypothese van deze studie is dat de toevoeging van apalutamide aan RT+LHRHa een superieure werkzaamheid oplevert met betrekking tot metastatische progressievrije overleving vastgesteld op PSMA-PET.

Primaire doelstelling

Het primaire doel is om te bepalen of de toevoeging van apalutamide aan RT+LHRHa een vertragende werking heeft op de op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressie of overlijden in vergelijking met RT+LHRHa alleen.

Het primaire eindpunt is op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressievrije overleving (ppMPFS), gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressie of overlijden door om het even welke oorzaak. Op PSMA-PET vastgestelde metastatische progressie wordt gedefinieerd als het verschijnen van ten minste 1 nieuwe PSMA-PET-positieve laesie op afstand ten opzichte van de vorige scan.

Secundaire doelstellingen

- Nagaan of de toevoeging van apalutamide aan RT+LHRHa een superieure werkzaamheid oplevert bij andere werkzaamheidseindpunten in vergelijking met RT+LHRHa alleen.
- Karakteriseren van het veiligheidsprofiel van de behandeling met RT+LHRHa plus apalutamide.

Observationeel cohort:**Belangrijkste doelstelling**

Beschrijven van de natuurlijke geschiedenis, de behandeling en de resultaten voor PSMA-PET-negatieve patiënten binnen de reguliere klinische praktijk.

AANTAL DEELNEMERS***Interventioneel cohort:***

Het doel van de studie is om ongeveer 412 deelnemers te randomiseren die PSMA-PET-positief zijn met ten minste één loco-regionale laesie (in het bekken), met of zonder laesies op afstand, en bij wie geen bewijs van metastasen zichtbaar is op traditionele beeldvorming tijdens de screening.

Observationeel cohort:

Ongeveer 200 deelnemers die PSMA-PET-negatief zijn bij de screening en daarom niet gerandomiseerd konden worden in het interventioneel cohort.

BEHANDELINGSGROEPEN EN DUUR VAN DE BEHANDELING

In het interventioneel cohort worden de PSMA-PET-positieve deelnemers willekeurig toegewezen (1:1) aan de RT+LHRHa-groep of aan de RT+LHRHa plus apalutamide-groep, en krijgen ze de volgende behandelingen:

Radiotherapie

- **Salvage-radiotherapie op het hele bekken:** Deelnemers aan beide groepen krijgen uitwendige salvage-radiotherapie op het prostaatbed plus de bekkenlymfeklieren, met een voorgestelde totale dosis van ongeveer 70 Gy voor het prostaatbed en ongeveer 45 tot 50 Gy voor de bekkenlymfeklieren. De behandeling moet binnen 4 weken na de randomisatie worden gestart.
- **Stereotactische lichaamsbestraling (SBRT):** In beide groepen kunnen deelnemers met oligometastatische laesies (≤ 3 laesies op afstand) vastgesteld op PSMA-PET (optioneel) behandeld worden met SBRT, op basis van een klinische beoordeling in het studiecentrum zoals hieronder beschreven:
 - De beslissing om gebruik te maken van SBRT moet vóór de randomisatie worden genomen
 - De behandeling moet binnen 4 weken na de randomisatie worden gestart en het gebruik van SBRT moet daarna strikt worden voortgezet
 - De voorgestelde totale dosis voor SBRT is 30 Gy

Luteïniserend hormoon-releasing hormoonantagonist: Deelnemers aan beide groepen krijgen een LHRHa. De behandeling moet binnen 3 dagen na de randomisatie worden gestart.

Apalutamide: Alleen deelnemers aan de **RT+LHRHa plus apalutamide** -groep krijgt 240 mg (4x60 mg) apalutamide gedurende ongeveer 26 weken. De behandeling moet binnen 3 dagen na de randomisatie worden gestart.

Bij de randomisatie worden de deelnemers gestratificeerd op basis van de volgende factoren:

- Locatie van de PSMA-PET-positieve laesies (op afstand [buiten het bekken]: Ja versus Nee)
- PSA-verdubbelingstijd (PSADT) (≤ 6 maanden versus > 6 maanden)
- Gepland gebruik van SBRT (Ja versus Nee)

WERKZAAMHEIDSEVALUATIES

Interventioneel cohort:

- Alle PSMA-PET-scans (en WB-MRI-scans in de WB-MRI-substudie) worden lokaal uitgevoerd en beoordeeld door BICR; de screening van de PSMA-PET-scan wordt ook beoordeeld door onderzoekers om eventuele inzet van SBRT mogelijk te maken. Voor elke individuele deelnemer moet dezelfde PET-tracer worden gebruikt voor alle PSMA-PET-scans tijdens de studie.
- Alle CT/MRI-scans en ^{99m}Tc -botskans worden lokaal in de centra afgelezen; resultaten uit traditionele beeldvorming die negatief zijn voor metastasen bij de screening moeten door BICR worden bevestigd voorafgaand aan randomisatie.
- PSA- en testosterongehaltes in het serum, de door de patiënt gerapporteerde resultaten, de overlevingsstatus en de daaropvolgende behandeling voor prostaatkanker worden beoordeeld zoals aangegeven in het [Activiteitschema](#) voor de betreffende fase.

Observationeel cohort:

De gegevens die in de loop van de reguliere klinische praktijk worden verzameld, omvatten klinische evaluaties, ziekteprogressie, behandelingen die als zorgstandaard zijn toegediend in de studiecentra en de overlevingsstatus.

VEILIGHEIDSEVALUATIES

De veiligheidsevaluaties worden uitgevoerd bij alle deelnemers die ten minste één dosis studiebehandeling krijgen, met behandelingsopdrachten die zijn aangewezen op basis van de daadwerkelijk ontvangen studiebehandeling.

De te evalueren veiligheidsparameters zijn de incidentie, intensiteit en het type van de bijwerkingen, metingen van de vitale functies, ECOG-prestatiescore, 12-afleidingenecg's en klinische laboratoriumresultaten. De blootstelling aan de studiebehandeling en de redenen voor het stopzetten van de studiebehandeling worden in tabelvorm weergegeven.

BIOMARKERS

Er worden stalen archieftumorweefsel (bij het begin van de studie) en bloed (bij baseline, maand 12 en bij metastatische ziekteprogressie) afgenomen en verzameld voor potentiële genomische tests en/of transcriptionele profilering.

STATISTISCHE METHODEN

Voor het interventioneel cohort zijn de klinische veronderstellingen dat de mediane ppMPFS 60 maanden (5 jaar) is in de controlegroep (RT+LHRHa) en 90 maanden (7,5 jaar) in de experimentele groep (RT+LHRHa plus apalutamide), wat leidt tot een hazardratio (HR) van 0,667.

Er is gekozen voor een opzet met sequentiële groepen en 2 fasen (een tussentijdse analyse en een eindanalyse). Statistische veronderstellingen voor de berekening zijn: power=80%, alfa=5%, tweezijdig, O'Brien-Fleming alpha spending. Er wordt uitgegaan van een uitvalpercentage van 2% per 12 maanden. Uitgaande van een opbouwtijd van ongeveer 24 maanden en een vervolgtijd van 60 maanden, wordt verwacht dat een totaal van ongeveer 412 deelnemers ongeveer 192 voorvallen zal opleveren. Een tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd wanneer ongeveer 96 voorvallen zijn bereikt. Statistische analyse wordt uitgevoerd op alle gerandomiseerde deelnemers. De Kaplan-Meier-methode wordt gebruikt voor een schatting van de tijd-tot-voorval en de logranktoets voor vergelijking van de behandelingsgroepen. Het Cox-model voor proportionele gevaren zal worden gebruikt voor het verkrijgen van de HR en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen (BI).