

Samenvatting van het protocol

Titel van de studie	Profylactische cerebrale bestraling of actieve opvolging met magnetische resonantiebeeldvorming bij patiënten met kleincellige longkanker (PRIMALung-studie).
Doelstelling(en)	<p>De primaire doelstelling is het met een eenzijdige type I-fout van 5% aantonen dat totale overleving (OS) met enkel opvolging met MRI van de hersenen niet inferieur is aan opvolging met MRI van de hersenen in combinatie met profylactische craniale bestraling (PCI) voor de behandeling van kleincellige longkanker (SCLC) in de per-protocol populatie (gedefinieerd als patiënten die voldoen aan de belangrijke geschiktheidscriteria, hun toewijzing hebben geaccepteerd en gestart).</p> <p>De secundaire doelstellingen zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het met een eenzijdige type I-fout van 2,5% aantonen dat opvolging met MRI van de hersenen superieur is wat betreft overleving zonder cognitief falen (CFFS) in vergelijking met profylactische craniale bestraling (PCI) in combinatie met opvolging met MRI van de hersenen in de per-protocol populatie. • Het met een eenzijdige type I-fout van 2,5% aantonen dat toezicht met MRI van de hersenen superieur is wat betreft de algemene gezondheidstoestand/QoL en cognitief functioneren, op basis van de vragenlijst EORTC QLQ-C30, in vergelijking met PCI in combinatie met opvolging met MRI van de hersenen in de per-protocol populatie. • Het beoordelen van de frequentie en ernst van bijwerkingen volgens CTCAE v5.0 in de twee groepen in de behandelde populatie (d.w.z. patiënten die met de behandeling zijn gestart). <p>De verkennende doelstellingen zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het vergelijken van totale overleving (OS) en CFFS tussen de groepen binnen de subgroepen van patiënten die gecategoriseerd zijn volgens de twee bij randomisatie gebruikte stratificatiefactoren: ziekte in gelimiteerd stadium (LS) versus extensief stadium (ES) en gebruik van immunotherapie als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling (ja/nee). • Het vergelijken van het CFFS-cijfer tussen de groepen, 12 maanden na randomisatie. • Het vergelijken van de cumulatieve incidentie van cognitief falen met overlijden als een concurrerend risico tussen de groepen. • Het rapporteren van hersenuitzaaiingspecifieke mortaliteit per groep. • Het vergelijken van de hersenuitzaaiingvrije overleving (BMFS) tussen de groepen. • Het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) tussen de groepen. • Het vergelijken van andere QoL-schalen tussen de groepen, volgens de vragenlijsten EORTC QLQ-C30 en QLQ-BN20. • Het beoordelen van de kostenefficiëntie van enkel opvolging met MRI versus opvolging met MRI in combinatie met PCI.

Methodologie	<p>Dit is een academisch geleide, open-label-, gerandomiseerde fase III-studie in meerdere centra.</p> <p>Na geschiktheidscontroles worden de patiënten in een verhouding 1:1 gerandomiseerd tussen de 2 groepen en gestratificeerd volgens land, ziektestadium (gelimiteerd versus extensief), immunotherapie als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling (ja/nee) en ECOG-performancestatus (0 of 1 versus 2).</p> <p>Voor patiënten met ES-SCLC is immunotherapie gelijktijdig met en/of aanvullend op standaardbehandeling toegestaan, naar het oordeel van de behandelend arts. Immunotherapie kan tijdens de studie ook worden voortgezet volgens de lokale standaardpraktijk.</p> <p>MRI van de hersenen wordt vanaf randomisatie om de 3 maanden uitgevoerd tot maand 12 en daarna om de 6 maanden tot maand 24, ongeacht uitgestelde of onderbroken behandeling.</p> <p>CT-scan met contrast of MRI van borstkas-buik-bekken wordt volgens de ziekenhuis standaard uitgevoerd, naar het oordeel van de behandelend arts. Het wordt echter aanbevolen elke 3 maanden tot maand 12 en daarna elke 6 maanden tot maand 24 een beoordeling uit te voeren.</p> <p>Randomisatie gebeurt binnen de 16 weken na het einde van de standaardbehandeling.</p>
Aantal patiënten Gepland aantal (statistische opzet) Geanalyseerd aantal	<p>De primaire doelstelling van deze studie is het met een eenzijdige type I-fout van 5% aantonen dat totale overleving (OS) met enkel opvolging met MRI van de hersenen niet inferieur is aan opvolging met MRI van de hersenen in combinatie met PCI voor de behandeling van SCLC.</p> <p>De non-inferioriteitsmarge (NI) voor de bovengrens van het 1-zijdige 95% betrouwbaarheidsinterval rond de voor deze studie gekozen hazard ratio is 1,25, waarbij maximaal een toename van 25% in het risico op overlijden wordt geaccepteerd met een waarschijnlijkheid van 5% of lager. Uitgaande van een eenzijdige significantie van 5% en een onderscheidingsvermogen van 80%, zouden er 498 voorvallen (sterfgevallen) nodig zijn.</p> <p>In deze studie worden twee tussentijdse analyses uitgevoerd om veiligheidsgegevens te beoordelen en patiënten te beschermen tegen een mogelijk nadelig effect op totale overleving (OS) van enkel opvolging met MRI versus opvolging met MRI in combinatie met PCI. De futiliteitsregels voor vroegtijdige stopzetting (niet-bindend) zullen gebaseerd zijn op een bètaspondingfunctie van de gamma-familie met een gammaparameter van -1.</p> <p>Het totale aantal voorvallen dat nodig is voor de eindanalyse, rekening houdend met de twee tussentijdse analyses, is 526 sterfgevallen. De tussentijdse futiliteitsanalyses zullen gebaseerd zijn op ongeveer 12,5% en 35% informatie, wat overeenkomt met respectievelijk 65 en 184</p>

	<p>waargenomen sterfgevallen. Er wordt voorzien dat de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) tegelijkertijd een formele veiligheidsbeoordeling uitvoert.</p> <p>Uitgaande van een werving op volle snelheid (waarbij alle centra geopend zijn) van 15 patiënten per maand en rekening houdend met de opening van de centra gedurende het eerste jaar, wordt randomisatie van 3,78 patiënten/maand voor maand 1-3, 6,19 patiënten/maand voor maand 4-6, 8,70 patiënten/maand voor maand 7-9, 11,34 patiënten/maand voor maand 10-12 en 15 patiënten/maand daarna verwacht.</p> <p>Uitgaande van een exponentieel uitvalcijfer van 5% na 12 maanden, zouden 600 gerekruteerde patiënten gedurende 46 maanden en een extra maximale follow-up van 30 maanden het vereiste aantal voorvallen opleveren. De studie zal naar verwachting maximaal ongeveer 76 maanden duren.</p>
<p>Diagnose en belangrijkste inclusiecriteria</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd \geq 18 jaar • Histologisch/cytologisch bewezen diagnose van SCLC • Gelimiteerd en extensief stadium <ul style="list-style-type: none"> • LS SCLC: in stadium I-III (T alle, N alle, M0, volgens UICC TNM-rangschikking v8.0) die veilig kan worden behandeld met radicale bestralingsdosis. T3-4 tumoren vanwege meerdere longnoduli die te uitgebreid zijn of een tumor-/nodaal volume hebben dat te groot is om in een verdraagbaar bestralingsplan te passen, zijn uitgesloten. • ES SCLC: in stadium IV (T alle, N alle, M 1a/b) of T3-4 vanwege meerdere longnoduli die te uitgebreid zijn of een tumor-/nodaal volume hebben dat te groot is om in een verdraagbaar bestralingsplan te passen. • Voltooid standaardbehandeling voorafgaand aan randomisatie: <ul style="list-style-type: none"> • Voor patiënten met LS-SCLC omvat dit een combinatie van 4-6 cycli platinumgebaseerde doublet-chemotherapie en een radicale thoracale bestralingsbehandeling (inclusief deze die met SBRT voor vroeg stadium T1-2 NO M0-ziekte behandeld worden en die geen operatie ondergaan) of definitieve chirurgische resectie; adjuvante thoracale bestraling na definitieve chirurgische resectie is toegestaan naar het oordeel van de behandelend arts, maar is niet verplicht. • Voor patiënten met ES-SCLC omvat dit 4-6 cycli platinumgebaseerde doublet-chemotherapie met of zonder thoracale bestralingsbehandeling <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapie gelijktijdig met en/of als aanvullend op standaardbehandeling is toegestaan, naar het oordeel van de behandelend arts. • Afwezigheid van progressieve ziekte op systemische beeldvorming (computertomografie (CT) of magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van borstkas/buik/bekken) na voltooid standaardbehandeling, 42 dagen voorafgaand aan randomisatie.

	<ul style="list-style-type: none"> • Afwezigheid van hersenuitzaaiingen of leptomenigeale ziekte na voltooide standaardbehandeling met systemische beeldvorming (MRI van de hersenen), binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie. • Interval tussen dag 1 van de laatste cyclus chemotherapie en randomisatie ≤ 16 weken • ECOG-PS ≤ 2 • Geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min, berekend aan de hand van de MDRD-formule • Vruchtbare vrouwen (WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 3 dagen voorafgaand aan de randomisatie. • Vruchtbare vrouwen moeten tijdens de gehele bestralingsbehandelingsperiode adequate anticonceptiemiddelen gebruiken, gedefinieerd door de onderzoeker. • Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten voorafgaand aan de eerste dosis van de bestralingsbehandeling en gedurende de gehele bestralingsbehandelingsperiode stoppen met borstvoeding. • De patiënt is bereid en in staat om zich gedurende de hele studie aan het protocol te houden, waaronder het ondergaan van behandeling, geplande bezoeken en onderzoeken, waaronder de opvolging. • Vóór de registratie/randomisatie van de patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming worden gegeven volgens de ICH/GCP en de nationale/lokale regelgeving. <p>Exclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eerdere bestralingsbehandeling van de hersenen of bestralingsbehandeling van de volledige hersenen. Opmerking: Patiënten die eerder stereotactische radiochirurgie hebben ondergaan voor goedaardige tumoren of aandoeningen (bijv. acusticus neurinoma, graad I-meningioom, trigeminus neuralgie) kunnen van geval tot geval worden overwogen. Bespreking met het hoofdkantoor van EORTC is verplicht, voorafgaand aan randomisatie. • Gekende contra-indicatie voor de beeldvormingstracer of enig contrastmiddel, zoals allergie of onvoldoende nierfunctie. Gekende contra-indicatie voor MRI, zoals geïmplanteerde metalen hulpmiddelen of lichaamsvreemde voorwerpen. • Andere actieve hematologische of solide tumormaligniteit waarvoor momenteel actieve behandeling nodig is. • Elke niet-opgeloste toxiciteit van eerdere behandeling (bijv. chemotherapie, bestralingsbehandeling) hoger dan CTCAE graad 2 (volgens CTCAE v5.0) op het moment van randomisatie. • Patiënt met ernstige actieve comorbiditeiten, als volgt gedefinieerd: <ul style="list-style-type: none"> • Instabiele angina en/of congestief hartfalen waarvoor binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie ziekenhuisopname nodig is • Transmuraal myocardinfarct binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie • Acute infectie die behandeling vereist op het moment van
--	--

	<p>randomisatie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute exacerbatie van chronische obstructieve longziekte of andere acute respiratoire ziekte waardoor de studiebehandeling op het moment van randomisatie is uitgesloten • Ernstige leverziekte, gedefinieerd als een diagnose van leverziekte van Child-Pugh-klasse B of C • Hiv-positief met CD4-waarde < 200 cellen/microliter. <p>Opmerking: patiënten die hiv-positief zijn, komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze behandeld worden met hoog-actieve antiretrovirale therapie (HAART) en een CD4-waarde \geq 200 cellen/microliter hebben binnen 16 weken voorafgaand aan randomisatie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elke ernstige comorbiditeit die deelname aan de studie en/of de toediening van de behandeling zou kunnen belemmeren, naar het oordeel van de onderzoeker. • Ernstige neurologische (waaronder dementie en epilepsie) of psychiatrische aandoening waarvoor actieve behandeling nodig is. • Elke psychische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema kan belemmeren; dergelijke omstandigheden moeten voorafgaand aan randomisatie in de studie met de patiënt worden besproken.
<p>Behandeling Testproduct, dosis en wijze van toediening</p> <p>Duur van de behandeling</p>	<p><u>Groep met actieve opvolging:</u> MRI van de hersenen uitgevoerd binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie en na 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden.</p> <p>Voor patiënten die hersenuitzaaiingen ontwikkelen, wordt behandeling van de hersenuitzaaiingen met bestraling aanbevolen. De technieken die worden gebruikt voor de behandeling van hersenuitzaaiingen, zoals bestraling van de gehele hersenen (WBRT) of stereotactische radiochirurgie (SRS), worden bepaald naar het oordeel van de behandelend arts en zullen worden vastgelegd.</p> <p>De immunotherapie kan tijdens deelname aan de studie ook worden voortgezet volgens de lokale standaardpraktijk.</p>
<p>Referentiebehandeling, dosis en wijze van toediening</p>	<p><u>Behandelingsgroep:</u> Er wordt profylactische craniale bestraling toegediend aan een dosis van 25 Gy in 10 fracties van de volledige hersenen. PCI met vermijding van de hippocampus is toegestaan en kan verplicht worden, afhankelijk van de resultaten van lopende studies.</p> <p>Patiënten moeten binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie en na 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden een MRI van de hersenen ondergaan.</p> <p>Voor patiënten die hersenuitzaaiingen ontwikkelen, wordt een behandeling van de hersenuitzaaiingen met bestraling aanbevolen. De technieken die worden gebruikt voor de behandeling van</p>

	<p>hersenuitzaaiingen, zoals WBRT of stereotactische radiochirurgie (SRS), worden bepaald naar het oordeel van de behandelend arts en zullen worden vastgelegd.</p> <p>De immunotherapie kan bij toediening van PCI tijdens deelname aan de studie worden voortgezet volgens de lokale standaardpraktijk. Het wordt echter aanbevolen PCI en immunotherapie niet gelijktijdig toe te dienen; daarom moet PCI tussen twee doses immunotherapie worden uitgevoerd.</p>
<p>Evaluatiecriteria</p> <p>Werkzaamheid</p>	<p>Totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.</p> <p>De cognitieve functiestatus (CFS) moet bij elke beoordeling worden vastgelegd en wordt gedefinieerd voor elk van de 6 individuele cognitieve functiescores van de cognitieve functietesten in de studie. Categorieën voor CFS worden gedefinieerd door elk van de 6 individuele cognitieve functiescores op een beoordelingstijd te vergelijken met de metingen bij de baseline (voorafgaand aan de behandeling). De verandering in elke score wordt beoordeeld ten opzichte van de waarde op de Reliable Change Index (RCI) voor de specifieke test.</p> <p>Cognitief falen wordt op basis van de CFS voor alle 6 testcores bepaald en voor elke beoordelingstijd gedefinieerd.</p> <p>Overleving zonder cognitief falen (CFFS) wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot het moment van de eerste beoordeling waarbij cognitief falen (CF) voor de patiënt wordt vastgesteld of de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Tijd-tot-cognitief-falen wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot het moment van de eerste beoordeling waarbij cognitief falen voor de patiënt wordt vastgesteld.</p> <p>Tijd-tot-hersenuitzaaiing wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot het moment van de eerste vaststelling van hersenuitzaaiing. Hersenuitzaaiingspecifiek overlijden is het door de onderzoeker aangewezen overlijden als gevolg van hersenuitzaaiingen en/of ongecontroleerde intracraniale ziekte op het moment van overlijden.</p> <p>Hersenuitzaaiingvrije overleving (BMFS) wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot de eerste documentering van hersenuitzaaiingen of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p>

<p>Veiligheid</p> <p>Kwaliteit van leven</p> <p>Kwetsbaarheid</p>	<p>Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST (versie 1.1) wordt gedefinieerd als de tijdsduur van de datum van randomisatie tot de datum van eerste progressie volgens de RECIST-criteria (versie 1.1) of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Ongewenste bijwerkingen zullen worden gerangschikt volgens de NCI CTCAE, versie 5.0. De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) zal worden beoordeeld met 2 vragenlijsten: de EORTC Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) versie 3 en de EORTC Quality of Life Brain Module (QLQ-BN20).</p> <p>De vragenlijsten voorafgaand aan de behandeling moeten binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie worden ingevuld. Daaropvolgende vragenlijsten worden ingevuld in maand 3, 6, 9, 12, 18 en 24. HRQoL-gegevens moeten worden verzameld, ongeacht de progressiestatus van de patiënt.</p> <p>Er zal bij de baseline een G8-screeningbeoordeling worden uitgevoerd bij patiënten ≥ 70 jaar. Dit maakt een uniforme, eenvoudige en erkende benadering van kwetsbaarheid bij de baseline mogelijk.</p>
<p>Statistische methoden</p>	<p>De belangrijkste (primaire) totale overleving (OS)- en CFFS-analyses worden uitgevoerd op de per-protocol populatie. De intention-to-treat-analyse wordt alleen uitgevoerd als ondersteunende analyse, aangezien deze analyse vertekend kan zijn richting de nul en de studie kan vertekenen in de richting van non-inferioriteit voor het primaire eindpunt voor totale overleving (OS).</p> <p>De belangrijkste (primaire) totale overleving (OS)- en CFFS-analyses zullen worden uitgevoerd aan de hand van een aangepast Cox-regressiemodel voor proportionele risico's, met behandeling als covariabele en stratificatie voor de randomisatiefactoren behalve land.</p> <p>Non-inferioriteit van totale overleving (OS) wordt getest aan de hand van de Wald-test op het 1-zijdige significantieniveau van 0,05. De CFFS-analyse vindt alleen plaats als aan de eerdere non-inferioriteitsvoorwaarde is voldaan. Vergelijking tussen de groepen wordt uitgevoerd aan de hand van de Wald-test op het 2-zijdige significantieniveau van 0,05.</p> <p>Risicoverhoudingen en bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen worden geschat aan de hand van het model. De validiteit van de proportionele behandelingsrisico's wordt grafisch en numeriek onderzocht met behulp van de op martingale gebaseerde test voor niet-proportionele risico's, voorgesteld door Lin, Wei en Ying.</p> <p>Totale overleving (OS)- en CFFS-cijfers na 1 jaar en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval worden voor beide behandelingsgroepen geschat aan de hand van de log-log-transformatie van de Kaplan Meier-</p>

	<p>schattingen en de standaardafwijking van de Kaplan-Meier-schatting op basis van de formule van Greenwood.</p> <p>De belangrijkste (primaire) HRQoL-analyse omvat patiënten met een geldige baselinescore en ten minste één geldige beoordeling na baseline na toepassing van de vermelde imputatieregels.</p> <p>Vergelijkingen tussen de groepen worden aan de hand van een rank-sum-test van Wilcoxon uitgevoerd op het 1-zijdige 0,025-niveau, gestratificeerd voor de randomisatiefactoren behalve land en gestratificeerd voor het aantal verwachte HRQoL-beoordelingen na de baseline.</p> <p>Gemiddelde scores en bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen zullen worden geschat, evenals mediane scores met interkwartielbereiken.</p> <p>Gevoeligheidsanalyses:</p> <p>De belangrijkste (primaire) totale overleving (OS)- en CFFS-analyses worden in de per-protocol populatie herhaald aan de hand van een niet-gestratificeerd Cox-regressiemodel voor proportionele risico's met behandeling als enige covariabele en een Cox-regressiemodel voor proportionele risico's met behandeling en de randomisatiefactoren behalve land als covariabelen. Schattingen van risicoverhoudingen met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen zullen worden afgeleid van het model. Voordat het Cox-model wordt aangepast, wordt de validiteit van de proportionele risico's per factor onderzocht aan de hand van grafische methoden.</p> <p>Er zullen ondersteunende analyses worden verstrekt herhaling van de analyses in de intent-to-treat populatie (ITT-populatie).</p> <p>Er zullen gevoeligheidsanalyses van algemene QoL en cognitief functioneren worden uitgevoerd door variatie van de imputatieregels, om de robuustheid van het waargenomen behandelingseffect ten opzichte van de ontbrekende gegevens te beoordelen.</p> <p>Er zullen ondersteunende analyses worden verstrekt herhaling van de analyses in de intent-to-treat populatie (ITT-populatie).</p> <p>Aanvullende verkennende analyse zal bestaan uit passende veranderingen in HRQoL-scores in de loop der tijd met een model voor herhaalde metingen aan de hand van een procedure met gemengde effecten.</p> <p>Er worden subgroepanalyses uitgevoerd om de homogeniteit van de resultaten te beoordelen in de volgende belangrijke subgroepen: LS vs. ES, eerstelijnsimmunotherapie of niet. Deze subgroepanalyses zijn verkennend.</p> <p>Tussentijdse analyses:</p>
--	---

	<p>Er worden twee niet-bindende tussentijdse futiliteitsanalyses van het primair eindpunt totale overleving (OS) geïmplementeerd om vroegtijdig te stoppen als er voldoende bewijs is dat enkel toezicht met MRI een te slecht OS-resultaat oplevert in vergelijking met PCI + toezicht met MRI, zodat het duidelijk wordt dat non-inferioriteit van OS bij enkel toezicht met MRI niet kan worden bereikt. De futiliteitsregels voor vroegtijdige stopzetting zullen gebaseerd zijn op een bètaspendingfunctie van de gamma-familie met een gammaparameter van -1.</p> <p>De tussentijdse futiliteitsanalyses zullen gebaseerd zijn op ongeveer 12,5% en 35% informatie, wat overeenkomt met respectievelijk 66 en 184 waargenomen sterfgevallen. Het verwachte aantal patiënten dat op dat moment in de studie is gerandomiseerd, is ongeveer 195 voor de eerste tussentijdse analyse en 375 voor de tweede tussentijdse analyse. Er zal tegelijkertijd een formele beoordeling van de verzamelde veiligheidsgegevens worden uitgevoerd door de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC). Opname in de studie zal tijdens het uitvoeren van deze tussentijdse analyse niet worden onderbroken. Naar schatting zijn er 3 extra maanden nodig om de gegevens te verzamelen en op te schonen en door te gaan met de tussentijdse analyse, zodat het aantal patiënten dat tot dan toe in de studie is gerandomiseerd, wordt geschat op maximaal 240 patiënten bij de eerste analyse en 420 patiënten bij de tweede analyse.</p> <p>Gezien het vrij lage aantal voorvallen bij tussentijdse analyses zullen deze worden uitgevoerd aan de hand van een niet-gestratificeerd Cox-regressiemodel voor proportionele risico's, met behandeling als enige covariabele. De studie zal worden stopgezet bij de eerste of tweede tussentijdse analyse als de p-waarde voor de eenzijdige Wald-test groter is dan respectievelijk 0,894 of 0,599. De definitieve analyse zal worden uitgevoerd op het 1-zijdige significantieniveau van 0,05. De exacte stopgrenzen worden opnieuw berekend op basis van het waargenomen aantal voorvallen bij de tussentijdse analyse, via de foutsendingfunctie. De gevoeligheidsanalyse bij tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd door middel van stratificatie of aanpassing van de analyse voor de stratificatiefactoren behalve land.</p>
--	--