

Samenvatting van het protocol

Titel van de studie	IDH gemuteerde 1p/19q intacte glioom van een lagere graad na resectie: Wachten of behandelen? IWOT - Een fase III-onderzoek
Doelstelling(en)	<p>Hoofddoelstelling:</p> <p>Bepalen of de interventievrije overleving (next intervention free survival, NIFS) verbetert bij patiënten met een oligosymptomatische isocitraatdehydrogenase gemuteerde (IDHmt) diffuus en anaplastisch astrocytoma door onmiddellijke postoperatieve radiotherapie (RT) gevolgd door 12 cycli temozolomide (TMZ), in vergelijking met een postoperatieve actieve toezichtsperiode gevolgd door een eerste behandeling (bij voorkeur radio- en/of chemotherapie).</p> <p>Secundaire doelstellingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het beoordelen van progressievrije overleving in elke groep afzonderlijk (geen vergelijking tussen de groepen) • Het beoordelen of RT gevolgd door 12 cycli TMZ de algehele overleving, neurologische verslechteringsvrije overleving, tijd tot verslechtering van QOL of cognitieve functie, epileptische activiteit, door de patiënt gerapporteerde resultaat (Patient Reported Outcome) verbetert in vergelijking met actief toezicht • Het beoordelen van het optreden van bijwerkingen in beide groepen • Het verzamelen van tumorstalen afgenomen bij de eerste operatie voor identificatie van moleculaire profielen met inbegrip van methyleringsprofielen geassocieerd met het resultaat • Het verzamelen van magnetische resonantie (MRI) beelden voor analyse van radiologische patronen die verband houden met vroegtijdige progressie, zowel bij de baseline als bij de follow-up <p>Enkel in de actieve toezichtsgroep:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het beoordelen van de eerste interventievrije overleving (first intervention free survival, FIFS)
Methodologie	<p>Dit is een fase III-studie die een klinisch gunstige groep patiënten met IDHmt astrocytoma (oligo-symptomatisch) zal bevatten zonder noodzaak voor onmiddellijke postoperatieve behandeling.</p> <p>Patiënten worden centraal gerandomiseerd. Een minimaliseringstechniek wordt gebruikt voor willekeurige toewijzing aan een behandeling, gestratificeerd naar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instelling • Residuele ziekte (< 2 vs. ≥ 2 cm) • Leeftijd (≤ 40 vs > 40 jaar) • Tumorgaad (II vs. III)
Aantal patiënten Gepland aantal (statistische opzet)	Uit gegevens van het EORTC-onderzoek 22845 en meer recente gegevens van de instelling van de studievoordrager, werd de mediane tijd tot eerste interventie na actief toezicht geschat op ongeveer 3 jaar. In het onderzoek 22033 was de mediane

<p>Geanalyseerd aantal</p>	<p>PFS na RT of TMZ 48 maanden in de studiegroep (IDHmt en 1p/19q intact). In het onderzoek 22033 was de tijd tot eerste en tweede interventie niet gecorreleerd. Op basis van deze aannames werden er simulaties uitgevoerd ter beoordeling van de tijd tot tweede ingreep of overlijden. De mediane volgende interventievrije overleving (Next intervention free survival, NIFS) werd geschat op ongeveer 7,5 jaar. Actief toezicht is een algemeen aanvaarde aanpak in Europa en wordt hier beschouwd als de standaardgroep. Een superieure NIFS in de vroege behandelingsgroep is vereist opdat deze behandeling geaccepteerd zou worden door de klinische gemeenschap ondanks mogelijke bijwerkingen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Deze studie zal het onderscheidingsvermogen hebben om een vermindering van 30% (HR=0,70) in het risico van een volgende interventie na randomisatie aan te tonen. Er zijn 252 NIFS-voorvallen nodig om het effect van de doelbehandeling aan te tonen uitgaande van deelsgewijze risicoverhoudingen verkregen door simulatie in de actieve toezichtsgroep, een eenzijdige alfa van 2,5%, 80% onderscheidingsvermogen en een mediane tijd tot tweede ingreep of overlijden van 8 jaar in de actieve toezichtsgroep vs. 10 jaar in de RT/TMZ-groep en één tussentijdse analyse van de werkzaamheid.. Daarvoor is een steekproefgrootte van ongeveer 624 patiënten nodig. Uitgaande van de inclusie van 96 patiënten per jaar en rekening houdend met een activeringsperiode van 1 jaar zal een periode van ongeveer 7 jaar nodig zijn voor de rekrutering. Alle voorvallen zouden worden waargenomen binnen 4,5 jaar na het einde van de opbouwperiode (totale duur 11,5 jaar). <p>Er wordt van uitgegaan dat alle patiënten zullen worden opgevolgd tot tweede interventie d.w.z. het uitvalpercentage is 0% of verwaarloosbaar in beide groepen.</p>
<p>Diagnose en belangrijkste inclusiecriteria</p>	<p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Histologische WHO-graad II (diffuus) of III (anaplastisch) astrocytoma, IDHmt zonder 1p/19q co-deletie (lokale diagnose) Tijd sinds diagnostische chirurgie of eerste resectie ≤ 6 maanden Geen nood aan onmiddellijke radiotherapie gevolgd door chemotherapie Het hebben van epileptische aanvallen alleen, zonder functionele stoornissen vanwege de tumor (maar de aanwezigheid van functionele deficiënten vanwege de resectie is toegestaan) Patiënten voor wie naar lokaal oordeel een actief toezichtsbeleid een realistisch alternatief beleid is Volwassenen van 18 jaar en ouder WHO PS 0-2 Adequate hematologische, nier- en leverfunctie, als volgt: <ul style="list-style-type: none"> Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$ Serumcreatinine $\leq 1,5$ keer de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of laboratory normal, ULN) Totaal bilirubine in serum $\leq 1,5$ ULN AST en/of ALT $\leq 2,5$ ULN. Alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times$ ULN;

- Aanwezigheid van ten minste één paraffineblokje van de initiële diagnose voor pathologische revisie en translationeel onderzoek. Als er geen representatief met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed (formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) blokje beschikbaar is, is het verzamelen van optimaal 36 ongekleurde coupes vereist met afmetingen van minimaal 24 x 5 µm,
- de aanwezigheid van alleen een niet-aankleurende tumor op T1 gewogen contrastversterkte MR-beelden ten tijde van de randomisatie; enige zwakke non-nodulaire versterking of versterking die kan worden toegeschreven aan de chirurgische resectie of perioperatieve ischemie is toegestaan. Preoperatieve aankleuring is toegestaan, mits dit gebied is geresecteerd zoals weergegeven op postoperatieve beeldvorming
- In staat zijn om orale medicatie te nemen;
- Vrouwen die zwanger kunnen worden (Women of child bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op urine hebben binnen 72 uur voorafgaand aan de randomisatie
- Vruchtbare patiënten moeten tijdens de RT en TMZ behandeling en gedurende minstens 6 maanden na de laatste TMZ-cyclus, adequate anticonceptie maatregelen gebruiken, zoals gedefinieerd door de onderzoeker Een zeer effectieve anticonceptiemethode is gedefinieerd als die methode die bij consequent en juist gebruik leidt tot een laag faalpercentage (d.w.z., minder dan 1% per jaar)
- Vrouwen die borstvoeding geven, moeten ermee akkoord gaan de borstvoeding stop te zetten vóór de eerste dosis studiebehandeling en tot 6 maanden na de laatste studiebehandeling;
- Mannelijke patiënten moeten geadviseerd worden om geen kind te verwekken en geen sperma te doneren tot 6 maanden na toediening van de laatste dosis TMZ, en om advies te vragen over cryoconservatie van sperma voorafgaande aan het begin van de behandeling
- In staat zijn om de vereisten voor de studie te begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven evenals toestemming tot gebruik en verspreiding van beschermde gezondheidsinformatie, en ermee akkoord gaan de studiebeperkingen na te leven en naar de verplichte beoordelingen te komen
- Vóór de registratie/randomisatie van de patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming worden gegeven volgens de ICH/GCP en de nationale/lokale regelgeving.

Exclusiecriteria:

- Aanwezigheid van tekenen van verhoogde intracranieële druk na de operatie
- Nood aan steroïden voor controle van de symptomen van de tumor
- Aanwezigheid van ongecontroleerde epileptische aanvallen na de operatie, gedefinieerd als het hebben van zowel:
 - aanhoudende epileptische aanvallen die de dagdagelijkse activiteiten verstoren EN
 - het falen van drie lijnen anti-epileptische behandelingsregimes, waaronder ten minste één combinatieregime
- Aanwezigheid van contra-indicaties voor radiotherapie

	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC), het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen gebruikt voor de TMZ-capsules • Eerdere chemotherapie of radiotherapie voor de hersenen • Zwangerschap of borstvoeding • Gekende infectie met hiv, chronische hepatitis B of hepatitis C • Niet in staat om orale medicatie in te nemen (bijv. frequent braken, gedeeltelijke darmobstructie) • Gelijktijdige ernstige of ongecontroleerde medische ziekte (bijv. actieve systemische infectie, diabetes, hypertensie, kransslagaderaandoening, psychiatrische aandoening) die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in het gedrang zou brengen of waardoor de patiënt de studie niet zou kunnen afronden; • Eerdere of tweede invasieve maligniteit, behalve huidkanker (uitgezonderd melanoma), volledig geresecteerde cervicale of prostaatkanker (met PSA van minder dan of gelijk aan 0,1 ng/ml). Andere vormen van kanker, waarvoor de proefpersoon een potentiële curatieve behandeling meer dan 3 jaar vóór inschrijving in de studie heeft beëindigd, zijn toegestaan • Aanwezigheid van een psychologische, sociologische, geografische of familieomstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het opvolgingsschema kan belemmeren; dergelijke omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór registratie in de studie
<p>Behandeling</p> <p>Testproduct, dosis en wijze van toediening</p> <p>Duur van de behandeling</p>	<p>De vroege behandelingsgroep wordt beschouwd als de <u>experimentele groep</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie – totale dosis 50,4 Gy in 28 fracties 5 dagen/week voor diffuse astrocytomen en 59,4 Gy in 33 fracties voor anaplastische astrocytomen; te starten binnen 6 weken na de randomisatie • Gevolgd na een 4 weken durende pauze door 12 cycli temozolomide 200 mg/m² de eerste 5 dagen van een cyclus van 28 dagen.
<p>Referentiebehandeling, dosis en wijze van toediening</p>	<p><u>Standaardgroep</u> of actief toezicht, met eerste behandeling zodra de patiënt volgens de behandelende arts één van de volgende criteria heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch significante radiologische progressie, gedefinieerd als 25% toename van het tumorgebied (2D RANO) of 15% toename in de gemiddelde tumordiameter (en ten minste een toename van 2 cm van de langste diameter, of de ontwikkeling van aankleuring niet als gevolg van een operatie) • Nieuwe interictale klinische verschijnselen en klachten met betrekking tot tumorprogressie • De ontwikkeling van oncontroleerbare epileptische aanvallen die niet goed onder controle kunnen worden gebracht met anti-epileptica • Elke andere reden voor eerste behandeling (waaronder beperkte radiologische of klinische progressie) en moet gedocumenteerd worden door de behandelende arts <p>Patiënten zullen daarna naar het oordeel van de behandelende arts worden behandeld. Dit zal bij voorkeur bestaan uit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie – totale dosis 50,4 Gy in 28 fracties 5 dagen/week tenzij de

	<p>laesie tekenen van maligne progressie vertoont en in welk geval een totale dosis van 59,4 Gy of 60 Gy in 33 fracties kan worden overwogen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gevolgd na een 4 weken durende pauze door 12 cycli temozolomide 200 mg/m² de eerste 5 dagen van een cyclus van 28 dagen. • Een operatie alleen zonder daaropvolgende radio- en/of chemotherapie wordt niet beschouwd als de ‘eerste behandeling’ voor het primaire eindpunt van deze studie.
Evaluatiecriteria	<p>Primair eindpunt</p> <p>Volgende interventievrije overleving (NIFS) wordt gedefinieerd als het aantal dagen gemeten vanaf de datum van randomisatie tot aan het begin van verdere behandeling na radio- en/of chemotherapie met of zonder operatie (d.w.z. een tweede behandeling na vroege behandeling of een tweede behandeling na actief toezicht) of overlijden (door eender welke oorzaak) afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Secundaire eindpunten</p> <p>In de actieve toezichtsgroep alleen, wordt eerste interventievrije overleving (first intervention free survival, FIFS) gedefinieerd als het aantal dagen gemeten vanaf de datum van randomisatie tot aan het begin van bij voorkeur RT/TMZ of een andere eerste therapeutische interventie (tweede operatie, RT, chemotherapie) of overlijden (door eender welke oorzaak) afhankelijk van wat zich het eerst voordoet</p> <p>Het volgende zal in beide groepen worden geanalyseerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressievrije overleving • Totale overleving • Neurologische verslechteringvrije overleving • Tijd tot verslechtering van QOL • Tijd tot verslechtering van de cognitie • Activiteit van epileptische aanvallen • Door de patiënt gerapporteerde resultaten • Veiligheidsprofiel (bijwerkingen) • Verband tussen moleculaire markers en resultaat
Statistische methoden	<p>We voeren alle primaire analyses op doeltreffendheid uit op de intent-to-treat populatie.</p> <p>Primaire NIFS analyse</p> <p>In de primaire analyses worden verschillen in NIFS tussen de behandelingsgroepen beoordeeld aan de hand van een LogRank toets, gestratificeerd door middel van de stratificatiefactoren beoordeeld bij randomisatie (behalve de instelling) voor het toetsen van de nulhypothese (H0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0: HR vroege groep/actief toezicht = 1 <p>Versus de alternatieve hypothese (H1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • H1: HR vroege groep/actief toezicht < 1 <p>We beschouwen dit als een bevestigende toets en voeren die uit op een 1-zijdig significantieniveau $\alpha=0,025$.</p> <p>Kaplan-Meier overlevingscurven (product-limiet schattingen) worden per</p>

	<p>behandelingsgroep gepresenteerd samen met een overzicht van bijbehorende statistieken (mediane NIFS-tijd, 6, 12, 18, 24 maanden NIFS percentageschattingen en schattingen voor elke 6 maanden daarna indien van toepassing) inclusief de bijbehorende tweezijdige 95% betrouwbaarheidsintervallen (berekend met de Greenwood schattingsformule voor standaardafwijking bij percentages en door de Brookmeyer en Crowley techniek voor de mediaan).</p> <p>De risicoverhouding (inclusief het tweezijdig 95% betrouwbaarheidsinterval) van de vroege behandelingsgroep tegenover de actieve toezichtsgroep (controle) wordt berekend aan de hand van het proportioneel risicomodel van Cox gestratificeerd volgens de stratificatiefactoren beoordeeld bij randomisatie (behalve de instelling).</p> <p>De primaire analyse vindt plaats nadat 252 NIFS-voorvallen zijn opgetreden.</p>
Translatieel onderzoek	<p>Het is belangrijk om markers te beoordelen die patiënten kunnen identificeren voor wie een actief toezichtsbeleid niet is aanbevolen of die een risico hebben op het ontwikkelen van late complicaties. Het identificeren van voorspellende factoren die helpen bij de beslissing wanneer te beginnen met RT en chemotherapie, kunnen helpen bij het implementeren van een actief-toezichtsbeleid in de klinische praktijk.</p> <p>Een gearchiveerd weefselblokje van de diagnostische chirurgie wordt verzameld bij toetreding tot de studie (verplicht). Een weefselblokje van het chirurgische staal van elke opeenvolgende operatie (indien van toepassing) en één bloedstaal (4 ml) bij toetreding tot de studie, zullen ook worden verzameld (optioneel). Deze stalen zullen worden opgeslagen bij de Integrated Biobank van Luxemburg. De verzamelde stalen worden gebruikt voor mogelijk toekomstig onderzoek, zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospectieve pathologische herbeoordeling • Identificatie van de moleculaire eigenschappen, zowel op niveau van het DNA als de eiwitten, geassocieerd met de resultaten in beide behandelingsgroepen • Beoordeling van methylatiestatus door middel van een methyleringstest en geassocieerde veranderingen in de genexpressie bij de baseline en na recidief • Radiogenomica: correlatie van moleculaire eigenschappen met beeldvormingskenmerken.
Kwaliteit van leven	<p>Bij het evalueren van uitgestelde versus onmiddellijke behandeling, moeten verschillen in werkzaamheid (zoals OS) worden afgewogen tegen de gevolgen op de HRQoL voor patiënten. Daarom is HRQoL een belangrijk secundair eindpunt van deze studie. De impact van de behandeling op HRQoL-parameters wordt beoordeeld op zowel korte als lange termijn, waarbij de interesse vooral uitgaat naar het vastleggen van zowel de zelfbeoordeelde perceptie van toxische effecten (korte en lange termijn) als de invloed op de dagelijkse activiteiten en de perceptie van de algemene gezondheidstoestand.</p> <p>HRQoL zal worden beoordeeld aan de hand van de EORTC kwaliteit van leven vragenlijst (Quality of Life Questionnaire, QLQ-C30) versie 3.0 en de module voor kanker in de hersenen (EORTC QLQ-BN20) om de 6 maanden vanaf de randomisatie tot aan het begin van ofwel de volgende (vroege behandelingsgroep) of eerste (actieve toezichtsgroep) behandeling, aan het begin ervan, 6 maanden en 1 jaar na de volgende/eerste behandeling. Aangezien deze patiëntenpopulatie een relatief gunstige prognose heeft, zullen verschillende HRQoL-kwesties die betrekking hebben op overleving, in de HRQoL-beoordelingen worden opgenomen. Deze items worden geëxtraheerd uit de EORTC QLQ-SURV111, die in ontwikkelingsfase II is in de EORTC Quality of Life Group. Aangezien de 5 vragen die zullen worden gebruikt, nog niet zijn gevalideerd, zullen we deze alleen op verkennende basis opnemen.</p>