



RADICALS

Radioterapi og androgen deprivation i kombination efter prostatektomi.

Et randomiseret klinisk fase III forsøg ved prostatakæft

Original titel:

Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery.

ISRCTN 40814031
EUDRACT 2006-000205-34

MRC PR10
NCIC CTG PR.13
DAPROCA xx

Protocol

Dansk Version Juni 2010 Oversat fra engelsk sproget version 3.0 Oktober
2009

Authorised by:

Name: Dr Chris Parker Role: Chief Investigator

Signature:  Date: October 2009

Name: Matthew Sydes Role: Trial Statistician

Signature:  Date: October 2009

Generel information

Dette dokument indeholder den danske oversættelse af RADICALS kliniske forsøg, oversat fra engelsk. Dokumentet indeholder beskrivelse af det kliniske forsøg med beskrivelse af baggrund, procedurer, etiske aspekter og praktiske forhold vedrørende forsøget.

Der er tale om et multicenter studie inkluderende flere kliniske forsøgsgrupper. Studiet er ledet af NCRI Prostate Clinical Studies Group og koordineret af det britiske MRC Clinical Trials Unit. Protokollen skal ikke benyttes som vejledning eller guide til behandling af andre patienter. Protokollen er udfærdiget med omhu, men korrektioner og tilføjelser kan blive nødvendige og vil i så fald blive distribueret til investigatorene. Kliniske problemer relateret til dette kliniske forsøg skal adresseres til den relevante principielle investigator.

Dette kliniske studie vil blive gennemført i overensstemmelse med britisk standard i overensstemmelse med godkendelse i henhold ICH GCP, UK Data Protection Act (DPA number: Z5886415), NHS research governance and other regulatory requirements eller deres nationale ækvivalenter. I Danmark godkendes studiet af de Regionale Videnskabetiske Komiteer og Lægemiddelstyrelsen. Datatilsynet orienteres.

Sponsorer

Medical Research Council, 20 Park Crescent, London, UK (MRC).

For den Canadiske del af studiet: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG).

Studiets styregruppes medlemmer

Angivet i Appendiks A VII

Deltagende grupper:

MRC Clinical Trials Unit

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG)

Information til investigatorene

Financiering: Cancer Research UK and Medical Research Council

Videnskabelig godkendelse

Studiet er godkendt i UK af "the Clinical Trials Awards" og "Advisory Committee (CTAAC) of Cancer Research UK" og er således en del af NCRN/NCRI planlagte portefølje af kliniske prostatacancer forsøg. I Canada er studiet godkendt af NCIC CTG.

Etiske godkendelser

Studiet er godkendt i UK (Royal Free Hospital Research Ethics Committee. Ref: 07/Q0501/48) og Canada. I Danmark er studiet godkendt af De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden med vidererapportering til øvrige danske centres regionale videnskabs etiske komitéer.

Regulatoriske godkendelser

Studiet er godkendt af lægemiddelstyrelsen. Datatilsynet er orienteret om indsamling og opbevaring af data

Financielt

Der betales ikke per inkluderet patient og der udleveres ikke gratis lægemidler.

Chef investigator/Medicinsk ekspert

Chris Parker Royal Marsden Hospital & Institute of Cancer Research,
Sutton, SM2 5PT
T: + 44 (0)208 661 3425 E: Chris.Parker@rmh.nhs.uk

Studie manager og statistiker

Trial Manager:	Claire Murphy	ext ⁿ 4747	MRC Clinical Trials Unit
Data Manager:	Ben Spittle	ext ⁿ 4844	222 Euston Rd
Trial Statistician:	Gordana Jovic	ext ⁿ 4647	London
Senior Statistician:	Matthew Sydes	ext ⁿ 4798	NW1 2DA
Head, Cancer Group:	Mahesh Parmar	ext ⁿ 4731	UK

T: +44 (0)207 670 4700
F: +44 (0)207 670 4818 E: radicals@ctu.mrc.ac.uk

RANDOMISATIONS

Tel: 020 7670 4777 (Mon - Fri, 09:00 – 17:00)

SAE NOTIFICATION

Within one working day of becoming aware of an
SAE, please fax a completed SAE form to the
MRC Clinical Trials Unit on:

Fax: 020 7670 4818

Danske investigatorer:

Overlæge Peter Meidahl Petersen
Afsnit 5073 Onkologisk Klinik Og
Radioterapiafsnittet
Finsencentret, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Danmark
Telefon: +45 35454377
Fax: +45 35456966
E-mail:
peter.meidahl.Petersen@rh.regionh.dk

Professor Peter Iversen
Urologisk Afdeling D 2112
Blegdamsvej 9
Rigshospitalet
2100 København Ø
Danmark
Telefon: +45 35452314
Fax: +45 35452158
E-mail: klaus.brasso@rh.regionh.dk

Overlæge Lisa Sengeløv
Herlev Hospital
Onkologisk afdeling KAS Herlev
Herlev Ringvej 72
2730 Herlev
Danmark
Tlf. nr.: +45 44884488
E-mail: xxxx@herlevhosp.kbhamt.dk

Overlæge Henrik Jakobsen
Urologisk afdeling KAS Herlev
Herlev Ringvej 72
2730 Herlev
Danmark
Tlf. nr.: + 45 44884488
E-mail: hjak@dadlnet.dk

Overlæge Lise Nørgaard Bentzen
Onkologisk Afdeling D
Århus Universitetshospital
8000 Århus C
Danmark
Tlf.: +45 89493333
Fax: +45 89492530
E-mail: lisebent@rm.dk
Professor Michael Borre
Urologisk afdeling K
Århus Universitetshospital
8200 Århus N
Danmark
Tlf.: +45 89 49 55 66
Fax: +45 89 49 6006
E-mail: borre@ki.au.dk

Overlæge Niels Svolgaard

Urologisk Afdeling
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
Danmark
Tlf: +45 6541
Fax: +45 6541

Overlæge Steinbjørn Hansen
Onkologisk afdeling R
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
Danmark
Tlf: +45 65413988
Fax: +45 65412957
E-mail: Steinbjoern.hansen@ouh.regionsyddanmark.dk

Overlæge Mats Holmberg
Onkologisk Afdeling
Ålborg Sygehus
Reberbansgade
Postboks 561, 9100 Aalborg
Danmark
Tlf: +45 9932111
Fax: +45
E-mail: mrhh@rn.dk

Overlæge Niels Chr. Langkilde
Urologisk Afdeling
Ålborg Sygehus
Reberbansgade
Postboks 561, 9100 Aalborg
Danmark
Tlf: +45 99321111
Fax: +45
E-mail: ncl@rn.dk

INDHOLD

Generel infomation	i
Information til investigatorer	i
Danske investigatorer:	iii
1 Resumé.....	4
1.1 Abstrakt og resumé af forsøgets design	4
2 Baggrund	7
2.1 Indledning.....	7
2.2 Rationale og formål.....	7
2.3 Andre igangværende relevante kliniske forsøg	9
2.4 Risiko og fordele	10
2.5 Konklusioner.....	10
3 Selektion af investigatorer	11
4 Selektion af patienterne	12
4.1 Undersøgelser før randomisering.....	13
5 Randomisering og inklusion	14
5.1 Randomisering.....	14
5.2 Kontakt vedrørende randomisering	14
5.3 Deltagelse i andre kliniske forsøg	14
6 Behandling af patienterne	16
6.1 Radioterapi timing randomisering	16
6.2 Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi.....	20
6.3 Ophør af forsøgsbehandling	21
6.4 Medicinregnskab og ubrugt medicin.....	21
6.5 Mål for compliance og efterlevelse af protokollen.....	21
6.6 Anden behandling under forsøget.....	21
6.7 Deltagelse i andre kliniske forsøg	21
7 Evaluering og follow-up	23
7.1 Tidsfrister for indsendelse af indberetninger (case report forms CRF's).	23
7.2 Procedure til at evaluere behandlingsevirkning	23
7.3 Mål for sikkerhed af behandlingen	23
7.4 Andre mål	23
7.5 Mistet follow-up	24
7.6 Lukning af forsøget	24
8 Ophør af forsøgsbehandlingen	25
8.1 Komplet tilbagetrækning fra forsøget.....	25
8.2 Patient overførsel.....	25
9 Statistiske overvejelser	26
10 Kvalitetssikring og kontrolprocedurer.....	27
11 Registrering og rapportering af behandlingssikkerhed.....	28
12 Ethiske overvejelser	29
13 Tillægsstudier	31

13.1	Livskvalitetsstudie	31
13.2	Sundhedsøkonomi.....	31
13.3	Translational forskning	31
14	Godkendelser.....	32
14.1	Etisk godkendelse	32
14.2	Regulatoriske forhold	32
14.3	Sikkerhedsaspekter	32
15	Forsøgets struktur	33
15.1	Forsøgs styregruppe (Trial Management Group (TMG))	33
15.2	Styrekomité (Trial Steering Committee (TSC))	33
15.3	Uafhængig data monitorerings komité (IDMC).....	33
15.4	Endepunkt/effekt mål overvågnings komité (ERC).....	33
15.5	Livskvalitets subgruppe.....	33
15.6	Radioterapi kvalitetssikrings subgruppe.....	33
15.7	Patologi kvalitetssikrings subgruppe.....	33
15.8	Translational forsknings gruppe.....	33
16	Politik vedrørende publication	35
17	Engelske forkortelser	36
18	Referencer	37

TABELLER

Tabel 1: Patient inklusions- og eksklusionskriterier	16
Tabel 2: Timing af undersøgelser	17
Tabel 3: Dosis & volumen grænser – daglig fraktioner af 2Gy	26
Tabel 4: Dosis & volumen grænser - 52.5Gy på 20 fraktioner over 4 uger	26
Tabel 5: Oversigt over tidsfrister for indsendelse af CRFs	27

LIST OF FIGURES

Figur 1: Randomisering vedrørende radioterapi timing	5
Figur 2: Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi	6
Figur 3: Overblik over RADICALS undersøgelsen	22
Figur 4: Diagram over forsøgets styregrupper	39

APPENDIKS A – FÆLLES APPENDIKS

A I: Potential Pathways through RADICALS
A II: Surgical Quality Assurance
A III: Toxicity table
A IV: TNM Staging
A V: Patient Selection – Radiotherapy Timing Randomisation
A VI: Quality of life
A VII: Trial Committee Members

APPENDIKS B – LOKALT APPENDIKS

B I: Site Accreditation Procedures
B II: Commitment form
B III: Quality assurance and control
B IV: Radiotherapy Quality Assurance
B V: Safety Reporting
B VI: Statistical Considerations
B VII: Brev til egen læge
B VIII: Ethiske og regulatoriske forhold
B VI: Forsikring
B IX: Økonomi
B X: Skriftlig PatientInformationFejl! Bogmærke er ikke defineret.
B XI: Skriftligt samtykke
B XII: LægmandsRésumé

Resumé

1.1 Abstrakt og resumé af forsøgets design

1.1.1 Arten af design

RADICALS er et internationalt multi-center åbent randomiseret kontrolleret klinisk forsøg vedrørende prostatacancer. Det er et forsøg med to separate randomiseringer. Den første udføres umiddelbart efter radikal prostatektomi hos patienter, hvor det er uvist om de bør tilbydes tidlig postoperativ strålebehandling ("randomisering vedrørende radioterapi timing"). Der randomiseres mellem tidlig postoperativ strålebehandling og en strategi med "salvage" strålebehandling ved PSA stigning.

Den anden randomisering udføres kort før start af postoperativ strålebehandling og omhandler tillæg af endokrin terapi til strålebehandlingen ("randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi") og der randomiseres mellem strålebehandling alene og strålebehandling tillagt kort eller længere endokrin terapi. Der opfordres til randomisering mellem alle 3 arme, men patienter kan randomiseres alene mellem kort eller lang endokrin terapi eller mellem kort eller ingen endokrin terapi.

Patienter der indgår i randomisering vedrørende radioterapi timing og som allokeres til tidlig radioterapi opfordres til at indgå i randomisering vedrørende tillæg af endokrin behandling. Patienter allokeret til "salvage" radioterapi strategi behøver fornyet samtykke for at kunne indgå i randomisering vedrørende tillæg af endokrin behandling ved PSA relaps.

Patienter som ikke har været inkluderet i radioterapi timing randomisering kan inkluderes i randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi, hvis det skønnes at de bør have tidlig postoperativ strålebehandling eller hvis behandling er påkrævet i "salvage setting".

1.1.2 Sygdom/patienter som undersøges

Patienter med ikke metastatisk adenocarcinom I prostata, som har undergået radikal prostatektomi kan indgå i RADICALS. Hvor der er en uvished om behovet for tidlig postoperative radioterapi vil patienterne være kandidater til randomisering vedrørende timing af radioterapi. Patienter som skal have postoperativ strålebehandling kan randomiseres i studiet vedrørende tillæg af endokrin terapi.

1.1.3 Den undersøgte intervention

Der undersøges to interventioner I dette kliniske forsøg: radioterapi og endokrin terapi.

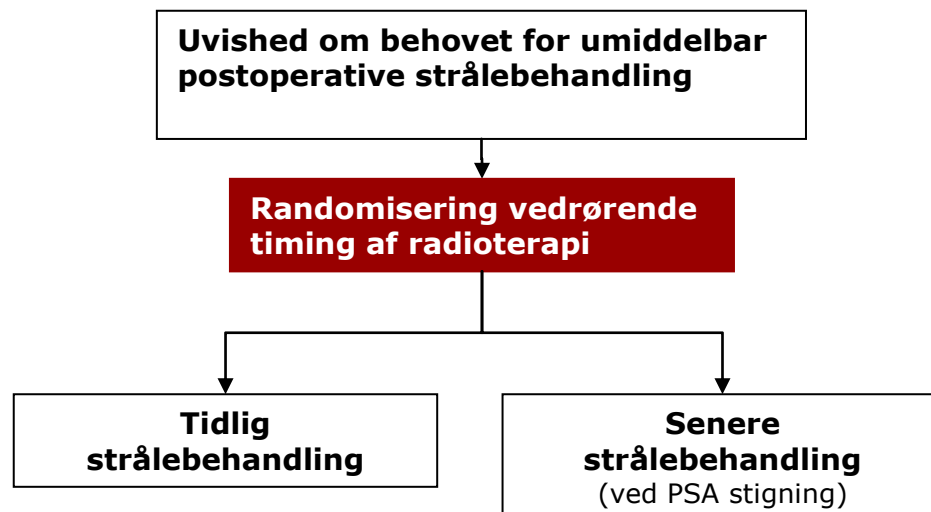
1.1.3.1 Radioterapi timing randomisering:

Tidlig postoperativ RT til prostataleje.

"Salvage" RT strategi: RT til prostatalejet givet ved PSA relaps.

Radioterapi teknik og procedure gives som beskrevet I protokollen af "RADICALS Radiotherapy Subgroup". Der bruges standard teknik og dosisfraktionering regimer vil være 66 Gy over 33 fraktioner over 6,5 uger eller 52.5Gy over 20 fraktioner over 4 uger. Der refereres til afsnit 6.1 med henblik på nærmere beskrivelse.

Figur 1: Randomisering vedrørende timing af radioterapi



1.1.3.2 Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi se figur 2.

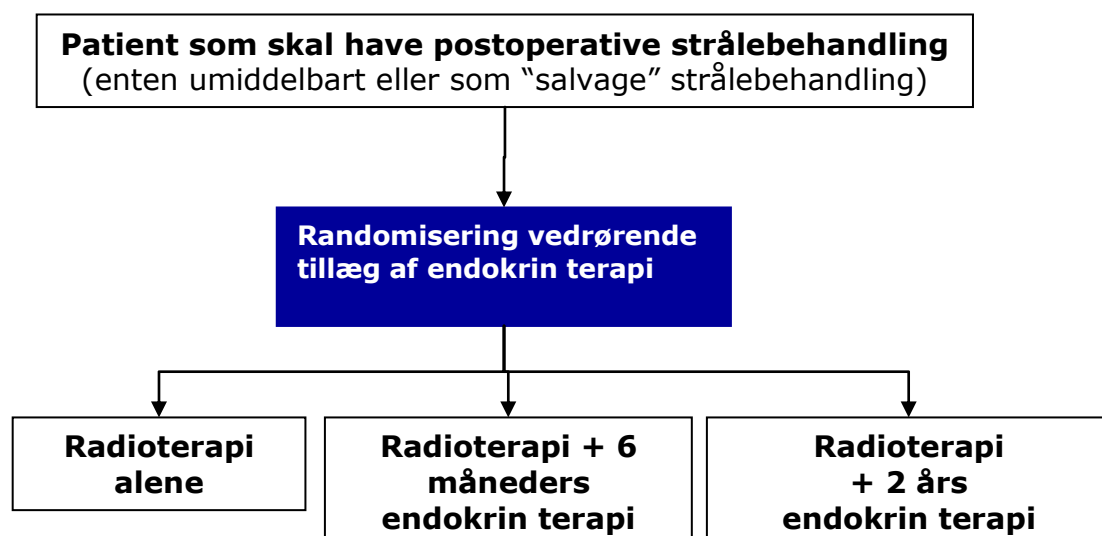
- Ingen tillæg af endokrin terapi.
- Kortvarig endokrin terapi (6 måneder) med start kort før RT.
- Langvarig endokrin terapi (24 måneder) med start kort før RT.

Endokrin terapi skal være enten LHRH agonist eller bicalutamide 150mg/dag som nærmere beskrevet i afsnit 6.2.

Optimalt randomiseres mellem alle 3 arme, men det tillades at randomisere mellem 2 af de 3 arme. Der kan således foretages følgende randomiseringer:

- RT uden tillæg af endokrin terapi vs. RT og kortvarig endokrin terapi (6 måneder) vs. RT og langvarig endokrin terapi (24 måneder).
- RT uden tillæg af endokrin terapi vs. RT og kortvarig endokrin terapi (6 måneder).
- RT og kortvarig endokrin terapi (6 måneder) vs. RT og langvarig endokrin terapi (24 måneder).

Figur 2: Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi



1.1.4 Det kliniske forsøgs endepunkter/effektmål

Primære:

- Sygdomsspecifik overlevelse

Sekundære:

- Frihed fra behandlingssvigt (Freedom from treatment failure)
- Klinisk progressions fri overlevelse
- Overlevelse
- Ikke protokolleret endokrin terapi
- Behandlings toksicitet
- Patient rapporterede endepunkter

Det estimeres at 2600 patienter skal rekrutteres til radioterapi timings delstudiet og 3500 patienter til delstudiet vedrørende endokrin terapi. Mange patienter vil deltage i begge dele af det kliniske forsøg. Der udføres et 18 måneders pilotforsøg, hvor patienter kan randomiseres mellem to af de tre randomiseringsarme. Erfaringerne fra denne pilotfase benyttes til at afgøre om det randomisering kan fortsætte randomiseringen på den måde. For flere detaljer se afsnit 9.

1.1.5 Varighed af forsøget

Forsøget vil løbe over 12-13 år med 5 ½ års rekruttering og efterfølgende yderligere 7 års opfølgning. Patientgruppe udgøres af patienter med ikke-metastatisk prostata adenocarcinom, som har undergået radikal prostatektomi. Behandlingsvarigheden i forsøget vil strække sig fra 0 måneder hos de måske 60% af patienterne randomiseret til "salvage" strategi, som aldrig vil behøve terapi til 24 måneder hos de patienter, som randomiseres til langvarig endokrin terapi. Opfølgning er påkrævet, hver 4. måned i 2 år, hver 6. måned 3. – 5. år og derefter årligt. Samlet har patientgruppen en god prognose og indhentning af data fra langtidsopfølgning er essentiel for at opnå viden om forsøgets intervention.

For flere detaljer se afsnit 7.1.

1.1.6 Data indrapportering via case report forms (CRF)

Data indrapporteres på case report forms (CRF). Det behandlende center beholder en kopi som opbevares i 15 år.

Det fremgår af vedlagte CRF, hvilke data der skal indrapporteres. Se nærmere beskrivelse i afsnit 7, vedrørende procedurer.

1.1.7 Tillægsstudier

Data vedrørende patient rapporterede endepunkter indsamles med henblik på indsamling om sexual funktion, vandladningsfunktion, tarmfunktion og generel livskvalitet i løbet af gennemførelsen af det kliniske forsøg. For flere detaljer se afsnit 13.1. Danske centre deltager ikke i denne del af forsøget.

Sundheds økonomi vil blive målt ud fra patient spørgeskemaer. Flere detaljer: afsnit 13.2. Danske centre deltager ikke i denne del af forsøget.

Det planlægges at indsamle blodprøver og vævsprøver med henblik på fremtidig translational forskning med henblik på identifikation af biomarkører for tilbagefald af sygdom. Flere detaljer se afsnit 13.3. Protokol vedrørende dette vil blive tilføjet på passende vis.

2 BAGGRUND

2.1 Indledning

Prostatakræft er den hyppigst forekommende kræftform hos mænd, med f.eks. 30.100 nye tilfælde i Storbritannien i 2001 (1). Radikal prostatektomi er standardbehandling for mænd med lokaliseret sygdom. Efter prostatektomi er standardbehandlingen observation og videre behandling, i form af strålebehandling (RT) eller endokrin terapi (HT), iværksættes til de patienter der udvikler recidiv. Rutinemæssig anvendelse af post-operativ tillægsbehandling er vist at give fordele ved andre kræftformer, som f. eks brystkræft, tyktarmskræft og endetarmskræft, og anvendes undertiden også ved prostatakræft, men værdien heraf er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Store randomiserede forsøg er nødvendige for at vurdere betydningen af adjuverende behandling efter radikal prostatektomi.

2.2 Rationale og formål

Radikal prostatektomi er en almindelig operation. Hospital Episodes Statistik rapporterer at 3.413 sådanne operationer blev udført i England i 2004. Dette tal er et betydelig undervurdering, fordi den udelukkende omfatter operationer udført indenfor NHS. Hvis frekvensen af PSA-testning fortsætter med at stige som hidtil, vil incidensen af nydiagnosticerede prostatacancer tilsvarende stige og andelen af patienter med lokaliseret sygdom stige. Således vil antallet af radikale prostatektomier der udføres årligt formentligt stige. Ifølge det Canadiske Institute for Clinical Evaluative Sciences er antallet af radikale prostatektomier om året i Canada mellem 5000 og 7000 (3).

Selvom antallet af udførte radikale prostatektomier således stiger er der betydelig uvished om den optimale strategi for patienter der har undergået denne operation. De to hovedspørgsmål vedrører timingen af evt. postoperativ radioterapi og tillæg af endokrin terapi til evt postoperativ strålebehandling (4-6). RADICALS vil adressere begge disse spørgsmål.

2.2.1 Tidlig versus "salvage" radioterapi efter radikal prostatektomi.

Der er til dato publiceret to randomiserede kontrollerede fase III studier vedrørende adjuverende radioterapi til prostatalejet. EORTC 22911, inkluderede 1005 patienter med pT3 sygdom efter radikal prostatektomi, som randomiseredes mellem observation og adjuverende RT (7). Der sås statistisk signifikant bedre biokemisk progressionsfri overlevelse efter adjuverende RT (hazard ratio (HR) 0.48, 95% konfidens interval (CI) 0.37, 0.62; $p < 0.0001$) med 73% and 53% event-fri overlevelse efter 5 år. Der rapporteredes også forbedret klinisk progressions-fri overlevelse (HR 0.69, 95% CI 0.43, 0.87; $p = 0.004$) med 87% og 77% PFS event-fri efter 5 år. Der sås ingen forskel i total overlevelse (HR 1.09, 98% CI 0.67, 1.79). Det andet publicerede, randomiserede kontrollerede studie, SWOG 8794 (NCIC CTG PR-2), havde et tilsvarende design: 425 mænd med pT3 sygdom randomiseredes til enten observation eller til adjuverende RT til prostataleje med. Ved opgørelsen var median opfølgning 10.6 år. Også i dette studie var adjuverende RT forbundet med en statistisk signifikant forbedring af biokemisk sygdomskontrol (HR 0.43 95% CI 0.31, 0.58, $p < 0.001$). Interessant nok var adjuverende RT også forbundet med en trend mod forbedret metastasefri overlevelse (HR 0.75 95% CI 0.55, 1.02, $p = 0.06$), og totaloverlevelse (HR 0.80 95% CI 0.58, 1.09, $p = 0.16$). Proctitis (3.3% vs. 0%; $p = 0.02$), urethral striktur (17.8% vs 9.5%; RR 1.9 1.1, 3.1, $p = 0.02$) og urin inkontinens (6.5% vs 2.8%; RR 2.3 0.9, 5.9, $p = 0.11$) sås oftere hos patienter, der fik adjuverende RT.

Tilsvarende hertil blev de præliminære resultater af et tredje randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, ARO 96-02, præsenteret ved the American Society of Clinical Oncology 2005 årsmøde (6). The German Radiotherapy Group trial randomiserede 307 mænd med pT3 sygdom til enten observation eller adjuverende

RT til prostatalejet. Det noteres at 20% af patienterne aldrig fik den strålebehandling, de var allokeret til. Ved median follow-up på 3.3 år, analyseret efter faktisk given behandling og ikke efter "intention to treat" princip, fandtes at adjuverende RT var forbundet med øget biokemisk sygdomskontrol (81% vs 60% event-free at 4 years, HR 0.4, $p < 0.0001$). Disse tidlige resultater er konsistente med resultaterne fra EORTC 22911 og SWOG 8794, men ARO 96-02 havde ikke tilstrækkelig statistisk styrke til at undersøge effekten af adjuverende RT på klinisk endepunkter, som total overlevelse.

Standard praksis efter radikal prostatektomi er ændret siden SWOG 8794 og EORTC 22911 blev designet i midten af 1980'erne. Særligt har rutinebrug af meget sensitive PSA analyser betydet at patienter som opnår umåleligt postoperativt PSA niveau har en lavere risiko for relaps end tidligere, så der vil generelt være mindre fordel ved adjuverende RT. Desuden kan biokemisk relaps erkendes tidligere end klinisk relaps tidligere blev. Tidligere diagnosticering af relaps kan føre til en tilsyneladende forbedret effekt af "salvage" RT end i SWOG 8794 and EORTC 22911. Af disse grunde kan adjuverende RT ikke generelt accepteres som standard behandling efter radikal prostatektomi. I stedet giver resultaterne stærkt rationale til sammenligning af adjuverende RT og den aktuelle standard behandling som er observation med tidlig "salvage treatment" ved biokemisk relaps.

Der er ikke konsensus blandt onkologer i UK om brugen af tidlig selektiv "salvage" RT. En rundspørge mellem 49 uro-onkologer viste at 25 (51%) rekommanderede og 24 (49%) ikke rekommanderede adjuverende RT for pT3 marginpositive tilfælde (8). I en anden rundspørge blandt 188 onkologer og urologer var der udbredt usikkerhed vedrørende adjuverende strålebehandling og brugen af endokrin behandling mht. både form, timing og varighed (9). Disse oplysninger understreger behovet for randomiserede studier, som kan afklare disse spørgsmål.

Som led i planlægningen af RADICALS foretoges en rundspørge blandt 102 urologer og onkologer i UK og Canada. Denne rundspørge viste at klinikerne tilbød mellem 0% og 30% af deres patienter postoperativ adjuverende strålebehandling og at mediant 3% af patienterne blev tilbudt adjuverende strålebehandling.

2.2.2 Spørgsmålet om varigheden af endokrin terapi hos mænd, der modtager post prostatektomi strålebehandling

Adskillige studier har demonstreret at tillæg af endokrin terapi forbedre overlevelsen hos mænd der får primær strålebehandling for prostatakræft f.eks. EORTC 22863 (10), RTOG 86-10 (11) RTOG 85-31 (12) og et studie fra Boston (13). Der foreligger ingen kontrollerede, randomiserede studier vedrørende betydningen af endokrin terapi hos mænd der får postoperative strålebehandling.

Tre retrospektive ikke-randomiserede studier har sammenlignet effekten af "salvage" RT alene versus "salvage" RT plus kortvarig (4-6 måneder) endokrin terapi (14) (15) (16). Der observeredes forbedret biokemisk sygdomskontrol ved tillæg af endokrin terapi (14) (15) (16).

Et randomiseret kontrolleret klinisk forsøg, RTOG 96-01 (17), rekrutterede 840 patients med PSA relaps og randomiserede dem mellem "salvage" RT alene og tidlig "salvage" RT plus 2 års endokrin terapi bicalutamid 150 mg/dagligt, med overlevelse som primært endepunkt. De første data forventes først i 2008. RTOG 96-01 studiet vil ikke give information om effekten af kort endokrin terapi (17).

Et andet klinisk forsøg, RTOG 85-31 randomiserede patienter med lokalt avanceret cancer prostatae til RT alene eller RT plus langvarig endokrin terapi. Kun 139 af de 977 patienter i dette forsøg var prostatektomerede og der er ikke publiceret data vedrørende denne subgruppe i studiet (12) (18).

Det kliniske studie, The Early Prostate Cancer (EPC) Program, inkluderede 4400 mænd som havde undergået radikal prostatektomi. De blev randomiseret mellem observation og 2 års adjuverende bicalutamide 150 mg. Efter en median follow-up på 7,4 år var der ingen evidens for forskel i overlevelse, men data er præmature I denne, fortrinsvis lavrisiko patientgruppe. Dette meget store studie understreger at

der aktuelt ikke er en sikkert defineret rolle for adjuverende endokrin terapi alene efter radikal prostatektomi (19) (20), men studiet vil ikke besvare spørgsmålene, stillet i RADICALS, idet indikationen for den postoperative RT ikke præcist var angivet og fordi "salvage" RT var udskudt til klinisk snarere end biokemisk relaps. Et lille studie af adjuverende endokrin behandling hos mænd med patologisk N+ sygdom, EST-3886, blev stoppet efter inklusion af 98 patienter fordi der observeredes en overlevelsesgevinst ved adjuverende behandling (21) (22). Et spørgsmål, som har fået lille eller ingen opmærksomhed er spørgsmålet om den optimale varighed af endokrin terapi hos patienter, der får postoperativ RT til prostatalejet. De ovenfor nævnte rundspørger blandt urologer og onkologer i UK (8;9), viste at brugen af endokrin terapi varierede meget. Flest urologer rekommanderede RT alene. Kun 35% af urologerne og 34% af onkologerne anvendte endokrin terapi i kombination med RT. Blandt de onkologer, som brugte endokrin terapi i kombination med RT anbefalede 31 % kortvarig endokrin behandling (3 - 12 måneder), 25% langvarig endokrin terapi (>12 måneder), mens resten anbefalede begge, afhængigt af patientkarakteristika. På same måde viste rundspørgeren i forbindelse med planlægningen af RADICALS at der anvendtes ingen-, kortvarig- og langvarig endokrin terapi hos median (kvartiler) 50% (0%, 90%), 0% (0%, 50%) og 10% (0%, 33%) af patienter som fik adjuverende postoperativ RT og hos 50% (0%, 90%), 13% (0%, 50%) og 5% (0%, 30%) af patienter som fik "salvage" RT. Der er således stor variation i klinisk praksis. Ved primær RT for prostata cancer er varigheden af endokrin terapi undersøgt i RTOG 92-02 (23), hvor der randomiseredes mellem kortvarig endokrin behandling (4 måneder) og langvarig endokrin terapi (28 måneder) hos mænd som fik RT for lokal avanceret sygdom. 1554 mænd indgik i studiet og langvarig endokrin terapi var forbundet med forbedret 5 års årsags(cause)-specific overlevelse (95% vs 91%, $p=0.006$), uden evidens for signifikant forskel i total overlevelse efter 5 år (80% vs 79%, $p=0.73$). Tilsvarende er der publiceret resultater fra det kliniske forsøg TROG 96-01, det største kliniske forsøg, som har undersøgt spørgsmålet vedrørende effekten af androgen deprivation før RT hos fortrinsvis høj-risiko patienter uden metastatisk sygdom (24). Risikoen for fjernmetastaser mindskedes ved brugen af 6 måneders i forhold til 3 måneders pre-irraditorisk androgen deprivation (HR 0.61, 95% CI: 0.41-0.91, $p=0.016$).

Det aktuelle mønster, hvor der ikke er konsensus om behovet for og varigheden af endokrin terapi hos mænd der får post-operativ strålebehandling kombineret med det faktum, at flere patienter undergår radikal prostatektomi giver et klart rationale for et fase 3 studie. RADICALS vil undersøge spørgsmålet om af RT alene versus RT tillagt kortvarig eller langvarig endokrin terapi. Varigheden af kort endokrin terapi vil være 6 måneder baseret på TROG 96-01 (24), og langvarig endokrin terapi vil være 24 måneder baseret på RTOG 92-02 (23) og RTOG 96-01 (17).

2.3 Andre igangværende relevante kliniske forsøg

Foruden de ovenfor nævnte kliniske forsøg, som er afsluttede noterer vi os at Japanese Clinical Oncology Group gennemfører et klinisk forsøg (JCOG 0401)" for patienter med isoleret PSA relaps efter prostatektomi, hvor patienter randomiseres til radioterapi med endokrin terapi eller til endokrin terapi alene (25).

Målet er 200 patienter. Dette kliniske forsøg behandler ikke spørgsmålet om timing af radioterapi.

EORTC har initieret et klinisk forsøg vedrørende adjuverende behandling efter prostatektomi (EORTC Trial 22043-30041). Dette studie vil randomisere patienterne til adjuverende strålebehandling versus strålebehandling plus 12 måneders endokrin terapi. Hvis dette forsøg gennemføres vil det komplementere data fra RADICALS studiet vedrørende varigheden af endokrin terapi.

Foruden de ovenfor anførte kliniske forsøg skal RTOG P-0011 erindres. Dette studie var designet som et 3-armet studie hos mænd med høj risiko for relaps efter radikal prostatektomi, med randomisering mellem adjuverende RT, langvarig endokrin terapi eller RT plus langvarig endokrin terapi. Dette studie kunne ikke rekruttere patienter i USA. Dette blev tilskrevet manglen af RT i den ene arm. Modifikation til et

to arms studie sammenlignende adjuverende RT +/- endokrin terapi øgede rekrutteringen, men denne var stadig utilstrækkelig og studiet lukkedes præmaturot. Årsagen til den manglende rekruttering kendes ikke fuldt ud.

Den aktuelle Britiske standard strategi med observation og "salvage" behandling ved PSA relaps var ikke inkluderet i forsøget. Det forventes ikke at RADICALS vil støde ind i det samme problem. Foruden den dokumenterede positive holdning til strålebehandling blandt urologer i UK vil andre forhold facilitere gennemførelsen af RADICALS. Dette inkluderer centraliseringen af radikal prostata cancer kirurgi i Cancer Centre, den etablerede struktur af arbejdsmåden med multidisciplinære teams og NCRN infrastrukturen.

Tilsvarende blev et tysk studie, kendt som AP 26/99 and ARO 00/01, planlagt til at randomisere ca. 900 patienter med isoleret PSA relaps til "salvage" RT med eller uden kortvarig endokrin terapi (6 måneder) lukket præmaturot i 2003 på grund af langsom rekruttering. (26). Årsagen til dette er uklar.

2.4 Risiko og fordele

Behandlingen som er beskrevet i denne protokol reflekterer tillægsbehandling givet efter operation. Enhver behandling strategi beskrevet i RADICALS er velkendt i klinisk praksis og derfor er risici, mulige bivirkninger og ulemper som ved standard behandling. Der er hensigten at RADICALS kan definere den mest hensigtsmæssige strategi for denne gruppe patienter ved at belyse balancen , mellem fordele og risici.

2.5 Konklusioner

De tre ovenfor anførte eksisterende fase III studier vedrørende adjuverende RT versus observation (6;7;27) er af meget begrænset værdi i beslutningen af standard praksis, enten fordi de er overhalet af den kliniske udvikling eller fordi de er for små. Den sparsomme viden fra randomiserede undersøgelser, vedrørende den optimale endokrine terapi i den postoperative situation er en væsentlig mangel. Det store antal prostatektomier, sammen med de varierende holdninger til postoperativ behandling blandt onkologer og urologer i UK og Canada giver mulighed for et stort randomiseret studie i UK og Canada til at afklare både det optimale tidspunkt for postoperativ strålebehandling (tidlig vs. tidlig "salvage") og varigheden af endokrin terapi (ingen vs. kortvarig- vs. langvarig endokrin terapi) som tillæg til strålebehandling mod prostatalejet. De aktuelle behandlingsstrategier i UK, Canada og Danmark er ensartede og holdningen til postoperativ behandling i Danmark antages at ligge tæt op ad holdningerne i UK og Canada, hvorfor det er oplagt at Danmark deltager i dette kliniske forsøg.

3 SELEKTION AF INVESTIGATORER

For at kunne deltage i RADICALS skal investigatorer og centre være registreret hos en af de deltagende videnskabelige grupper og de skal opfylde et sæt basale kriterier.

Hver investigator skal

- Regelmæssigt varetage prostatakræft behandling
- Have passende erfaring i at gennemføre kliniske forsøg i henhold til principperne fra Den Internationale Konference for Harmonisering af God Klinisk Praksis (the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP)).
- Følge protokollens behandlingsretningslinier og skema for kontrolforløb.
- Oprette og vedligeholde en lokal forsøgsprotokolmappe ("a local Trial Master File"), som skal indeholde de betydende dokumenter, som kræves for at gennemføre det kliniske forsøg.
- Fremsende alle forsøgsdata som det foreskrives i protokollen. De enkelte centre kan udelukkes fra forsøget efter rekommandation fra forsøgets styregruppe "the Trial Management Group (TMG)" hvis fremsendte data er af dårlig kvalitet eller hvis protokollen for det kliniske forsøg overtrædes på anden vis.
- Anmelde alvorlige hændelser, Serious Adverse Events (SAEs), til sponsor, Medical Research Council Clinical Trials Unit i London (se adresselisten) med det samme, efterfulgt af detaljeret skriftlig rapport.
- Efterleve protokollens kvalitetssikrings procedure for radioterapi "Radiotherapy Quality Assurance".
- Undlade at offentliggøre data fra forsøget uden tilladelse fra forsøgets styrekomité "the Trial Steering Committee (TSC)"
- Opbevare alle dokumenter, relateret til forsøget i 15 år efter forsøgets gennemførelse.

Hvert center skal

- Gennemføre det kliniske forsøg i henhold til principperne fra Den Internationale Konference for Harmonisering af God Klinisk Praksis (the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP)).
- Have en tilstrækkelig størrelse, tilstrækkelige kvalifikationer og faciliteter, i den forventede varighed af forsøget, til at kunne gennemføre forsøget ordentligt og sikkert.
- Skal sikre at alle medlemmer af personalet som er involveret i forsøget er passende informeret om protokollen og om deres opgaver i relation til forsøget.
- Skal indhente lokal videnskabsetisk godkendelse. Der søges i Danmark dog om godkendelse hos Videnskabsetisk Komité for Region Hovedstaden, med information til øvrige deltagende centres regionale videnskabsetiske komitéer. Der søges også i Danmark om samlet godkendelse fra lægemiddelstyrelsen.
- Tillade on-site monitorering
- Have PSA test med sensitivitet på 0.1ng/ml eller lavere.

For information om yderligere kriterier for institutions registrering, forsøgs dokumentation og lokale procedurer: se Appendiks B.

4 SELEKTION AF PATIENTERNE

Patienter med ikke-metastatisk prostata adenocarcinom, som har undergået radikal prostatektomi vil være inkluderbare i RADICALS. Alle patienter skal opfylde hovedkriterierne for inklusion og kriterierne, som er relevante for den del af studiet, de deltager i. Patienterne vil således blive rekrutteret i urologisk regi i forbindelse med opfølgning og histologisvar efter operationen.

Patienter, som tager del i radioterapi timing randomisering og som allokeres til tidlig radioterapi, kan også tage del i randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi til postoperativ strålebehandling. Komplet liste over inklusions og eksklusions kriterier er vist i tabel 1.

Tabel 1: Patient inklusion og eksklusionskriterier

	Inklusion	Eklusion
Hovedinklusions-kriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten har undergået radikal prostatektomi. • Prostata adenocarcinom • Underskrevet informeret samtykke • Alder over 18 • Habil og myndig 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral orkiektomi • Tidligere bækkenbestråling • Anden malignitet som kan påvirke protokol behandling eller opfølgning • Kendte fjernmetastaser fra prostatacancer • Preoperativ endokrin terapi indenfor de 6 foregående måneder • Tidligere preoperativ endokrin terapi i mere end 8 måneder • Postoperativ endokrin terapi
Randomisering vedrørende radioterapi-timing*	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperativ serum PSA < 0.2 ng/ml • > 4 uger og < 22 uger efter radikal prostatektomi • en eller flere af: <ul style="list-style-type: none"> • pT3/4 • Gleason 7-10 (i biopsi eller fra operationspræparat) • Preoperativ PSA ≥ 10 ng/ml • Positiv margin 	<ul style="list-style-type: none"> • Mere end 22 uger siden radikal prostatektomi[#] • Postoperativt biokemisk tegn til sygdom, defineret som enten to på hinanden følgende stigninger i PSA > 0,1 ng/ml eller mere end 3 på hinanden følgende stigninger i PSA
Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation for postoperativ strålebehandling (adjuverende eller "salvage") 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA > 5 ng/ml ved randomisering

- *: flow diagram kan findes i appendiks AV
- #: Patienter som randomiseres til tidlig RT skal starte behandling indenfor 22 uger efter radikal prostatektomi.

4.1 Undersøgelser før randomisering

Alle patienter skal have udført følgende undersøgelser før randomisering, på de tidspunkter, som fremgår af nedenstående skema.

Tabel 2a: Timing af undersøgelser - randomisering vedrørende radioterapi-timing

Test	Tidspunkt
Knogle skintigrafi*	Højst 16 uger før randomisering
PSA**	Højst 4 uger før randomisering og mindst 4 uger efter operation

*:Knogle skintigrafi kræves, hvis Gleason score ≥ 8 . Yderligere undersøgelser kan foretages, hvis behandlende læge finder det påkrævet.

** : PSA assay skal have en sensitivitet på 0,1ng/ml eller lavere.

Tabel 2b: Timing af undersøgelser - Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi

Test	Tidspunkt
Knogle skintigrafi*	Højst 16 uger før randomisering
PSA**	Højst 4 uger før randomisering

*:Knogle skintigrafi kræves, hvis PSA > 2 ng/ml. Yderligere undersøgelser kan foretages, hvis behandlende læge finder det påkrævet.

** : PSA assay skal have en sensitivitet på 0,1ng/ml eller lavere.

5 RANDOMISERING OG INKLUSION

5.1 Randomisering

RADICALS er et internationalt multicenter, åbent, randomiseret og kontrolleret klinisk forsøg. Blinding af behandlingen er ikke praktiserbart og vil derfor ikke blive anvendt. Der regnes med at der kan rekrutteres ca. 400 patienter i Danmark. RADICALS er et klinisk forsøg med to randomiseringer:

5.1.1 Randomisering vedrørende timing af radioterapi

Den første randomisering foretages indenfor 22 uger efter radikal prostatektomi (RP), defineres som "randomisering vedrørende timing af radioterapi". I denne randomiseres patienter mellem tidlig postoperativ radioterapi og en strategi med tidlig "salvage radioterapi" ved PSA stigning, hvis der er uvished om indikationen for postoperativ strålebehandling.

5.1.2 Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi

Den anden randomisering, som foretages før påbegyndelse af postoperativ strålebehandling defineres som "Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi". Det betyder, at randomiseringen for patienter, som modtager tidlig "salvage radioterapi" kan foregå måneder eller år efter radikal prostatektomi (figurene 1-3). Patienter kan have indgået i Radioterapi timings randomisering eller ikke. Før påbegyndelse af radioterapi randomiseres til ingen endokrin terapi, kortvarig endokrin terapi eller langvarig endokrin terapi.

I det mindste gennem pilot perioden kan alle patienter, som deltager i randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi nøjes med at blive randomiseret mellem to arme, for at facilitere sammenligning og inklusion af patienter.

5.2 Kontakt vedrørende randomisering

For at inklusion af en patient kan foretages skal randomiserings CRFs (CRFs 1a, 1b, 2 og 3 eller 4) udfyldes og for danske patienter tages kontakt til:

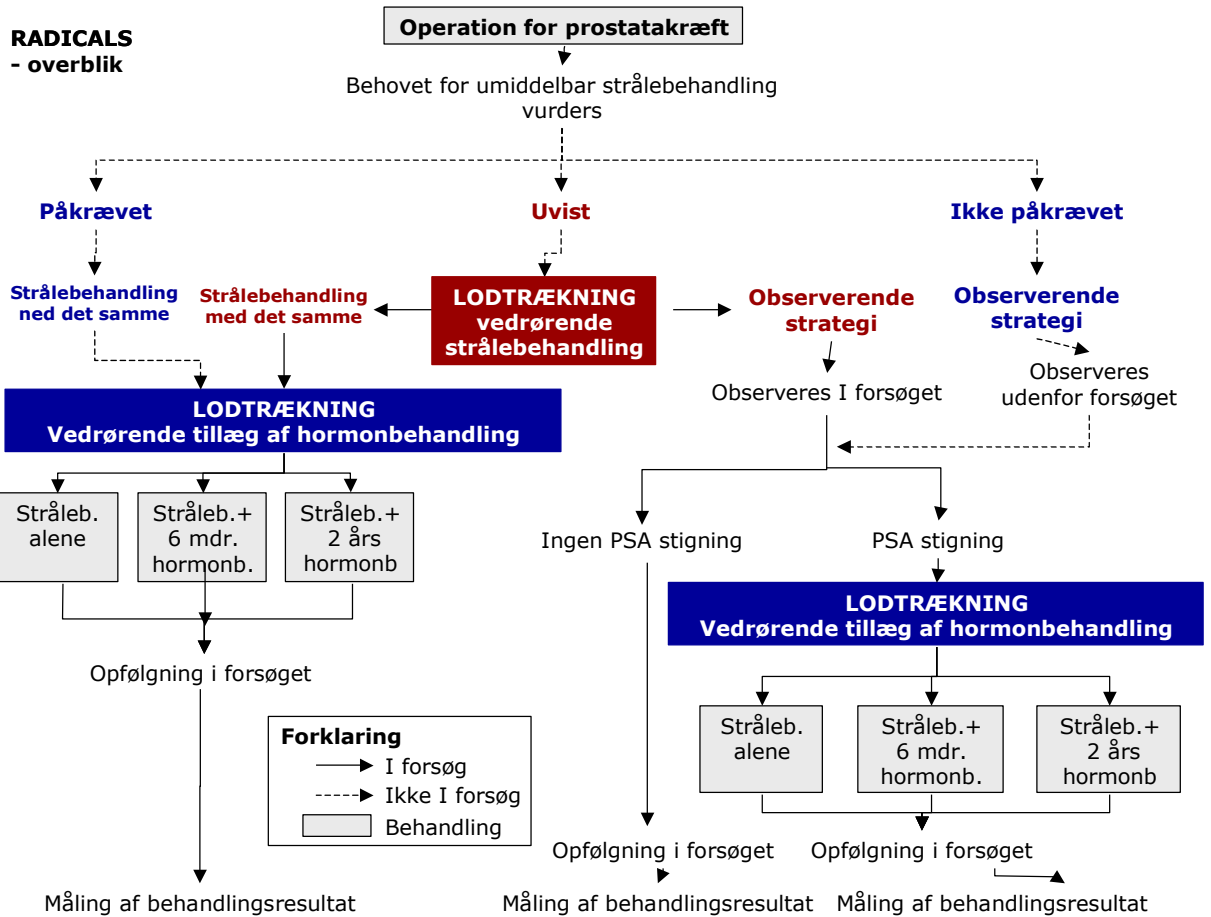
MRC Randomisering Tel: +44 (0)20 7670 4777
Mandag-Fredag 09.00 – 17.00 (GMT)

Patient ID nummer og behandling oplyses per telefon efter randomisering. Efterfølgende vil konfirmation blive fremsendt med almindeligt brev. Patient ID nummer vil derefter være den primære identifikation af patienten i forsøget og det skal bruges ved enhver senere korrespondance.

5.3 Deltagelse i andre kliniske forsøg

Deltagelse i andre kliniske forsøg er tilladt, hvis dette forsøg ikke griber ind i RADICALS behandling, follow-up eller mål for behandling. Se afsnit 6.7 mhp. flere detaljer.

Figur 3. overblik over RADICALS undersøgelsen



6 BEHANDLING AF PATIENTERNE

6.1 Radioterapi timing randomisering

Patienter i radioterapi timing randomisering allokeres til enten tidlig postoperativ RT eller tidlig "salvage RT" strategi. RT gives som 66Gy på 33 fraktioner over 6,5 uger eller som 52,5Gy på 20 fraktioner over 4 uger. Strålebehandlingen påbegyndes indenfor 2 måneder efter randomisering for patienter som allokeres til tidlig postoperativ strålebehandling eller indenfor 2 måneder randomisering ved salvage strålebehandling. For information om radioterapi kvalitetssikring se afsnit 10.2.

6.1.1 Tidlig postoperativ radioterapi

Tidlig postoperativ radioterapi til prostataleje påbegyndes indenfor 2 måneder efter radioterapi timings randomisering og ideelt indenfor 26 uger efter operation. Behandling gives efter retningslinjerne angivet i afsnit 6.1.3. Alle patienter som allokeres til tidlig postoperativ strålebehandling tilbydes indgang i delen af forsøget med "randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi til postoperativ RT". Radioterapi vil blive udsat to måneder, op til 8 måneder efter operation, hvis patienten allokeres til at modtage endokrin terapi.

6.1.2 Tidlig "salvage radioterapi"

Dette er en monitorerings strategi med tidlig "salvage radioterapi" til prostatalejet ved PSA relaps. PSA vil blive testet ved hvert follow-up besøg (se afsnit 7) og hyppigere, hvis stigende PSA observeres. PSA relaps defineres som enten to på hinanden følgende stigende værdier af PSA og PSA højere end 0,1ng/ml eller tre på hinanden følgende stigninger i PSA niveauet. Hvis postoperativ PSA relaps bekræftes vil patienten modtage strålebehandling, som beskrevet i afsnit 6.1.3 og blive tilbudt randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi til postoperativ RT. I så fald udskydes strålebehandlingen i to måneder.

6.1.3 Radioterapi teknik

6.1.3.1 Radioterapi

Radioterapi påbegyndes indenfor 2 måneder efter randomisering. Behandlingen planlægges med CT teknik med patienten liggende på ryggen med tom rektum og komfortabelt fyldt blære. Rekommanderede doser se afsnit 6.1.3.4.

6.1.3.2 Fysiske forhold

Megavolt udstyr med effektiv fotonenergi > 6MV kræves. Minimum source-til-axis distance er 100 cm. Behandlingsteknikken kan være 3-felts eller 4-felts coplanar teknik med multi-blads kollimation (MLC). Der foretages beskyttelse af ikke involverede strukturer med multi-bladene. Intensitets moduleret radioterapi teknik må også benyttes efter RADICALS radioterapi kvalitetssikrings (RTQA) reviewers tilladelse.

6.1.3.3 Vejledning vedrørende behandlingvolumen

Vær opmærksom på at der udelukkende er tale om vejledende retningslinier.

6.1.3.3.1 Prostataleje Clinical Target Volume (CTV)

CTV vil inkludere prostatalejet hos alle patienter. Pelvine lymfeknuder kan medinddrages efter investigators vurdering. Information som kan bruges til at definere prostata leje CTV inkluderer:

- histopatologisk information om prostata størrelse og tumorudbredelse til specifikke operationsrande.

- Pre-operativ billeddannende undersøgelser, f.eks. pelvis CT/MR undersøgelser
- Postoperativ anatomi som den fremgår af terapi CT.

Definitionen af prostataleje CTV baseres på estimeret lokalisering af preoperativ prostata volumenen plus den mulige mikroskopiske tumorudbredelse samt operationsområdet og vil som regel inkludere alle kirurgiske clips. Dette forudsætter at normalvævs dosis-constraints opfyldes. Det oprindelige vesikulære seminale volumen vil normalt ikke være target, hvis ikke vesikulære seminale ved histopatologisk undersøgelse fandtes at indeholde carcinom og hvis den estimerede præoperative risiko i henhold til Roach formel (% risiko for vesikulære seminale involvering = $PSA + 10 [Gleason\ Score\ (GS) - 6]$ var mindre end 15%. Hvis der var patologisk involvering af vesikulære seminale eller den estimerede risiko for involvering var større end 15%, medinddrages vesikulære seminale i target.

- Lav risiko i henhold til Roach formel: $\leq 15\%$
- Høj risiko i henhold til Roach formel: $\geq 15\%$
- **Nedre grænse:** 5mm kranielt for den øvre afgrænsning af bulbøs peni.
- **Anterior grænser som følger:**
 - Kaudalt (mindre end 2 cm over anastomosen): bagerste del af symfyse
 - Kranielt (mere end 2 cm over anastomosen) posterior 1/3 af blære væggen
- **Posterior grænse:** Anteriore rektalvæg
- **Laterale grænse:** Mediale grænse af m. obturatorius interna og m. levator ani Superior grænse som følger:
 - Hvis der lav risiko for vesikulære seminale involvering og vesikulære seminale ikke var involverede ved histopatologisk undersøgelse: basis af vesikulære seminale
 - Hvis der høj risiko for vesikulære seminale involvering eller hvis vesikulære seminale var involverede ved histopatologisk undersøgelse: toppen af vesikulære seminale
 - Hvis vesikulære seminale ikke forefindes bør den øvre grænse bestemmes med reference til den estimerede position af de præoperative vesikulære seminale ved at bruge dimensionen i længderetningen ovenfor urogenitale diaphragma som udtryk for den præoperative størrelse af prostata sammen med operationsclips.

6.1.3.3.2 Prostataleje Planning Target Volume (PTV)

Prostataleje Planning Target Volume (PTV) konstrueres ved at tillægge en margin på 1.0 cm i alle retninger for inter-fraktionel opstillingsvariation og for CTV bevægelse. Prostataleje feltstørrelse: Maksimum feltstørrelse i hvert plan (anterior/posterior (AP), transverselt and kranio-kaudalt er typisk 8,0 – 12,0 cm. Pelvis lymfeknude Clinical Target Volume (CTV) vil inkludere prostataleje hos alle patienter. Pelvine lymfeknudere regioner kan inkluderes efter behandlende læges skøn. I så fald vil CTV inkludere interne iliacale/obturale, eksterne iliacale, pre-sacrale og pre-sciaticale lymfeknudere regioner.

6.1.3.3.3 Pelvine lymfeknuder - Planning Target Volume

- Kaudale grænse: kaudale grænse af prostataleje PTV
- Lateral afgrænsning: pelvis sidevæg
- Anteriore grænse: posteriore symfyse
- Posteriore grænse: anteriore S2-3 overgang
- Superiore grænse: nedre 1/3 sacro-iliacale (S-I) overgang
- Pelvine lymfeknuder - feltgrænser:

- Bestemmes af ovenfor definerede PTV. Den nedre del af rektum og anus, basis af penis og anteriore, superiore del af vesica afblokkes med blokke eller multiblade.

6.1.3.4 Stråledosis

- Prostataleje
 - Radioterapi gives en gang dagligt med fem behandlinger per uge. Dosis skal foreskrives til skæringspunktet for de forskellige felters centralstråle. Den foreskrevne dertil vil være en af følgende:
 - 66 Gy/33 fraktioner over 6,5 uger
 - 52.5 Gy/20 fraktioner over 4 uger
 - Minimums dosis til PTV må ikke være under 95% af den foreskrevne dosis
 - Maximums dosis må ikke overstige 105% af den foreskrevne dosis.
- Pelvine lymfeknude
 - Radioterapi gives en gang dagligt Dosis skal foreskrives til skæringspunktet for de forskellige felters centralstråle. Den foreskrevne dosis dertil vil være følgende:
 - 46 Gy/23 fraktioner over 4,5 uger.

6.1.3.5 Kritisk normalvæv

Vejledende dosis volumen grænser angives i tabel 3 og 4.

Tabel 3: Dosis & volumen grænser – daglig fraktioner af 2Gy

Struktur	Dosis	Volumen
Blære	50 Gy	< 80%
	60 Gy	< 50%
Rektum	30 Gy	< 80%
	40 Gy	< 70%
	50 Gy	< 60%
	60 Gy	< 50%
	66 Gy	<30 %

Tabel 4: Dosis & volumen grænser - 52.5Gy på 20 fraktioner over 4 uger

Struktur	Dosis	Volumen
Blære	40 Gy	< 80%
	48 Gy	< 50%
Rektum	24 Gy	< 80%
	32 Gy	< 70%
	40 Gy	< 60%
	48 Gy	< 50%
	52,5 Gy	< 30 %

6.1.3.6 Bivirkninger og risici ved strålebehandling

Strålebehandlingen udføres ligesom udenfor forsøg og der er derfor ikke ekstra risici eller bivirkninger ved at deltage i forsøget. De principelle bivirkninger ved strålebehandling mod prostataleje er

- Tarm
 - Akutte tarmbivirkninger \geq Grad 2 ses hos 1-3% af patienterne ved moderne strålebehandling til en dosis op til 81 Gy.
 - Ved moderne strålebehandling er risiko for \geq end grad 2 senskader i rektum med blødning eller proktitis beskedne (ca 6%). Grad 3 bivirkninger ses hos meget få (ca 1%). Hyppigste symptom er

blødning. Symptomerne svinder hos ca 90% efter median omkring 2 års varighed.

- Blære
 - Akutte blærebivirkninger ses hos ca 15% ved dosis op til 81 Gy.
 - Blæresenfølger er lidt hyppigere og begrænses i mindre grad af moderne stråleteknik, således at risikoen for \geq grad 2 bivirkninger er ca 15% ved dosis op til 81 Gy. 95% af symptomerne er polakisuri og urgency, mens inkontinens, som kræver ble og behandlingskrævende striktur er sjælden. Symptomerne svinder igen hos ca 80% efter median ca 7 måneders varighed.
- Sexuallfunktion
 - Chansen for at bevare erektil funktion til ligger størrelsesordenen 60% efter ekstern mens sandsynligheden var 36% og 25% efter henholdsvis nervebesparende og standard prostatektomi.

6.2 Randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi

6.2.1 RT alene

Patienter randomiseret til ikke at skulle have tillæg af endokrin terapi behandles med radioterapi alene som beskrevet i afsnit 6.1

6.2.2 Kortvarig endokrin terapi plus radioterapi

Endokrin terapi påbegyndes så snart som muligt efter randomisering og senest 2 måneder efter. Strålebehandling påbegyndes ca. to måneder efter start endokrin behandling. Behandling med LHRH analog skal vare 6 måneder. For at undgå tumor flare gives anti-androgen behandling (f.eks. cyproteron acetate 100mg/dgl, bicalutamid 100mg dgl) fra en uge før start på LHRH analog og 3 uger frem. Valget af LHRH analog varierer afhængig af lokal praksis (f.eks. goserelin eller leuprorelin), men i denne arm bør behandling med 3 måneders depotpræparater undgås. Hvor det er muligt benyttes en måneds præparater (eks. goserelin 3,6mg eller leuprorelin 3,75mg) for at fremskynde testosteron tilbagekomst efter behandlingen. Bicalutamid monoterapi 150mg dagligt eller degarelix i 6 måneder er et acceptabelt alternativ. For Canadiske patienter består den endokrine terapi af LHRH analog alene, fordi bicalutamide ikke er godkendt til klinisk brug i Canada.

6.2.2.1 Endokrin terapi

De deltagende centre vil udelukkende anvende rutinemæssigt anvendte præparater (enten LHRH agonister eller bicalutamid monoterapi), som opbevares og dispenseres som sædvanligt. For Canadiske patienter består den endokrine terapi af LHRH analog alene, fordi bicalutamide ikke er godkendt til klinisk brug i Canada.

6.2.3 Langvarig endokrin terapi plus radioterapi

Endokrin terapi påbegyndes så snart som muligt efter randomisering og senest 2 måneder efter. Strålebehandling påbegyndes ca. to måneder efter start endokrin behandling. Behandling med LHRH analog skal vare 24 måneder. For at undgå tumor flare gives anti-androgen behandling (f.eks. cyproteron acetate 100mg/dgl, bicalutamid 100mg dgl) fra en uge før start på LHRH analog og 3 uger frem. Valget af LHRH analog varierer afhængig af lokal praksis (f.eks. goserelin eller leuprorelin), men i denne arm anbefales behandling med 3 måneders depotpræparater (eks. goserelin 10,8mg eller leuprorelin 11,25 mg) for at lette dispensering Bicalutamid monoterapi 150mg dagligt eller degarelix i 24 måneder er et acceptabelt alternativ. I dette tilfælde bør profylaktisk bilateral højvoltage mammabestråling (8 – 10 Gy x 1) overvejes. For Canadiske patienter består den endokrine terapi af LHRH analog alene, fordi bicalutamide ikke er godkendt til klinisk brug i Canada.

6.2.3.1 Endokrin terapi

De deltagende centre vil udelukkende anvende rutinemæssigt anvendte præparater (enten LHRH agonists eller bicalutamide monoterapi) som opbevares og dispenseres som sædvanligt. For Canadiske patienter består den endokrine terapi af LHRH analog alene, fordi bicalutamide ikke er godkendt til klinisk brug i Canada.

6.2.3.2 Bivirkninger og risici ved Endokrin terapi

Den endokrine terapi udføres helt på samme måde som udenfor forsøg og der er derfor ikke ekstra risici eller bivirkninger ved at deltage i forsøget i forhold til standard terapi.

De principelle bivirkninger ved endokrine terapi for prostatakræft er:

- Medicinsk kastration med LHRH analog
 - Umiddelbare

- Libido og potens ophør hos næsten alle
- Hedeture: 50-60%
- Gynækomasti
- Sene
 - Mindsket muskelmasse
 - Osteoporose med øget frakturrisiko
 - Vægtøgning, ændret fedtfordeling
 - Let anæmi med ca. 10%
- Anti-androgen
 - Umiddelbare
 - Gynækomasti og ømhed af mammae hos størstedelen af patienter, der behandles mere end 6 mdr. Profylaktisk strålebehandling kan reducere gynækomastien og bryst smerter med ca. 50%
 - Seksualfunktionen kan i de fleste tilfælde bevares: Nedsat libido (4%) impotens (17%)
 - Kvalme (6%), obstipation (7%)
 - Depression (5,5%)

Ophør af forsøgsbehandling

En patient kan stoppe behandlingen, han er allokeret til af følgende grunde:

- Progression under behandling
- Uacceptabel toksicitet
- Opståen af anden sygdom, som forhindrer videre behandling
- Tilbagetrækning af samtykke for behandlingen
- Enhver ændring i patientens tilstand, som efter behandlende læges skøn bør føre til ophør af behandlingen.

Årsagen skal i så tilfælde indrappoterer på behandlings og follow-up skemaer. **Med mindre patienten tilkendegiver andet antages det, at samtykke er givet til at fortsætte indsamlingen af forsøgs data**

6.4 Medicinregnskab og ubrugt medicin

Da alle medicamina er godkendte præparater i de lande, hvor forsøget udføres er medicinregnskab ikke nødvendigt. Medicin udleveres og dispenseres efter almindelig praksis.

6.5 Mål for compliance og efterlevelse af protokollen

Der foretages ikke kontrol af compliance, da forsøgets formål ikke er at sammenligne virkningen af bestemte lægemidler. Da forsøgets formål er at sammenligne bestemte strategier mht. endokrin behandling registreres behandling og ordinationer som vanligt i patientens journal. Behandlingsvalg og ophør af behandling eller behandlingspause rapporteres på case report forms.

6.6 Anden behandling under forsøget

6.6.1 Tilladt og ikke tilladt medicin i forsøget

Ingen anden behandling for prostata cancer tillades før sygdomsprogression (f.eks bilateral orkiektomi, østrogener eller cytotoxica). 5-alpha reductase hæmmere, soya, selenium and E vitamin er acceptable ikke forsøgsbehandlinger under forsøget.

6.6.2 Data vedrørende anden samtidig behandling

Samtidig behandling som kan være relevant i forhold til alvorlige bivirkninger skal rapporteres på blanketter til indberetning af alvorlige bivirkninger (Serious Adverse Event forms (SAE-forms)).

6.7 Deltagelse i andre kliniske forsøg

Ideelt set skal patienterne ikke deltage i andre kliniske forsøg vedrørende prostata cancer når de indgår i RADICALS. Der er dog andre planlagte studier, som

overlapper med og passer med RADICALS, som patienterne kan indgå i, hvis deltagelse ikke interfererer med RADICALS.

Tilsvarende skal patienter, der er indgået I RADICALS ikke indgå i andre kliniske forsøg, som kan interferere med RADICALS, før behandlingssvigt er rapporteret (se Afsnit 9.2.2). Efter dette tidspunkt kan patienten inkluderes i andre kliniske forsøg. Det primære endepunkt i RADICALS er sygdomsspecifik overlevelse. Derfor skal patienten fortsætte follow-up i henhold til RADICALS uanset deltagelse i et andet studie. Data vedrørende eventuelle studier, som patienter måtte deltage i, rapporteres til relevante investigator eller den kliniske forsøgsgruppe den behandlende læge er tilsluttet. Der bør rapporteres navn og regi af studiet og angives hvem, der er sponsor/investigator. Desuden angives randomiseringsarme, studiets endepunkter og der fremsendes en erklæring om RADICALS follow-up ikke vil blive hæmmet af, at patienten indgår i et andet klinisk forsøg.

7 EVALUERING OG FOLLOW-UP

7.1 Tidsfrister for indsendelse af indberetninger (case report forms CRF's).

Tabel 5 viser tidsfristerne for de krævede CRF's, som skal udfærdiges af deltagende centre eller af inkluderede patienter.

Tabel 5: oversigt over tidsfrister for indsendelse af CRFs

Indrapportering (case report forms)	Tidsfrist fra randomisering
Basis information (CRF 1a)	Før randomisering
Patient anamnese formular (CRF 1b)	Før eller efter randomisering
Comorbiditets formular (CRF 2)	Før randomisering
Randomiserings formular (CRF 3 = begge randomiseringer) (CRF 4 = randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi)	I forbindelse med randomisering
Radioterapi formular (CRF 5)	Ved afslutning af radioterapi
Follow-up formularer* (CRF 6)	Månederne: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 og derefter årligt til år 15
Patient Reported forms	
Sygdoms event formular (CRF 7)	Når det er påkrævet
Alvorlig hændelses formular (CRF 8)	Når det er påkrævet
Døds indberetnings formular (CRF 9)	Når det er påkrævet

*: regnet fra den seneste randomisering

7.2 Procedure til at evaluere behandlingsvirkning

7.2.1 PSA måling

PSA testes ved hvert follow-up besøg og hyppigere hvis det skønnes klinisk indiceret. Assayet skal have en følsomhed på 0,1ng/ml eller lavere.

7.2.2 Mål for virkning

Det primære endemål for virkning af behandlingen er sygdoms specifik overlevelse. Denne defineres som tiden fra randomisering til død af prostatacancer. Med hensyn til at fastslå dødsårsagen vil særlig opmærksomhed blive påkaldt i tilfælde, hvor mænd rapporteres døde af prostatacancer uden tidligere rapport om progression eller relaps og mænd som rapporteres døde af ikke-prostatacancer relateret årsag efter at have udviklet hormon refraktær sygdom. Der vil være review af årsager til død uafhængig af forsøgsarm.

7.3 Mål for sikkerhed af behandlingen

Der udføres ingen tests ud over hvad der udføres i standard praksis. Patienterne ses til follow-up besøg hver 4 måned i 2 år, hver 6. måned 3-5 år og årligt derefter. Sekundær kræft, toksicitet og alvorlige hændelser indrapporteres på relevante formularer (CRF's), som vil blive monitoreret af den uafhængige data monitorering komité (IDMC).

7.4 Andre mål

7.4.1 Patient rapporterede endepunkter

Livskvalitet bliver bedømt ved hjælp af selv-administrerede spørgeskemaer i en subgruppe af patienter, som indgår i randomisering vedrørende timing af radioterapi.

Disse spørgeskemaer har omkring 50 spørgsmål og vil blive indsamlet før randomisering og efter 1, 5 og 10 år. Mere information findes i Afsnit 13.1. Danske centre deltager ikke i denne del af undersøgelsen.

7.4.2 Sundhedsøkonomi

Data til sundhedsøkonomisk del-undersøgelse indsamles på både CRF's og på patient administrerede spørgeskemaer (EQ-5D). EQ-5D spørgeskemaet udfyldes sammen med patienten sammen med relevante formularer for events før behandling og 1, 5 og 10 år efter randomisering. Mere information findes i Afsnit 13.2. Danske centre deltager ikke i denne del af undersøgelsen.

7.5 Mistet follow-up

Det bestræbes at alle randomiserede patienter følges i henhold til protokollen. Patienterne skal, hvis det er muligt forblive i follow-up og behandling hos en urolog eller onkolog så længe han deltager i forsøget. Hvis patienten overføres til videre behandling/ opfølgning i primær sektor er det den læge som inkludere patienten i forsøget, som er ansvarlig for at data indberetnings formularer vil blive udfyldt. Patienter kan overføres til et andet center (se Afsnit 8.2).

Hvor det er muligt, skal patientens samtykke indhentes for at kunne udtrække information om overlevelse fra nationale registre. (f.eks. NHSCR i England/Wales og GRO i Skotland). Hvis den behandlende læge flytter, organiseres det at patienten fortsat følges på centret i henhold til protokollen.

7.6 Lukning af forsøget

På grund af nuværende regler vedrørende kliniske forsøg vil forsøget være at betragte som lukket 10 år efter inklusionen af patienter er fuldført og overlevelsesdata er publiceret. Dog vil videre follow-up af alle inkluderede patienter fortsætte indtil alle randomiserede patienter er døde. Dette vil initialt blive via de behandlende centre, men vil på lang sigt kunne involvere nationale registre.

8 OPHØR AF FORSØGSBEHANDLINGEN

Når patienterne giver samtykke til deltagelse i forsøget, giver de også samtykke til follow-up og indsamling af data. Hvis en patient ønsker at stoppe forsøgsbehandlingen, bør den behandlende læge forklare patienten vigtigheden af at forblive i kontrolforløb, som angivet i protokollen.

8.1 Komplet tilbagetrækning fra forsøget

I de meget sjældne tilfælde, hvor patienten tydeligt beslutter sig for at tilbagetrække sit samtykke til enhver indhentning af information, må denne beslutning respekteres og det indrapporteres skriftligt til MRC Clinical Trials Unit. Al information vedrørende tilbagetrækning af samtykke skal noteres i patientens journal og ingen videre formularer(CRF's) skal udføres for denne patient. Patienter kan ændre deres beslutning om at trække sig ud af forsøget når som helst og afgive fornyet skriftligt samtykke til deltagelse i forsøget. Follow-up data kan kun indsamles fra det tidspunkt, hvor fornyet samtykke er givet.

8.2 Patient overførsel

For patienter, som flytter fra området, forsøges det at organisere follow-up på et andet deltagende center og at få dette center til at overtage ansvaret for patienten. Detaljer om deltagende centre kan rekvireres fra MRC Clinical Trials U. En kopi af patientens RADICALS formularer (CRF's) skal sendes til patientens nye center.

9 STATISTISKE OVERVEJELSER

De statistiske overvejelser og metoder er nøje beskrevet i appendiks B VI. Randomisering sker centralt hos the MRC Clinical Trials Unit ved hjælp af en computeriseret algoritme, hvor der stratificeres for klinisk betydende faktorer. Alle events måles fra randomisering. Det primære endepunkt er sygdomsspecifik overlevelse. De sekundære endepunkter er: frihed fra behandlingssvigt (PSA for patienter på endokrin behandling), klinisk progressions-fri overlevelse, klinisk progression af prostatakræft eller påbegyndelse af ikke forsøgs endokrin terapi, død af prostatakræft eller død af anden årsag.

Det påkrævede deltagerantal er estimeret, som det fremgår i appendiks B VI og vil udgøre 2600 patienter i randomisering vedrørende radioterapi timing og 2035 patienter i randomiseringen vedrørende tillæg af endokrin terapi. Det forventes at der i Danmark kan rekrutteres ca. 100 patienter, til hver af studiets to dele. Formaliseret interim analyser udføres regelmæssigt (mindst årligt) af studiets uafhængige data monitoreringsenhed (IDMC, se Afsnit 15.3).

Planen for statistiske analyser præsenteres i separat afsnit (se appendiks B VI). Kort beskrevet vil hovedanalyserne blive udført separat for patienter, som deltager i randomisering vedrørende timing af radioterapi og separat for randomisering vedrørende tillæg af endokrin terapi. Sammenligning sker ved brug af standard tid til event metode af Kaplan-Meier med formel sammenligning ved brug af log-rank tests og grafisk fremstilling af overlevelseskurver. Analyser i randomiseringen vedrørende tillæg af endokrin terapi vil blive stratificeret for timingen af postoperativ radioterapi (tidlig vs. tidlig "salvage"). Kortvarig endokrin terapi sammenlignes med ingen endokrin terapi og langvarig endokrin terapi sammenlignes med ingen endokrin terapi i separate analyser. Herudover sammenlignes kortvarig og langvarig endokrin terapi, hvis begge er bedre end ingen endokrin terapi.

10 KVALITETSSIKRING OG KONTROLPROCEDURER

Kvalitetssikring og kontrol er nøje beskrevet i appendiks B III.

Radicals vil blive gennemført i henhold til beskrevet standard operationel procedure (SOP), GCP og godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen og de relevante Videnskabetiske Komitéer.

Der er nedsat en radioterapi kvalitets sikrings gruppe, som vil monitorere, hvordan protokollen efterleves og som vil give information og vejledning vedrørende protokollen og give feedback vedrørende akkreditering. Alle deltagende centre skal akkrediteres af MRC (se appendiks B I). Danske centre vil blive monitoreret af MRC Clinical Trial Unit efter en i forvejen bestemt monitoreringsplan (se appendiks BXIII). Indberetninger fra danske centre monitoreres af MRC Clinical Trial Unit.

11 REGISTRERING OG RAPPORTERING AF BEHANDLINGSSIKKERHED

Definitioner for hvad der skal indrapporteres og hvornår er nøje beskrevet i appendiks B V. Proceduren for indrapportering er ligeledes nøje beskrevet i samme appendiks. Der benyttes i Danmark samme definitioner, som det fremgår i appendiks B V.

Alle Serious Adverse Events (SAE), Serious Adverse Reactions (SAR) og Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) skal indberettes som det fremgår i appendiks B V til MRC, Clinical Trial Unit på Fax: 020 7670 4818 indenfor en arbejdsdag.

MRC er sponsor og vil jævnfør appendiks B V, 1.13 sørge for omgående indberetning af SUSARS vedrørende danske patienter samme dag til lægemiddelstyrrelsen. Lægemiddelstyrrelsen orienteres også i tilfælde af SUSAR's vedrørende ikke danske patienter. Indberetning vedrørende danske patienter foregår som elektronisk indberetning.

For danske centre udfærdiges årlig rapport over alvorlige bivirkninger og komplikationer mulige bivirkninger (Serious Adverse Event (SAE), Serious Adverse Reaction (SAR) og Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)) til Lægemiddelstyrrelsen og til relevante Videnskabetiske Komitéer.

12 ETISKE OVERVEJELSER

12.1 Almene betragtninger

Deltagelse i et randomiseret forsøg betyder at patient og behandlende læge ikke selv kan vælge den eksakte behandling, men vælger at deltage i randomisering vedrørende den præcise behandling.

Patienten vil kunne få forskellige behandlinger og der vil også kunne være forskelle i toksicitet i forsøgets forskellige behandlingsarme. Dette forklares patienten nøje før han indgår i forsøget. Dette kliniske forsøg vil opfylde kravene i Helsinki Deklarationen.

12.2 Betragtninger om RADICALS

Kliniske forsøg har vist at strålebehandling øger overlevelse efter og mindsker risikoen for tilbagefald hos højrisikopatienter efter radikal prostatektomi. Det er dog også klart at strålebehandling af højrisikopatienter vil betyde behandling af mange patienter, der ikke behøver det. Det er også helt uafklaret om strålebehandlingen skal ledsages af endokrin terapi, ligesom ved primær strålebehandling af prostata cancer. Alle forsøgets behandlinger og opfølgings procedurer er således rutinebehandling i Europa, selvom den optimale behandlingsstrategi er ikke afklaret. Aktuelt bliver patienterne tilbudt behandlinger, som de forskellige behandlingsarme i RADICALS ud fra et usikkert grundlag og det kan være noget tilfældigt, præcist hvilken behandling patienten får. Det er således ud fra en etisk betragtning påkrævet at samle viden om den optimale behandling, for i fremtiden at kunne tilbyde den optimale behandling postoperativt ved højrisiko prostata cancer.

12.3 Fordele for kommende patienter som følge af RADICALS

RADICALS vil således bidrage til at afklare, præcist hvilken behandlings strategi, der er den optimale efter radikal prostatektomi for prostata cancer. Det kan betyde at patienter grupper af patienter kan spares for unødigt behandling og dermed for unødige bivirkninger til behandlingen. Omvendt vil resultaterne af forsøget også kunne betyde at behandlingerne med tilhørende risiko for bivirkninger kan rekommanderes på et sikkert grundlag.

12.4 Fordele for patienten som deltager i RADICALS

Patienten vil deltage i et program, som sikrer de bedst kendte behandlingsstrategier i denne situation vil blive drøftet og anvendt.

12.5 Hvilke risici og ulemper er der ved at deltage i forsøget

Dette kliniske forsøg er designet til at passe med de klinisk praksis i UK og Danmark, hvilket betyder:

- Der kræves ikke ekstra besøg på hospitalet
- Der er ikke øget risiko ved at deltage i forsøget i forhold til at modtage behandlingen som standardbehandling

12.6 Inklusion i forsøget

Der indhentes skriftligt samtykke til deltagelse i forsøget efter grundig information om behandlingsmuligheder, inklusiv standardbehandling. I Danmark er standardbehandlingen hos højrisikopatienter efter operation observation med strålebehandling ved sandsynligt lokaliseret recidiv.

Patientens ret til ikke at deltage i forsøget, uden at give en grund derfor, vil altid blive respekteret.

12.7 Ophør med deltagelse i forsøget

Den behandlende læge vil altid kunne ændre behandlingen til en anden behandling end den i forsøget beskrevne hvis det findes i patientens interesse.

- Lægen forpligter sig dog til at indrapportere grunden dertil, og patienten vil forblive i studiet mht. til follow-up og data-analyse i henhold til regimet for den behandling han er allokeret til.
- På tilsvarende måde har patienten altid ret til at trække sig ud af det kliniske forsøg når som helst uden at skulle forklare grunden dertil og uden at det har indflydelse på patientens behandling i øvrigt.

12.8 Anonymitet

Investigator sikrer at patienternes anonymitet opretholdes og at patienternes identitet beskyttes fra ikke autoriserede personer. Indrapporteringsformularer vil ikke indeholde patienternes navne, men en identifikationskode for hver patient. Investigator opbevarer en patient inklusionslog, indeholdende kode, navn, adresse og telefonnummer for hver deltagende patient.

Forsøgets sponsor er British MRC og forsøget er udfærdiget efter MRC's gældende etiske politik. Videre information vedrørende British MRC politik vedrørende etiske overvejelser ved kliniske forsøg inklusiv aspekter om informeret samtykke er tilgængelig fra MRC's Hovedkvarters hjemmeside (<http://www.mrc.ac.uk>).

13 TILLÆGSSTUDIER

Danske centre deltager ikke i de allerede planlagte tillægsstudier, idet deltagelse ville kræve validering af metoderne tilpasset danske forhold.

Britiske centre vil deltage i følgende tillægsstudier

13.1 Livskvalitetsstudie

Der er begrænsede patient rapporterede data vedrørende symptomer og sygelighed forbundet med behandling efter radikal prostatektomi. Intet enkelt spørgeskema kan adækvat indsamle data på alle relevante områder. Derfor vil alle patienter blive bedt om at udfylde flere spørgeskemaer.

Patient rapporterede data vil blive indsamlet fra patienter som randomiseres i forsøgsdelen vedrørende radioterapi timing i UK, mindst via selvadministrerede spørgeskemaer. Spørgeskemaerne vil undersøge generel livskvalitet og sundhedsøkonomiske aspekter (SF-12, EQ-5D), urinvejsfunktion (ICSmaleSF), tarmfunktion (Vaizey) and sexual funktion (SHIM: IIEF-5).

Hovedformålet af disse undersøgelser er at fastslå virkningen af strålebehandling på den generelle livskvalitet, sexual funktionen, urinvejsfunktionen og tarmfunktionen. Varigheden af endokrin terapi på den generelle livskvalitet, livskvaliteten mht. sexual funktionen vil blive bestemt før randomisering og efter 1, 5 and 10 år. En særskilt livskvalitetsprotokol beskriver studiet i detaljer (se appendiks A VI).

13.2 Sundhedsøkonomi

Det forventes at de kliniske resultater og livskvalitetsstudierne vil være afgørende for fortolkningen af dette kliniske forsøgs resultater. Der vil dog også blive indsamlet data som vil muliggøre en sundhedsøkonomisk analyse. Der vil i UK blive indsamlet data på ressourceforbrug (behandling, indlæggelse og ambulatoriebesøg), og patienterne vil regelmæssigt udfylde EQ-5D spørgeskema, som vil generere mål for livskvalitetsjusterede leveår. På grund af den forventede gode prognose hos de inkluderede patienter kan resultater fra dette understudie først forventes om ca 10 år. En separat protokol vil blive udfærdiget for dette sub-studie. Danske centre deltager ikke i dette substudie.

13.3 Translationel forskning

Der foretages ikke opbevaring af biologisk materiale direkte som led i forsøget, men der foretages rutinemæssigt opbevaring af biomateriale i forbindelse med operationen i biobank og det giver mulighed for senere translationelle studier.

Translationelle studier vil blive planlagt så snart som muligt afhængig af muligheden for finansiel støtte. Eventuelle protokoller vil blive anmeldt på passende vis og vil afspejle enhver ændring vedrørende translationelle studier. Der foretages således ikke opbevaring af biologisk materiale, som direkte led i forsøget.

14 GODKENDELSER

14.1 Etisk godkendelse

I UK har dette kliniske forsøg modtaget positiv vurdering fra den overordnede videnskabsetiske komité. Lokal godkendelse er påkrævet for hvert center. I Danmark søges godkendelse fra Den Videnskabsetiske Komité for Region Hovedstaden med angivelse af hvilke danske Centre, der deltager i protokollen. Se vejledning i lokale appendiks B VIII.

14.2 Regulatoriske forhold

I dette forsøg benyttes endokrin behandling som intervention og i UK er der opnået godkendelse fra the Medicines Healthcare Products Regulatory Agency. I Danmark vil Lægemiddelstyrelsens godkendelse derfor blive søgt. Desuden anmeldes databehandlingen til Datatilsynet. Se vejledning i appendiks B VIII.

14.3 Sikkerhedsaspekter

Hver deltagende gruppe/center garanterer passende forhold mht. at dække den lokale investigators troværdighed (liability), inklusiv forsikring hvis nødvendigt, i henhold til nationale retningslinier. Se vejledning i lokale appendiks B VIII.

15 FORSØGETS STRUKTUR

15.1 Forsøgs styregruppe (Trial Management Group (TMG))

En forsøgs arbejdsgruppe bestående af hoved investigator, andre ledende investigatorer (kliniske og ikke kliniske) og deltagere fra data-håndteringscentre er nedsat. Denne gruppe er ansvarlig for de løbende opgaver og håndtering af dag til dag opgaver. Gruppen mødes mindst 3 x årligt ved telefon konference.

15.2 Styrekomité (Trial Steering Committee (TSC))

Styrekomitéen har medlemmer fra forsøgets styregruppe foruden uafhængige medlemmer. Formanden er uafhængigt medlem. Styrekomitéen rådgiver vedrørende forsøget og overvåger at forsøget forløber, som det skal. Styrekomitéen vurderer også om forsøget skal stoppe eller fortsætte.

15.3 Uafhængig data monitorerings komité (IDMC)

En uafhængig data monitorerings komité er nedsat (IDCM). IDMC vil være den eneste gruppe som vil se de konfidentielle akkumulerede data fra forsøget. MRC CTU statistikere vil forsyne IDCM med information. DMC mødes indenfor 6 måneder efter forsøgets start med en hyppighed, som dikteres af IDCM. IDMC vil gennemgå data i henhold til den forudbestemte analyseplan (se afsnit 9.5) og vil rådgive forsøgets styregruppe (TSC). IDMC kan rekommandere tidlig lukning eller offentliggørelse af forsøget eller rekommandere at en af forsøgets behandlingsarme skal lukkes.

Videre detaljer om funktionen af IDMC, og om procedurer for interim analyser og monitorering gives i IDMC charteret.

15.4 Endepunkt/effekt mål overvågnings komité (ERC)

Komitéen for overvågning af endepunkt/effekt mål (ERC) er en lille gruppe med mindst en person blindet i forhold til allokerede behandlinger. Gruppen vil analysere det primære endepunkt/effekt mål. Kriterier og principper for disse analyser er en del af den forudbestemte analyseplan (se afsnit 9.5).

15.5 Livkvalitets subgruppe

Livkvalitet-subgruppen foretager rådgivning vedrørende livskvalitetsundersøgelserne, inklusive udvælgelse af redskaber til undersøgelsen og vejledning i administrering af spørgeskemaerne.

15.6 Radioterapi kvalitetssikrings subgruppe

Radioterapi kvalitetssikrings subgruppen udvikler plan for Radioterapi kvalitetssikring (QA) og vejleder i at foretage strålebehandlingen i dette forsøg.

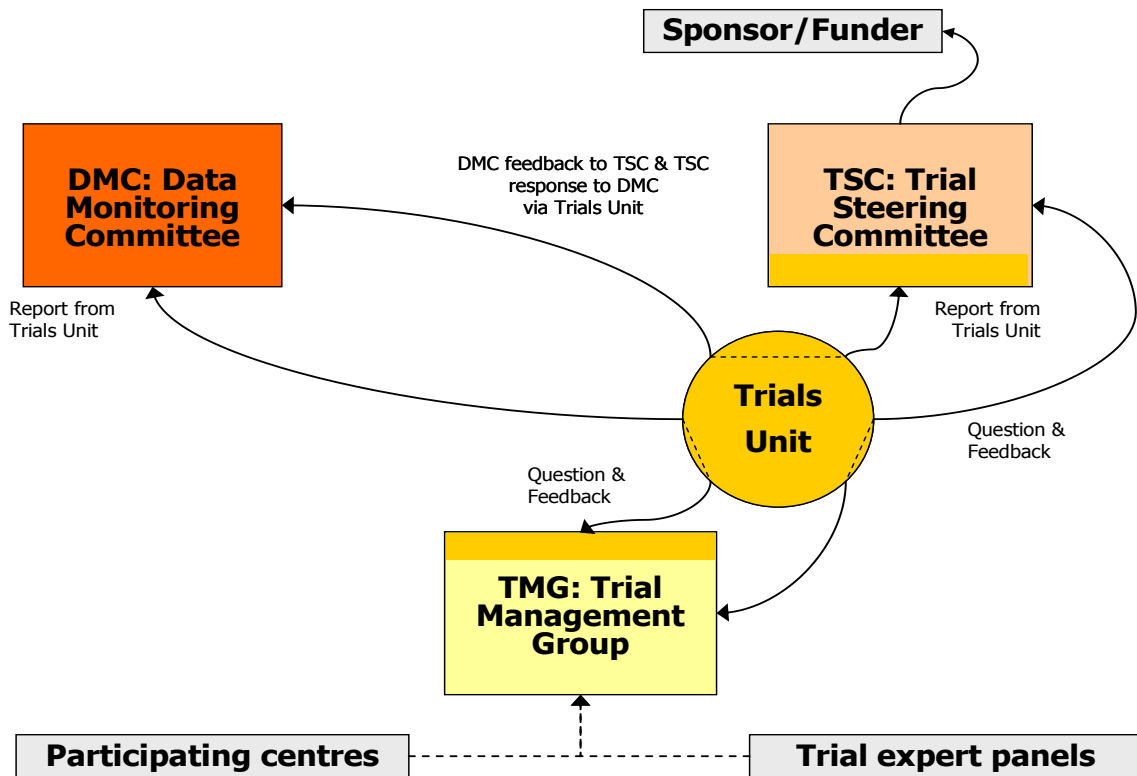
15.7 Patologi kvalitetssikrings subgruppe

Patologi kvalitetssikrings subgruppe udvikler en plan for patologi kvalitetssikring (QA) og vejleder i at foretage patologisk undersøgelse indenfor dette forsøg.

15.8 Translationel forsknings gruppe

Formålet med "Translationel forsknings gruppe" er at udvikle og indføre passende høj kvalitets translationelle studier.

Figur 4. Diagram over forsøgets styregrupper



16 POLITIK VEDRØRENDE PUBLIKATION

Resultaterne fra de deltagende centre og grupper vil blive analyseret samlet og publiceret så hurtigt som muligt. De enkelte grupper eller deltagende læger må ikke publicere data for deres egne patienter, som vedrører spørgsmålene, som søges besvaret i forsøget før forsøgets styregruppe har publiceret deres rapport. Forsøgets styregruppe vil danne basis for skrivekomitéen og rådgive vedrørende arten af alle publikationer.

17 FORKORTELSER

CF	Consent form
CI	Chief Investigator
CI	Confidence Interval
CRF	Case Report Form
CT	Computerised Tomography
CTA	Clinical Trials Authorisation
CTAAC	Clinical Trials Awards and Advisory Committee
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTG	Clinical Trials Group
CTU	Clinical Trials Unit
CTV	Clinical Target Volume
DCF	Data Clarification Form
DMC	Data Monitoring Committee
ERC	Endpoint Review Committee
EUDRACT	European Union Drug Regulatory Agency Clinical Trial
GCP	Good Clinical Practice
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Conference of Harmonisation
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IRB	Institutional Review Board
ISRCTN	International standard randomised controlled trial number
LREC	Local Research Ethics Committee
MHRA	Medicines and Healthcare Regulatory Authority
MRC	Medical Research Council
NCIC CTG	National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group
NCRI	National Cancer Research Institute
NCRN	National Cancer Research Network
NHS	National Health Service
NHSCR	National Health Service Central Register
ONS	Office for National Statistics
RADICALS	Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery
SAE	Serious adverse event
SAR	Serious adverse reaction
SOP	Standard operating procedures
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction
TMG	Trial Management Group
TSC	Trial Steering Committee
TROG	Trans-Tasman Radiation Oncology Group
UAR	Unexpected adverse reaction

18 REFERENCER

1. Annual incidence of prostate cancer.
www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/incidence?version=1. 2001.
2. Jane Melia, Sue Moss, Louise Johns. Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU International* 2005;94(1):51-6.
3. Atlas website. www.ices.on.ca. 2005.
4. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291(11):1325-32.
5. Anscher MS. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: the earlier the better. *JAMA* 2004;291(11):1380-2.
6. Weigel, T, Bottke, D, Willich, N, and et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus "wait and see" (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
7. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):524-5.
8. Morris SL, Parker C, Huddart R, Horwich A , Dearnaley D. Current opinion on adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2004;16(4):277-82.
9. Lee LW, Clarke NW, Ramani VA, Cowan RA, Wylie JP, Logue JP. Adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy: current practice in the UK. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 2005;8(3):229-34.
10. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
11. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB , Sause W, Rubin P et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;50(5):1243-52.
12. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M , Mesic JB, Hanks GE et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;49(4):937-46.
13. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw A, DellaCroce A, Kantoff P. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004;292(7):821-7.

14. Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, Bagshaw MA, Hancock SL. Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;41(4):735-40.
15. King CR, Presti JC, Jr., Gill H, Brooks J, Hancock SL. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004;59(2):341-7.
16. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin.Oncol.* 2003;21(3):483-9.
17. RTOG Website. <http://www.rtog.org/members/protocols/96-01/96-01.pdf>. 2006.
18. Pilepich MV. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1285-90.
19. See W, Iversen P, Wirth M, McLeod D, Garside L, Morris T. Immediate treatment with bicalutamide 150mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. *Eur.Urol.* 2003;44(5):512-7.
20. Tyrrell CJ, 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiotherapy and Oncology* 2005;76(1):4-10.
21. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-8.
22. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):472-9.
23. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin.Oncol.* 2003;21(21):3972-8.
24. Denham JW, Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50.
25. Yokomizo A, Kawamoto H, Nihei K, Ishizuka N, Kakehi Y, Tobisu K et al. Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/- endocrine therapy versus endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 2005;35(1):34-6.

26. Schwarz R, Rexer H. Radiotherapy versus radiotherapy plus hormone therapy in the case of isolated PSA increase after radical prostatectomy. A prospective multicenter Phase III study of the AUO (AP 26/99) and the ARO (00/01). *Urologe A*. 2004;43(2):194-6.
27. Adjuvant Radiotherapy for pathological T3 prostate cancer: Results of a randomised, perspective clinical trial with metastasis-free survival endpoint. [2005].
28. Barthel FM, Royston P, Babiker A. A menu-driven facility for complex sample size calculation in randomized controlled trials with a survival or a binary outcome. *The stata journal* 2005;5(1):123-9.