

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2018-001795-38

Dansk protokolresume ALLTogether1

1. Titel: A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL)

Dansk title: ALLTogether1 behandlingsprotokol for børn og unge voksne (1-45 år) med nydiagnosticeret akut lymfoblastisk leukæmi (ALL, blodkræft)

Forkortelse/Akronym: ALLTogether1

2. Forsøgsansvarlig, sponsor og forsøgssted:

Forsøgets nationale koordinator i Danmark: Overlæge Bodil Als-Nielsen, afsnit 5054, BørneUngeKlinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, Danmark. Telefon 35 45 1898. E-mail: bals0004@regionh.dk.

Rigshospitalet er den danske sponsor for forsøget, CVR-nummer er 29190623.

Forsøgssteder i Danmark og forsøgsansvarlige læger:

- Overlæge Bodil Als-Nielsen, Børneonkologisk afsnit 5054, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, bals0004@regionh.dk, telefon 35 45 50 54
- Overlæge Birgitte Klug Albertsen, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital i Skejby
- Overlæge Peder Wehner, Børneonkologisk Afdeling, Odense Universitets Hospital, Odense
- Overlæge Ruta Tuckuviene, Børneafdelingen, Ålborg Universitetshospital
- Overlæge Ph.D. Ingolf Mølle, blodsygdomme - hæmatologi, Aarhus
- Overlæge Ph.D. Ulrik Malthe Overgaard, Klinik for blodsygdomme, Rigshospitalet
-

Forsøgsansvarlig: The ALLTogether Consortium, Dr. Mats Marshall Heyman, Childhood Cancer Research Unit, Dept of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet & Dept of Paediatric Oncology, Karolinska University Hospital, Plan 8 Tomtebodavägen 18A 17177 Stockholm, Sweden

Mats.Heyman@ki.se

Sponsor for det samlede forsøg: Karolinska University Hospital, Solna, 17176 Stockholm, Sweden.

Dansk protokolresume ALLTogether1

3. Formål med forsøget

I Danmark er akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) den hyppigste kræftform hos børn i alderen 0-17.9 år hvor ca 40 børn årligt diagnosticeres. Hos voksne er sygdommen noget sjældnere med 30 tilfælde årligt, hvoraf ca. halvdelen diagnosticeres hos patienter i alderen 18-45 år. Over de seneste 10 år er overlevelsen steget til ca. 90% for børn og ca. 80% for voksne. Udover overlevelse er den største udfordring for disse patienter de behandlingsrelaterede tidlige og sene bivirkninger (senfølger), som rammer mindst 50% af patienterne. På den baggrund har 14 europæiske lande (Belgien, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Holland, Irland, Island, Litauen, Norge, Portugal, Storbritannien, Sverige og Tyskland) indgået et samarbejde for at udvikle bedre strategier for udredning og behandling af børn og unge voksne (1-45 år) med ALL. Behandlingen er udviklet i et samarbejde mellem eksperter i diagnostik, behandling og opfølgning af ALL i de 14 deltagende lande, og den hviler på erfaringer, der er opnået ved tidligere behandling af børn og unge voksne med ALL, herunder i de Europæiske lande. De lægefaglige eksperter, der har udviklet protokollen, vurderer derfor, at ALLTogether1 protokollen repræsenterer den bedst tilgængelige behandling for ALL hos børn og unge voksne, og den benyttes allerede som behandlingsstandard i Danmark. Behandling jvf standardarmen i ALLTogether1 protokollen blev godkendt af Videnskabsetisk komite november 2018 (H-18037148), som ligeledes har godkendt registrering af data og indsamling biologisk materiale og opbevaring i biobank på patienter, der samtykker til dette (H-18037148) samt godkendelse fra datatilsynet (VD-2019-207).

ALLTogether1 forsøget kan opdeles i 2 dele:

- Registrering af data, indsamling af prøvemateriale og deltagelse i ALLtogether1 – denne del er allerede godkendt af Videnskabsetisk komite (se ovenfor)
- Randomiserede og ikke randomiseret interventioner (behandlinger) – dvs ændring af standardbehandlingen med det formål at forbedre behandlingen.

Formålet er at forbedre overlevelse og livskvalitet for børn og unge voksne med ALL ved at ændre standardbehandlingen gennem randomiserede og ikke-randomiserede interventioner. Overordnet set drejer det sig om tre randomiserede forsøg, hvoraf to studier undersøger effekten af reduceret behandlingsintensitet ('de-eskalering') (se punkt 1. og 2 nedenfor) og et studie undersøger effekten af intensiveret behandling (punkt 3). Desuden vil der tilbydes ekstra behandling til nogle patienter med specielle karakteristika (se punkt 4 og 5).

Dansk protokolresume ALLTogether1

De primære formål ved ALLTogether1 forsøget er at undersøge, om vi kan

- 1) Mindske risikoen for TRM ('treatment related mortality' - behandlingsrelateret død) og svære bivirkninger for patienter med lav risiko for recidiv (tilbagefald), dvs i standard risikogruppen (SR) ved randomiseret de-eskalering af dosis af antracykliner (kemoterapeutika)
- 2) Mindske risikoen for TRM og svære bivirkninger for patienter med mellem-lav risiko for tilbagefald (IR-low) ved randomiseret de-eskalering af
 - a. Dosis af antracykliner
 - b. Dosis af vincristine/dexamethason
- 3) Mindske risiko for TRM og recidiv (tilbagefald) for patienter med mellem-høj risiko for tilbagefald (IR-high) ved randomiseret at
 - a. tillægge Inotuzumab (antistofbehandling) til behandlingen
 - b. tillægge 6-thioguanin til vedligeholdelsesbehandling som justeres efter 'TEAM-strategien'
- 4)
Mindske risiko for recidiv og bivirkninger for patienter med bestemte genforandringer i leukæmicellerne (ABL-class fusion) ved at tillægge tyrosinkinase hæmmer (TKI) til behandlingen (dette vil ske ikke-randomiseret)
- 5) Identificere patienter med højrisiko præ-B-ALL, der kan henvises til forsøg med såkaldte CAR-T celler (immunterapi hvor patientens egne T-celler (en af de hvide blodlegemer) ændres genetisk til at angribe leukæmiceller) for at forbedre chancen for helbredelse mens man undgår mange af de toksiske bivirkninger af knoglemarvstransplantation.
- 6) Mindske risiko for recidiv og bivirkninger for patienter med Down syndrom i mellem,- og højrisiko gruppen (IR og HR) ved at erstatte to kemoblokke (konsolidering 1 og 2) med blinatumumab (antistofbehandling).

Andre formål med forsøget er:

- at skabe et fælleseuropæisk samarbejde omkring en ALL-protokol for børn og unge voksne for at forbedre overlevelse og livskvalitet samt danne grundlag for transnational forskning i behandlingen og forståelse af sygdomsbiologien.
- At øge den statistiske styrke betydeligt ved internationalt samarbejde og deraf øget patientgrundlag
- At forbedre stratificeringen af patienter (placering af patienter i risikogrupper) ved at kombinere kliniske og genetiske data med forbedret måling af MRD (minimal restsygdom) hvor to metoder kombineres (flowcytometri og PCR-metode)

Dansk protokolresume ALLTogether1

- At inkludere både børn og unge voksne i samme behandlingsprotokol for bedre at forstå alderens effekt på risikostratificering, toksisitet og overlevelse.
- At vurdere livskvalitet rutinemæssigt i behandlingen af ALL
- At måle aktiviteten af et kemoterapeutikum (asparaginase) med TDM (terapeutisk dosismonitorering) for at finde patienter med lav aktivitet og dermed dårlig effekt af asparaginase, og som derfor skal skifte til et andet virksomt præparat.
- At undersøge om måling af Asp-TDM påvirker overlevelse, toksisitet og livskvalitet.

De patienter der ikke ønsker at deltage i enten registreringen eller de randomiserede forsøg vil få behandling jf. standardarmen i ALLTogether1 protokollen, som allerede benyttes som bedst rekommanderede behandling i Danmark for patienter i alderen 1-45 år.

4) Forsøgets metode, design og undersøgelsesprocedurer, herunder oplysning om evt. forskningsbiobank

ALLTogether1 er åbent for alle patienter i alderen 1-45 år med B-linje (fraset moden B-celle sygdom) eller T-linje ALL i Danmark. Forsøget foregår i 14 europæiske lande (Belgien, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Holland, Irland, Island, Litauen, Norge, Portugal, Storbritannien, Sverige og Tyskland) og ledes af Karolinska Institutet, Universitetshospital, Stockholm, Sverige, som er ansvarlig for koordinering af behandlingen og projektet i de 14 lande i samarbejde med de nationale koordinators. I Danmark er overlæge Bodil Als-Nielsen ansvarlig for koordinering af behandlingen og projektet. Målet er at inkludere knapt ca 7000 patienter med ALL over de næste 5 år med start fra januar 2020 og med opfølgning i 5 år efter inklusion af sidste patient.

Som led i projektet vil vi indsamle information om patientens sygdom (herunder i perioden før diagnosen blev stillet) og behandlingen af ALL, herunder understøttende behandling, effekten af behandlingen og forekomsten af bivirkninger. Disse data vil blive registreret i et fælles register for patienter fra alle de 14 lande der deltager i ALLTogether1 protokollen. Dette register styres fra Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige og data gemmes på en server i Amsterdam, Holland. Hver enkelt afdeling har adgang til alle deres egne patienter, og Bodil Als-Nielsen, der er dansk koordinator for ALLTogether1 protokollen har adgang til data fra alle danske patienter.

Sammendrag af behandlingen

Alle patienter med ALL vil blive behandlet med en kombination af cellegifte såkaldt kemoterapi.

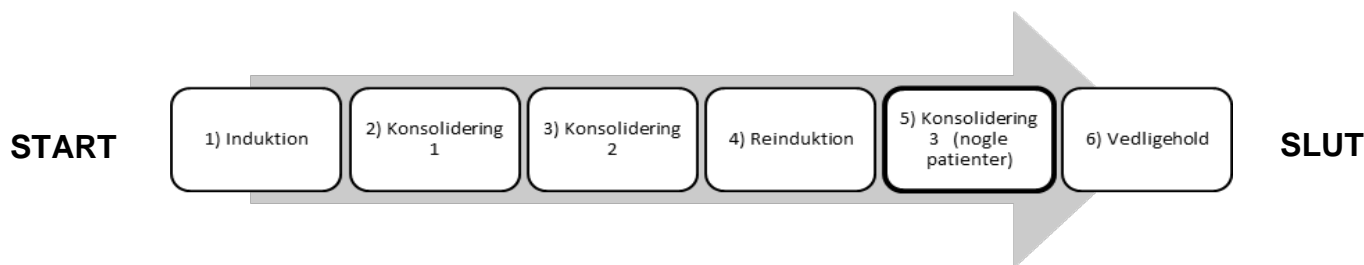
Inden behandlingsstart

Inden behandlingen påbegyndes, vil lægen foretage følgende rutinemæssige test:

Dansk protokolresume ALLTogether1

- Helbredsundersøgelse, herunder måling af vægt og højde
- Blodprøver
- Knoglemarvsundersøgelse (–biopsi), for at stille diagnosen + karakterisere leukæmitypen og forandringerne i leukæmicellerne.
- Lumbalpunktur – for at undersøge om der er involvering af ALL i væsken omkring hjernen – den såkaldt cerebrospinalvæske (CNS-involvering)
- Undersøgelse af hjertet med ekkokardiogram (for nogle patienter)

Behandling med kemoterapi gives i fem eller seks faser, der er vist i diagrammet nedenfor.



I hver behandlingsfase gives en kombination af flere kemoterapeutika. Nogle gives via munden som tabletter eller en opløsning (oralt), andre direkte i blodstrømmen som en injektion eller en infusion (intravenøs). Derudover gives noget kemoterapi direkte i rygmarsvæsken (cerebrospinalvæske). Dette sker ved lumbalpunktur under bedøvelse. Kemoterapibehandlingen gives for det meste som ambulant behandling og sjældnere under indlæggelse. Såvel de enkelte kombinationer af kemoterapi, som deres dosis og administrationsmåde, har alle været anvendt tidligere i Danmark eller i andre europæiske lande. Der anvendes udelukkende godkendte lægemidler i forsøget i standard doser og hvilke, der anvendes i de forskellige behandlingsfaser, er vist på oversigten nedenfor:

- **Induktionsbehandlingen**, de første 4 uger af behandlingen der skal tilvejebringe (inducere) remission (fjerne leukæmicellerne). Her benyttes dexamethason, vincristin, PEG-L-asparaginase samt for nogle patienter daunorubicin, samt intratekal behandling (dvs medicinindgift i væsken omkring hjernen den såkaldte cerebrospinalvæske) med MTX og for patienter med CNS-involvering desuden prednisolon og cytarabin.
- **Konsolideringsbehandlingerne** skal befæste (konsolidere) den opnåede remission. Her benyttes mercaptopurin, methotrexat (intravenøs og intratekalt), dexamethason,

Dansk protokolresume ALLTogether1

vincristin, cytarabin, cyclophosphamid, PEG-L-asparaginase, methotrexat (intratekalt).
Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekal.

- **Reinduktionsbehandlingen** minder på mange måder om startinduktionsbehandlingen. Skal reducere mængden af restsygdom. Her benyttes dexamethason, vincristin, doxorubicin, mercaptopurin og cytarabin (nogle patienter), methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekal.
- **Vedligeholdelsebehandlingen**, den længste og mest skånsomme fase af behandlingen. Det er overvejende tablet/mixtur behandling med cellegifte, intermitterende suppleret med intravenøs kemoterapi for patienter med mindst kemosensitiv leukæmi, indtil 2 år fra remissionsdatoen. Behandlingen i denne fase skal reducere risikoen for, at leukæmien kommer tilbage på et senere tidspunkt

Effekten af behandlingen kontrolleres ved knoglemarvsundersøgelse efter 2, 4 og for de flestes vedkommende 10 ugers behandling.

Efter de første 4 ugers behandling placeres man i en ud af fire behandlingsarme. Disse er kendt som Standard Risiko (SR), Lav Intermediær Risiko (IR-lav), Høj Intermediær Risiko (IR-høj), eller Høj Risiko (HR), hvor risiko betyder sandsynligheden for at leukæmien kan komme tilbage. Denne placering sker ud fra resultater på tests taget ved diagnosen, bl.a. typen af ALL, om der findes genetiske fejl i leukæmicellerne og om der er involvering af leukæmi i centralnervesystemet. Resultaterne af disse test bliver sammenholdt med behandlingseffekten, målt som mængden af målbar restsygdom i knoglemarven (MRD). Dette gøres for at fastlægge, hvor intensive de næste behandlingsfaser skal være.

Patienter i SR-gruppen har ikke målbar sygdom ved 4 ugers knoglemarvsundersøgelsen og fortsætter resten af behandlingen som SR. Patienter i IR-lav, IR-høj og HR får yderligere målt restsygdom i knoglemarven dag 71 og placeres herefter i den endelige behandlingsgruppe. Næsten alle børn vil efter fire ugers behandling være bragt i remission, dvs. en tilstand, hvor der ikke er symptomer på sygdommen, og hvor der ikke er mikroskopisk synlige leukæmiceller i knoglemarv eller andre steder i kroppen.

Selv om sygdommen tilsyneladende er væk, resterer der skjulte celler (minimal restsygdom = MRD), som skal udryddes ved fortsat cellegiftbehandling for at undgå tilbagefald (recidiv). Det er nødvendigt at give langvarig behandling, og den samlede behandlingsvarighed er ca. 2 år og 1 mdr.

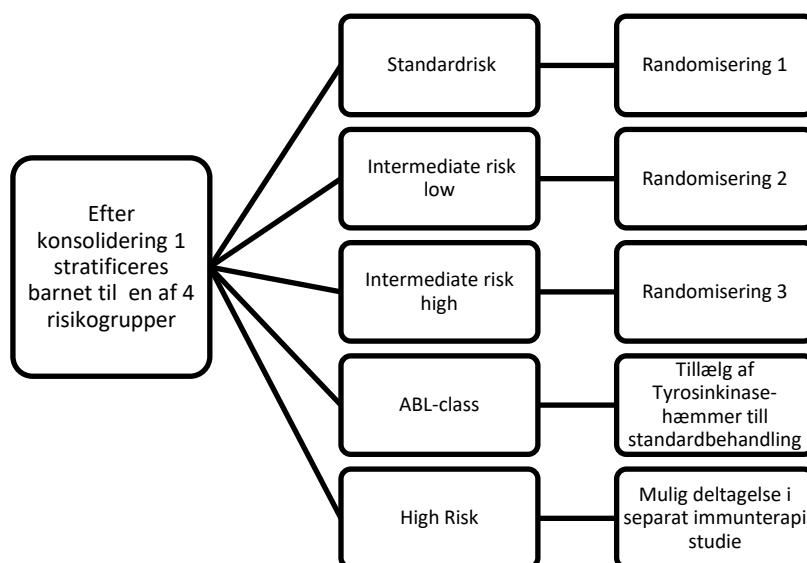
- **Standard risiko:** De børn og unge, som har leukæmi af typen præ-B ALL, ingen involvering af centralnervesystemet, ingen ugunstige genetiske forandringer i

Dansk protokolresume ALLTogether1

leukæmicellerne og som reagerer så godt på behandlingen, at den ikke længere kan måles efter 4 ugers behandling, får kemoterapi efter Standard Risiko (SR) protokollen. Behandlingsvarigheden er 2 år og 1 mdr. Denne gruppe udgør ca. 22% af alle børn med ALL.

- **Høj risiko:** De børn og unge, som har nogle ugunstige genetiske forandringer i leukæmicellerne og dårlig effekt af startbehandlingen, skal behandles efter Høj Risiko protokollen (HR). Denne gruppe udgør kun ca. 3 % af alle børn og unge med ALL. Nogle af disse børn og unge vil behandles med kemoterapi i 2 år 1 mdr. Andre vil behandles med knoglemarvstransplantation efter nogle måneders kemoterapi og endelig vil enkelte tilbydes en ny lovende eksperimentel behandling kaldet CAR-T.
- **Intermediær risiko:** For de resterende 75 % af børn og unge med ALL, kan der fortsat måles en anelse restsygdom efter 4 ugers behandling eller børnene har leukæmi af typen T-ALL, eller involvering af centralnervesystemet eller nogle ugunstige genetiske forandringer i leukæmicellerne. De skal behandles efter enten lav Intermediær Risiko (IR-lav) eller IR-høj protokollen. Behandlingens varighed er 2 år og 1 mdr – 2 år og 3 mdr

I ALLTogether-1 protokollen er der 3 forskellige randomiserede forsøg, som patienter vil blive spurgt om deltagelse i samt en ikke-randomiseret intervention for patienter med en speciel genforandring i leukæmicellerne (ABL-class fusion).



Dansk protokolresume ALLTogether1

Figuren ovenfor viser en oversigt over de risikogrupper samt de 3 randomiseringer og den ene ikke-randomiseret intervention (tyrosinkinasehæmmer) som findes i ALLTogether1.

Desuden kan patienter med højrisiko præ-B-ALL i fortsat remission blive tilbudt deltagelse i separat studie med CAR-T-celler som immunterapi. CAR-T er ikke en del af ALLTogether behandlingsprotokollen, men opfølgingsdata vil blive registreret i ALLTogether databasen.

Endelig bliver patienter med Down syndrom med mellem,- eller højrisiko præ-B-ALL og detekterbar restsygdom efter den første måneds behandling, tilbudt deltagelse i separat studie, ALLTogether1 DS, hvor to kemoblokke (konsolidering 1 og 2) erstattes med blinatumumab (antistofbehandling).

Formål og baggrunden for randomiseringerne:

R1 og R2 (de-eskalering af doxorubicin i Reinduktionsfasen for SR/IR-lav):

Formålet er at mindske risikoen for TRM ('treatment related mortality' - behandlingsrelateret død) og svære bivirkninger for patienter med lav risiko for recidiv (tilbagefald). Der er god erfaring med dosisreduktion under reinduktionsfasen i lavrisikogrupper i England (UKALL 2003) og i Holland (DCOG-10), hvor der generelt blev der set reduceret toksicitet med fortsat god kontrol af leukæmien. I standard risikogruppen (SR) og IR-lav gruppen vil effekten af randomiseret de-eskalering af dosis af antracykliner (mindre dosis af kemoterapeutika) derfor blive undersøgt.

R2 (de-eskalering af Vincristine/dexamethason-pulsbehandling i vedligeholdelsesfasen for IR-lav):

Formålet er at mindske risikoen for TRM og svære bivirkninger for patienter med mellem-lav risiko for tilbagefald (IR-lav). Kombinationen af Vincristin/dexamethason bidrager til svære infektioner og behandlingsrelateret død, men også til neurologiske, metaboliske og sociale effekter, såvel som risikoen for langsigtede påvirkninger af knoglerne. I den igangværende UK ALL-undersøgelse (UKALL-XI) er patienter med lav risiko randomiseret til at slippe for Vincristine / dexa-pulse. Af lignende grunde har man i bl.a. amerikanske, nordiske og tyske ALL-protokoller reduceret doseringerne af vincristin/dexamethason i de lavere risikogrupper. Den samlede overlevelse har været uændret trods denne dosisreduktion. I IR-lav gruppen vil effekten af randomiseret de-eskalering af Vincristine / dexa-pulse (mindre dosis af kemoterapeutika) derfor blive undersøgt.

Dansk protokolresume ALLTogether1

R3 (intensificering af behandling for patienter med mellem-høj risiko for tilbagefald (IR-høj) ved enten tillæg af 1) Inotuzumab kun til patienter med præ-B ALL eller 2) ny vedligeholdelsesbehandlingsstrategi (TEAM strategi) med tillæg 6-thioguanin og justering af de to gængse kemoterapistoffer til patienter med enten præ-B ALL eller T-ALL

Formålet er at mindske risikoen for TRM og recidiv (tilbagefald) for patienter med mellem-høj risiko for tilbagefald (IR-høj).

1) Inotuzumab ozogamicin (InO) er et monoklonal antistof (inotuzumab) rettet mod B-lymfocytter (derfor kun egnet til patienter med præ-B ALL), knyttet til en kraftigt cellegift (Ozogamicin). InO har vist effekt mod refraktær (behandlingsresistent) ALL og tilbagefald af ALL..

2) vedligeholdelsesbehandling med medicinen methotrexat og 6-mercaptopurin (handelsnavn: Purimun®/Xaluprine®) er en vigtig del af behandlingen for ALL. Under vedligehold bygges stofskifteprodukter af medicinen (metabolitter) fra 6-mercaptopurin ind i leukæmicellernes arvemateriale DNA (DNA-TG), og en høj koncentration af DNA-TG er forbundet med nedsat risiko for tilbagefald. TEAM strategien (TEAM= Thiopurine Enhanced ALL Maintenance = thiopurinforbedret ALL vedligehold) går ud på at øge DNA-TG ved at tilføje medicinen 6-thioguanin til den vanlige vedligeholdelsesbehandling med methotrexat og 6-mercaptopurin.

Ikke-randomiseret intensivering: Tilføjelse af tyrosinkinase hæmmer (TKI) til patienter der har bestemte genforandringer i leukæmicellerne (ABL-class fusion): En undergruppe af ALL har et såkaldt Philadelphia kromosom, hvilket resulterer i en konstant aktiv tyrosinkinase. Tyrosinkinasehæmmere (TKI) har været afgørende for en nu forbedret prognose hos Philadelphia-ALL. Tilsvarende forventes TKI at være til gavn for de få patienter, der har lignende tyrosinkinase-involverede leukæmi-mutationer, såkaldte ABL-class fusion.

ALLTogether1 DS: Personer med Downs syndrom (DS) har en 10-20 gange øget risiko for at udvikle ALL (DS-ALL) før de fylder 25 år og udgør 2-3% af børn og unge voksne med ALL. Sammenlignet med de andre patienter med ALL, har DS-ALL et dårligere resultat på grund af kombinationen af øget tilbagefaldsrisiko og højere behandlingsrelateret dødelighed. ALLTogether DS er et ikke-randomiseret forsøg hvor medicinen blinatumumab, en slags immunterapi, vil erstatte to kemoblokke (konsolidering 1 og 2) i IR og HR-gruppen. Det forventes at blinatumumab medfører færre bivirkninger og kan være mere effektiv end standard kemoterapi.

Dansk protokolresume ALLTogether1

De randomiserede studier finder først sted enten i reinduktionsfasen eller vedligeholdelsesfasen. Følgende interventioner kan blive aktuelle afhængig af hvilken risikogruppe patienten tilhører:

1. Randomisering R1 (for risikogruppe SR, de-eskalering)

Studiedeltagere under 16 år i standard risikogruppen kan randomiseres til behandling med (kontrolarm) eller uden (eksperimentelarm) doxorubicin 3 x 30 mg/m² under behandlingsfasen reinduktion. Patienter 16 år eller ældre er ikke randomiserbare og får doxorubicin.

2. Randomisering R2 (for risikogruppe IR-low, de-eskalering)

Studiedeltagerne under 16 år i IR-low risikogruppen kan randomiseres til en af to alternative interventioner eller kontrolbehandling: intervention a) dosisreduktion af doxorubicin under behandlingsfasen reinduktion som anført under R1 men normal vedligeholdelsesbehandling med pulsbehandling med Vincristin 1.5 mg/m² og 5 dages dexamethason 6 mg/m²/døgn hver 4. uge. Intervention b) doxorubicin under reinduktionsbehandlingen samt behandling under vedligeholdelsesfasen uden pulsbehandling med Vincristin og dexamethason. Patienter i kontrolarmen får både doxorubicin i reinduktionsfasen og pulsbehandling i vedligeholdelsesfasen. Patienter 16 år eller ældre er ikke randomiserbare og får behandling som kontrolarmen med både doxorubicin i reinduktionsfasen og pulsbehandling under vedligeholdelsesfasen.

3. Randomisering R3 (for risikogruppe IR-high, intensiveret behandling)

Denne randomiseringen har en forskellig struktur afhængig af om patienten har præ-B ALL, T-ALL eller specifikke kontraindikationer mod TEAM behandling (f.x. TPMT/NUDT15 mangel) eller er voksne.

- A) For børn op til 18 år med præ-B-ALL er der en 3-arm randomisering til enten Inotuzumab; TEAM-vedligeholdelsesbehandling eller standard vedligeholdelsesbehandling
- B) For børn og voksne med T-ALL og børn med præ-B ALL der ikke kan indgå i inotuzumab-forsøg er der en 2-arm randomisering mellem TEAM-vedligeholdelsesbehandling eller standard vedligeholdelsesbehandling
- C) For voksne med præ-B ALL eller børn med kontraindikationer til TEAM behandling er der en 2-arm randomisering mellem standard vedligeholdelsesbehandling eller tillæg af Inotuzumab i 6 uger efterfulgt af standard vedligehold. I denne arm forlænges den totale behandlingstid med ca 6 uger.

4. Ikke randomiseret intensiveret behandling

Dansk protokolresume ALLTogether1

Patienter med ABL-class fusioner i leukæmicellerne får tillagt Imatinib fra behandlingsdag 15 (1-24 år) eller dag 30 (25-45 år).

5. ALLTogether DS

For patienter med Down syndrom til og med 25 år i IR,- eller HR-gruppen vil behandling med blinatumumab i form af to cyklusser á 28 dage erstatte kemoblokkene konsolidering 1 og 2. En cyklus blinatumumab varer 28 dage og gives som en uafbrudt infusion ind i blodåre.

Patienter med højrisiko præ-B-ALL i fortsat remission kan blive tilbudt deltagelse i separat studie med CAR-T-celler som immunterapi. CAR-T er ikke en del af ALLTogether behandlingsprotokollen, men opfølgingsdata vil blive registreret i ALLTogether databasen.

Behandlingseffekten for hele studiet vurderes ved event free survival (EFS). For de randomiserede studier anvendes disease free survival (DFS).

Opfølgning: Vi følger patienterne med lægeundersøgelse og blodprøver 1 gang om måneden det første halve år, herefter hver 3. måned det 2. år, hver 6. måned det 3. år og årligt det 4. og 5 år efter afsluttet behandling.

Prøvetagning, biologisk materiale der udtages fra forsøgspersoner, biobank

Under behandlingen tages vævsprøver (knoglemarv, blod og rygmarvsvæske) for at sikre korrekt diagnostik, samt for at følge effekten af behandlingen. Desuden tages supplerende blodprøver og der gennemføres billeddiagnostik for at undersøge, om der er opstået alvorlige bivirkninger til behandlingen.

For at øge vores viden om ALL, vil der som led i projektet blive taget supplerende blod-, knoglemarvs- og rygmarvsvæskeprøver under og efter behandlingen. Disse prøver vil kun blive taget på tidspunkter, hvor sådanne prøver under alle omstændigheder skal tages som led i patientens udredning og behandling, og for børns vedkommende på tidspunkter hvor barnet alligevel er bedøvet til knoglemarvs- eller rygmarvsvæskeprøver. På det enkelte prøvetagningstidspunkt vil volumen af knoglemarvs- og blodprøver maksimalt udgøre 2% af patientens samlede volumen. Volumen af rygmarvsvæskeprøve vil maksimalt udgøre 7 ml.

Blodprøver tager vi via centrale venekateter (CVK) eller ved indstik i en blodåre (vene). Patienten kan få lokalbedøvende plaster på huden for at begrænse stik-smerten. Ved udtagning af blod via centralt venekateter (CVK) eller indstik i en vene er der en lille risiko for infektion, lokal blodansamling eller smerte.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2018-001795-38

Dansk protokolresume ALLTogether1

Knoglemarvsprøver tager, vi fra hofteknoglen, hvor børn vil være fuldt bedøvet (narkose). Ved udtagning af knoglemarven er der en lille risiko for infektion, lokal blodansamling og efterfølgende smerter eller reaktion på bedøvelsen.

Cerebrospinalvæske prøver, såkaldt lumbalpunktur, foretages for børns vedkommende ligeledes i fuld bedøvelse. Ved udtagning af rygmarsvæske er der en lille risiko for lokal blodansamling langs stikkanalen, for infektion og for hovedpine ved rygmarsvæske-lækage ("spinal hovedpine").

Prøverne vil blive gemt i en godkendt Biobank på Rigshospitalets børnekræftlaboratorium ("Bonkolab") samt i den godkendte nordiske Biobank for patienter med leukæmi i Uppsala, Sverige. Alle prøverne vil være pseudoanonymiseret dvs. udstyret med et forsøgsnummer i stedet for patientens navn og personnummer. Prøverne kan i forbindelse med fremtidige forskningsprojekter eventuelt blive sendt til laboratorier i de andre 13 lande, der indgår i ALLTogether1. Alle afsendte prøver vil kun blive mærket med ovennævnte kode, samt med visse grundlæggende sygdoms- og behandlingsdata, men ikke med fx navn eller personnummer eller andre direkte personhenførbare data. Når analyserne er gennemført, returneres eventuelt overskydende materiale igen til biobanken. Prøverne vil kun blive brugt til fremtidig forskning vedrørende ALL. De prøver, der er sendt til udlandet, er underlagt det pågældende lands lovgivning om biobanker.

Det biologiske materiale (knoglemarv, blod og rygmarsvæske) opbevares i 25 år, hvorefter materialet anonymiseres. Opbevaringen og fremtidig anvendelse vil udelukkende ske i relation til fremtidige forskningsprojekter. Forsøgspersonerne omfatter alle patienter i alderen 1-45 år, der bliver behandlet i henhold til ALLTogether1 behandlingsprotokollen.

Datatilsynet har i forbindelse med anmeldelse af ALLTogether pilotprojektet allerede godkendt indsamling af biologisk materiale og opbevaring i biobank på patienter, der samtykker til dette (datatilsynet: VD-2019-207). Videnskabsetisk komite har vurderet, at dette ikke var anmeldelsespligtigt til komitésystemet (VEK: H18037148). I tilfælde af, at man ønsker at anvende det overskydende biologiske materiale til et nyt forskningsprojekt, vil et sådan forskningsprojekt altid blive anmeldt til den videnskabsetiske komité (VEK). Hvis der gives tilladelse til ny forskning, skal der som udgangspunkt altid indhentes et nyt samtykke fra forsøgspersonen. Dog kan VEK tillade ny forskning uden indhentning af nyt samtykke, hvis der ikke er risiko for - eller belastning af forsøgspersonen ved denne nye forskning.

Et af de medikamenter, der bliver givet i behandling kaldes asparaginase, og i studiet måler vi niveauet af lægemidlet for at sikre, at der opnås tilstrækkelige niveauer. Derudover måles nogle yderligere asparagin-niveauer, hvilket betyder, at vi tager 1 ml blod lige efter infusion

Dansk protokolresume ALLTogether1

af medikamentet (4-9 gange afhængigt af risikogruppen). Vi ønsker at gøre dette for at undersøge sammenhængen mellem asparaginniveauer og bivirkninger/behandlingsresultater. Data om asparaginaktivitet måles i et laboratorium administreret af Aarhus Universitetshospital. Undersøgelingsdata gemmes i laboratoriets system (REDCap), men flyttes derefter enten af personalet fra registreringscenter eller automatiseret, til den generelle database for ALLTogether (CASTOR). Patienten identificeres dog kun i REDCap via kodenummer, men af sikkerhedsmæssige årsager med fuldstændig patientidentitet over for laboratoriet. Indsamling og opbevaring af Asparaginaseblodprøver vil følge den til hver en tid gældende lovgivning. Prøverne og den tilhørende identifikationsliste (kodenøgle) vil blive holdt adskilt fra hinanden og beskyttet mod uautoriserede personers adgang.

Information omkring medicinen Inotuzumab og bivirkninger vil blive delt med medicinalvirksomheden Pfizer, der har stillet medicinen til rådighed for InO studiet, samt stået for distributionen af medicinen. Denne information skal bruges i den fremtidige udvikling af medicinen. Al information overført til Pfizer vil være anonymiseret, det vil således ikke være muligt at identificere enkelte patienter.

Information omkring medicinen 6-thioguanin og bivirkninger vil blive delt med Nova Laboratories Ltd. der har fremstillet og stillet medicinen til rådighed til TEAM forsøget. Denne information skal bruges i den fremtidige udvikling af medicinen. Al information overført til Nova Laboratories Ltd. vil være anonymiseret, det vil således ikke være muligt at identificere enkelte patienter.

Information omkring blinatumumab og bivirkninger vil blive delt med medicinalvirksomheden Amgen, der har stillet medicinen til rådighed for forsøget. Denne information skal bruges i den fremtidige udvikling af medicinen. Al information overført til Amgen vil være anonymiseret, det vil således ikke være muligt at identificere enkelte patienter.

Ekstra forskning tilknyttet forsøget (Add on studier):

I tilknytning til ALLTogether1 forsøget foregår der en række ekstra forskningsprojekter, som alle udføres indenfor rammerne af ALLTogether1 behandlingsforsøget. Registrering og beskyttelse af data samt opbevaring af blod, knoglemarv og rygmarsvæske i biobank følger de helt samme regler og procedurer som skitseret for ALLTogether forsøget. Deltagelse i disse forskningsprojekter kræver *separat information og samtykke*, og det er frivilligt, om patienterne vil deltage i forsøgene. Det påvirker ikke patientens deltagelse i selve

Dansk protokolresume ALLTogether1

ALLTogether1 forsøget og patienterne kan enhver tid trække deres samtykke til et eller flere af projekterne tilbage uden det får indflydelse på deres behandling eller deltagelse i selve ALLTogether1 forsøget.

1. TKI biology: Til patienter med ABL-class fusioner i leukæmicellerne bliver knoglemarv og blod fra diagnose og ved kontrol (dag 29 og dag 71) sendt til et laboratorium på Princess Máxima Center for Pediatric Oncology i Utrecht (Holland), for at undersøge biologien samt effekten af imatinib på disse celler.

2. BRAIN: Måling af kognitiv funktion ca. 3 måneder efter afslutningen af behandlingen. Vi ved, at lægemidler, der bruges til at behandle leukæmi, kan påvirke koncentration, hukommelse eller evnen til at udføre opgaver. Disse bivirkninger er meget forskellige, nogle patienter har næsten ingen problemer, og andre kan have mere udtalte symptomer. Vi ønsker at lære mere om, hvad der forårsager disse problemer, og om vi kan finde måder at identificere de patienter, der er i risiko for at udvikle problemer. Vi vil gøre dette ved at bede patienterne om at udføre en kort række tests på computeren ved afslutningen af leukæmibehandlingen. En test udføres på en tablet/ipad (testmodulet kaldes Cogstate) og tager cirka 15 minutter.

3. Monitorering af vedligeholdelsesbehandling: Under vedligeholdelsesfasen tages regelmæssigt ekstra 5 ml blodprøver for at måle koncentrationen af nedbrydningsprodukterne af de anvendte lægemidler (6-mercaptopurin (6-MP) og methotrexat (MTX)). Formålet er at undersøge om koncentrationerne af de medikamenter, der gives i vedligeholdelsesbehandlingen, påvirker behandlingsresultaterne for patienter med ALL. Blodprøver tages samtidig med de regelmæssige besøg på hospitalet, og det kræver således ikke ekstra besøg. Prøverne sendes til og analyseres af børnekræftlaboratoriet ('Bonkolab') på Rigshospitalet.

4. CSF-FLOW: Der tages 2-4 ml ekstra rygmarsvæske på tidspunkter hvor patienten som led i behandlingen alligevel skal have taget rygmarsprøver (dag 1, 15 og 29). Formålet er at forbedre diagnostikken af ALL i centralnervesystemet (CNS-involvering) ved at prøve at identificere leukæmiceller i rygmarsvæsken ved brug af flowcytometri, PCR af cellefrit DNA og måling af visse biomarkører. Dette studie er allerede godkendt af videnskabsetisk Komité (H-22012077) og inkluderer allerede nu patienter.

Der vedlægges patientinformationsfoldere til delstudie 1, 2 og 3 (delstudie 4 er allerede godkendt).

Dansk protokolresume ALLTogether1

5. Statistiske overvejelser:

Det forventes årligt at rekruttere ca. 1400 patienter med nyligt diagnosticeret ALL i alle 14 lande tilsammen. I Danmark forventes per år ca 40 børn og ca 10 voksne at indgå i ALLTogether forsøget.

I ALLTogether1 protokollen er der 3 forskellige randomiserede forsøg/lodtrækningsforsøg (R1, R2, R3). Resultatet af lodtrækningsforsøgene vurderes for alle tre forsøg ved det primære endpoint: sygdomsfri overlevelse (DFS), dvs man tæller antallet af patienter som er sygdomsfrie fra randomisering til den sidste opfølgning eller første begivenhed (event), hvor begivenhed defineres som tilbagefald af ALL, død eller sekundær kræft. DFS vil blive bestemt med to-sidet konfidensinterval 95% (CI).

Inklusionstid: max 5 år for samtlige randomiseringer.

Opfølgningstid: 5 år for R1 og R2, 2 år for R3.

Styrkeberegninger til brug for beregning af det nødvendige antal af patienter til de tre randomiserede forsøg, er baseret på 5000 simuleringer med historisk poolede data fra de deltagende studiegrupper i ALLTogether (NOPHO (nordiske leukæmigruppe), UKALL (britiske leukæmigruppe), COALL (tyske gruppe), DCOG (Hollandske gruppe)).

Vedr. randomisering R1:

SR-patienter < 16 år randomiseres i behandlingsfasen 'reinduktion' til +/- antracyclin.

5-årig DFS anslås til 95%.

DFS-margin: 5%.

Minimum rekruttering = 842 patienter (svarende til 45 begivenheder/events, HR = 2,05) for $\geq 80\%$ power (statistisk styrke)

Rekrutteringstid: 4,74 år (<5 år).

Vedr. randomisering R2:

IR-low patienterne < 16 år randomiseres i behandlingsfasen 'reinduktion' til en ud af tre arme: 1. reinduktionsbehandling uden antracyclin men med VCR/dexa puls behandling i vedligeholdelsesfasen, 2. reinduktionsbehandling med antracyclin men uden VCR/dexa puls behandling i vedligeholdelsesfasen; 3. standardbehandling som indebærer behandling med både antracyclin i reinduktionsfasen samt VCR/dexa puls behandling i vedligeholdelsesfasen.

Dansk protokolresume ALLTogether1

5-årig DFS anslås til 94%.

DFS-margin: 5%.

Minimum rekruttering = 1279 patienter (svarende til 92 begivenheder/events, HR = 1.88) for $\geq 80\%$ power (statistisk styrke)

Rekrutteringstid: 4,13 år (<5 år).

Vedr. randomisering R3:

IR-high patienter. Der undersøges to forskellige eksperimentelle behandlinger 1) InOtuuzumab og 2) TEAM-behandling, som hver er beskrevet i tillægsprotokoller. Disse forsøg løber parallelt og betragtes som fuldstændigt uafhængige eksperimenter. For hver af de to undersøgelser vil resultatet af den eksperimentelle intervention blive sammenlignet med kontrolarmen, men der vil ikke blive foretaget sammenligninger mellem de to eksperimentelle arme, altså mellem TEAM og Ino.

Ad 1) Præ-B ALL patienter i IR-high gruppen randomiseres til +/- tillæg af Inotuzumab inden vedligeholdelsesfasen.

5-årig DFS anslås til 84%.

DFS sammenligning mellem eksperimentel og kontrolarm, 2-sidigt alfa: 0.05.

Estimeret stigning i 5-årig DFS fra 0,84 til 0,90 (HR = 0,61) sammenlignet med kontroller.

Minimum rekruttering = 1112 patienter for at opnå $\geq 80\%$ power (statistisk styrke)

Rekrutteringstid: 4,49 år (<5 år).

Ad 2) Præ-B og T-ALL patienter i IR-high gruppen randomiseres til +/- TEAM behandling inden vedligeholdelsesfasen.

5-årig DFS anslås til 84%.

DFS sammenligning mellem eksperimentel og kontrolarm, 2-sidigt alfa: 0.05.

Estimeret stigning i 5-årig DFS for præ-B ALL patienter estimeres fra 0,84 til 0,91 (HR = 0,54) og fra 0.81 til 0.87% (HR = 0.61) for T-ALLsammen lignet med kontroller.

Minimum rekruttering = 778 patienter for at opnå $\geq 80\%$ power (statistisk styrke)

Rekrutteringstid: 5 år.

Afbrydelse af forsøget: Data-overvågnings-komiteén vil løbende analysere bivirkningsdata og give anbefalinger til forsøgsledelsen, hvis de er bekymrede for effekt eller bivirkninger i én af forsøgsarmene.

Dansk protokolresume ALLTogether1

Forsøgets varighed:

Forsøget er planlagt til at starte januar 2020 og åben for inklusion af patienter indtil 31. marts 2025, hver patient behandles i ca 2 år 1mdr – 2 år 3 mdr og alle patienter skal følges i minimum 5 år efter sidste randomisering dvs. indtil 31. marts 2030.

6. Forsøgspersoner herunder in- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier

- Nydiagnosticeret med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL)
- Alder ≥ 1 år og < 46 år på diagnosetidspunktet
- Patienten behandles ved en af de i forsøget deltagende børneonkologiske afdelinger eller voksenafdelinger
- Der foreligger et skriftligt informeret samtykke fra patienten (+18 år) eller forældremyndighedsindehaverne hos patienter < 18 år om deltagelse i forsøget
- Alle kvinder i den fødedygtige alder (WOCBP) skal have en negativ graviditetstest inden for 2 uger før behandlingsstart
- For hver af de randomiserede forsøg i ALLTogether1 er der nogle yderligere inklusionskriterier

Eksklusionskriterier

- Akut lymfoblastisk leukæmi som sekundær malignitet (en ny kræftsygdom)
- Relaps (tilbagefald) af ALL
- Patienter med matur B-ALL (defineret som overflade IgG positivitet eller dokumenteret tilstedeværelse af en af translokationerne t(8;14), t(2;8), t(8;22).
- Ph-positiv ALL (dokumenteret som tilstedeværelse af translokationen t(9;22)(q34;q11) og/eller BCR-ABL1 fusions transkript.
- ALL dispositionssyndromer (f.x. Li-Fraumeni syndrom eller germline ETV6 mutation), undtaget er Down syndrom. Udredning for sådanne dispositionssyndromer er ikke mandatorisk.
- Behandling med systemisk binyrebarkhormon i mere end en uge og/eller andre cytostatika indenfor de seneste 4 uger før diagnosen.
- Eksisterende kontraindikationer til behandling i henhold til (dele af) protokollen (konstitutionel eller erhvervet sygdom inden diagnosen af ALL der forhindrer passende behandling).
- Enhver anden sygdom eller tilstand, som vurderet af den behandlende læge, der kunne påvirke/forhindre deltagelsen i undersøgelsen i henhold til

Dansk protokolresume ALLTogether1

undersøgellesprotokollen eller patientens evne til at samarbejde og overholde undersøgelsesprocedurerne.

- Hvis patienten er gravid eller ammer
- Hvis seksuelt aktiv ung patient, der ikke er villige til at anvende effektive antikonceptionsmetode indtil 12 måneder efter slutningen af kemoterapibehandlingen
- For hver af de randomiserede forsøg i ALLTogether1 er der nogle yderligere eksklusionskriterier

7. Bivirkninger, risici og ulemper til behandlingen

Behandlingen i henhold til masterprotokollen er den samme, uanset om patienten deltager i undersøgelsen eller ikke, dvs. patienter, der vælger ikke at deltage vil blive behandlet med det samme behandlingsprogram, men uden adgang til de eksperimentelle behandlinger. Bivirkninger til kemoterapien vil derfor ikke være afhængig af deltagelse i undersøgelsen. Patienten informeres grundigt i forbindelse med behandlingsstart på bivirkninger til kemoterapi.

Risici med deltagelse i ALLTogether undersøgelsen er således begrænset til registrering af personoplysninger. Undersøgelsen inkluderer måling af livskvalitet gennem undersøgelser indsamlet over internettet. Undersøgellesdataene vil være identificeret gennem kodede undersøgelsesidentiteter, men deltagerne skal angive en e-mail-adresse til links skal sendes. Der er således en risiko for at identificere mennesker via e-mail-adresse, men patient / familie vælger hvilken e-mail der er angivet og tager dermed ansvaret for denne risiko.

Undersøgelsen inkluderer biobankering af biologisk materiale. Deltagelse i denne del fører til at en lille ekstra mængde knoglemarv, blod eller spinalvæske spares til fremtidig forskning ved et forudbestemt antal lejligheder. Dette ekstra prøveudtagningsvolumen forventes ikke at have nogen indflydelse på trivsel eller sundhed. Fordi disse prøver tages ved regelmæssige prøveudtagelser, forårsager dette heller ikke nogen ekstra stik eller andet ubehag. Risici med deltagelse på dette niveau er således begrænset til det faktum, at væv opbevares i en biobank. Undersøgelsesdeltagere vil give tilladelse til at der registreres data om deres sygdom, behandling og behandlingsresultater studieregistreret. Deltagelse sker kun med kodenumre. Kodenøglen gemmes i behandlingscentret og er ikke tilgængelig for studieledelsen, andre centre eller udenforstående. Risikoen for uautoriseret adgang personlige studiedata er således knyttet til, hvor sikkert studienøglen gemmes.

En stor del af patienterne vil blive randomiseret til interventioner under behandlingen. R1 og R2 indebærer randomisering til lavere behandlingsintensitet for at reducere forekomsten af bivirkninger. I R3 gruppen randomiseres patienter til mere intensiv behandling med et nyt lægemiddel (Inotuzumab) eller tillæg af en tredje peroral cellegift til den vanlige vedligeholdelsesbehandling, den såkaldte TEAM-strategi for at reducere risikoen for

Dansk protokolresume ALLTogether1

tilbagefald. I R1 og R2 betyder den undersøgelsespecifikke risiko en øget risiko for tilbagefald af ALL.

I R3 indebærer den undersøgelsespecifikke risiko både en øget risiko for bivirkninger ved undersøgelsesbehandlingen såvel som risikoen for at den randomiserede intervention ikke har den tilsigtede effekt. De vigtigste bivirkninger ved Inotuzumab og TEAM-behandlingen er:

- Faldende blodplader (trombocytter), der øger tendensen til blødning
- Faldende hvide blodlegemer (lymfocytter), hvilket øger risikoen for infektion
- Kvalme
- Påvirkning af levertallene og en mere usædvanlig påvirkning af leveren kaldet SOS (sinusoidalt obstruktionssyndrom), som giver forstørret lever, mavesmerter og væskeophobning. Sidstnævnte kan om nødvendigt behandles med noget medicin der hedder defibrotide.

Tilsvarende risiko som i R3, tager også de patienter, der vælger at deltage i den ikke-randomiserede intervention med TKI-præparater som supplement til den anden antileukæmisk behandling: Disse patienter risikerer bivirkninger af TKI-behandling, men også at TKI-behandlingen måske i deres tilfælde er ineffektiv og ikke reducerer forekomsten af tilbagefald. De hyppigste bivirkninger (rammer mere end en ud af ti patienter) til TKI-behandling er: diarré, kvalme, mavesmerter, hovedpine, muskelsmerter, ledsmerter og hudbivirkninger såsom udslæt og kløe. Hvis bivirkningerne bliver for generende, kan behandlingen med TKI-hæmmere indstilles.

Patienter med Down syndrom der indgår i Blinatumumab-forsøget risikerer dels bivirkninger til blinatumumab, men også at blinatumumab måske i deres tilfælde er ineffektiv og ikke reducerer forekomsten af tilbagefald. De hyppigste bivirkninger ved blinatumumab : Feber, Lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer, neutrofile hvide blodlegemer og/eller blodplader, Infektion med bakterier, virus eller svamp, Reaktion på infusionen, Hovedpine, Feber sammen med lavt antal neutrofile hvide blodlegemer, Væskeophobning i arme og/eller ben

Det skal understreges, at hovedparten af behandlingsprotokollen består af velkendte og etablerede dele fra allerede eksisterende ALL-protokoller. Kemoterapibehandlingen gives for det meste som ambulant behandling og sjældnere under indlæggelse. Såvel de enkelte kombinationer af kemoterapi, som deres dosis og administrationsmåde, har alle været anvendt tidligere i Danmark eller i andre europæiske lande. Der anvendes udelukkende godkendte lægemidler i forsøget i standard doser.

Dansk protokolresume ALLTogether1

7) Økonomiske forhold

Vores kolleger på Karolinska Institutet, Stockholm, som har igangsat forsøget og er ansvarlig for koordinering af projektet, betaler via en bevilling fra den svenske barncancerfonden (svarende til børnecancerfonden i Danmark) for at gennemføre selve studiet, etablering af database, analyse af behandlingsresultaterne og for de praktiske udgifter.

Alt der vedrører patienternes udredning og behandling uanset om patienten indgår i forsøget eller ej er dækket af det danske offentlige sundhedssystem. Børnecancerfonden har også bevilliget økonomisk støtte, som dækker den arbejdstid læger og sygeplejersker bruger på at igangsætte ALLTogether1 forsøget på børnekræftafdelingerne i Danmark. Dette støttebeløb bliver indsat på afdelingernes forskningskonti, hvorfra vi kan bruge dem til at dække nogle af de ekstra udgifter, vi har til at igangsætte og gennemføre forsøget. Beløbet er en fast sum og det drejer sig om: 70.000 kr til den afdeling, hvor den nationale forsøgsansvarlige er ansat, dvs. i dette forsøg Rigshospitalets BørneUngeKlinik samt 35.000 kr til hver af de andre forsøgssteder, dvs. hhv. Odense Børneafdeling, Århus Børneafdeling og Ålborg Børneafdeling. Ingen af de læger eller sygeplejersker der gennemfører forsøget i Danmark får nogen økonomisk belønning for at gennemføre forsøget. Ingen af de læger eller sygeplejersker der gennemfører forsøget i Danmark har nogen anden direkte økonomisk tilknytning til sponsor eller de fonde som støtter forsøget.

Vi tilbyder ikke forsøgsdeltagerne noget honorar eller nogen økonomisk kompensation for at deltage i forsøget. Der er endnu ikke skrevet kontrakt med sponsor, den er under udarbejdelse, men der vil med sikkerhed ikke komme betaling til os fra sponsor.

8) Hvervning af deltagere

Behandling af ALL hos børn og unge op til 18 år i Danmark er centraliseret til de 4 børneonkologiske afdelinger i Danmark nemlig, Århus, Odense, Ålborg og København. Behandlingen af unge voksne (18-45 år) foregår på afdelingerne for blodsygdomme hos voksne i Aarhus og på Rigshospitalet.

Patienterne vil blive rekrutteret af den læge, der har ansvar for patientens behandling på rekrutteringstidspunktet og iht. den Videnskabsetiske Komites retningslinjer for afgivelse af mundtlig deltagerinformation (se vedlagt dokument).

Deltagelse i forsøget forudsætter at alle indehavere af forældremyndigheden over patienten afgiver informeret samtykke.

Den mundtlige deltagerinformation gives af en af lægerne tilknyttet og oplært i forsøget og som har erfaring med behandling af patienter med ALL herunder børn og unge. Ved at varetage dette arbejde har de også de pædagogiske forudsætninger for at formidle til børn og unge samt disses familier.

Dansk protokolresume ALLTogether1

Der vil blive indhentet selvstændigt samtykke fra forsøgspersoner, som når at blive myndige i forsøget.

Stedfortrædende samtykke

Mindreårige

Deltagelse i forsøget forudsætter at alle indehavere af forældremyndigheden over patienten afgiver informeret samtykke.

Patienterne vil blive inviteret til at indgå i projektet på diagnosetidspunktet, hvor patienten / familien får udleveret skriftlig information om studiet samt samtykkeerklæringer af den behandlende læge eller en læge / sygeplejerske knyttet til projektet, som er oplært i ALLTogether forsøget, GCP-certificeret, samt har den nødvendige erfaring i information af børn. Desuden vil patienten / familien blive mundtlig informeret om projektet og vil blive givet mulighed for afklarende spørgsmål.

9) Offentliggørelse af forsøgsresultater:

Forsøgets vigtigste resultater vil blive offentliggjort i internationale videnskabelige tidsskrifter, hvor nationale forsøgsansvarlige der har inkluderet mindst én patient i forsøget vil blive medforfattere. Både positive, negative og inkonklusive resultater af forsøget vil blive offentliggjort.

10) Videnskabsetiske overvejelser

I Danmark får cirka 200 personer i alderen 0-18-år og cirka 35.000 voksne hvert år diagnosticeret kræft, heraf cirka 40 børn og unge (alderen 1-18 år) og cirka 15 yngre voksne (18-45 år) med ALL. Den samlede overlevelse hos børn er 93% og hos unge voksne 76%. På trods af at mange således helbredes, dør 7% af børnene, hvoraf 4% dør af leukæmi (tilbagefald eller primær ildfast) sygdom) og ca. 3% af andre årsager (normalt infektion eller multiorgansvigt). Vi har således to typer behandlingssvigt: dels "underbehandling" med tilbagefald og leukæmi-relateret død; dels "overbehandling" med behandlingsrelateret død. Der er således fortsat behov for at forbedre behandlingen af børn og unge voksne med ALL. På grund af tilstandens sjældenhed må dette ske via et internationalt samarbejde. Vi forventer, at den viden vi indhenter i dette forsøg og de ekstra forskningsforsøg der er knyttet til forsøget, kan medvirke til en bedre og mere sikker behandling for disse børn, unge og yngre voksne.

Ud fra resultater fra hidtidige forsøg med anvendelse af de forskellige kemoterapistoffer, der anvendes i forsøget til behandling af ALL, er der begrundet håb om at forsøgets behandling vil gavne en del af forsøgsdeltagerne. Dette håb skønnes at stå i et rimeligt forhold til de

Dansk protokolresume ALLTogether1

bivirkninger, der kan forventes ud fra de hidtidige undersøgelser af de anvendte behandlinger.

Da der er tale om meget alvorligt syge børn, unge og yngre voksne vil forsøgspersonale, som tager sig af afviklingen af forsøget, være de førende specialister på området, alle med stor viden om behandlingen af kræft hos henholdsvis børn og unge eller unge og yngre voksne, og dermed med stor erfaring i kommunikation med børn, unge, yngre voksne og deres familier.

ALL er ofte livstruende indenfor dage og uger. Derfor vil patient og pårørende være nødt til at tage stilling til eventuel forsøgsdeltagelse med en forholdsvis kort tidsfrist, men dette er et grundvilkår ved forskning i ALL, og der vil stadig være minimum 1 døgn betænkningstid og tid til eventuelle supplerende spørgsmål før endelig stillingtagen til forsøgsdeltagelse.

Den forsøgsansvarlige vil sikre, at hver forsøgsperson/alle indehavere af forældremyndigheden er informeret om arten af og formålene med forsøget samt de mulige risici forbundet med deltagelse i dette. Den forsøgsansvarlige eller en af denne udpeget person vil indhente skriftligt informeret samtykke fra hver forsøgsperson / indehaverne af forældremyndigheden inden udførelse af forsøgsspecifik aktivitet.

Patienter vil kun blive inkluderet hvis de eller, for personer under 18 år, alle indehavere af forældremyndigheden giver mundtligt og skriftligt samtykke til at de deltager. Deltagerne / indehaverne af forældremyndigheden kan til enhver tid og uden begrundelse meddele at de ønsker at udgå af forsøget, uden at dette får konsekvenser for deres fremtidige behandling. I tilfælde af at de udgår, vil de blive tilbudt den til enhver tid mest optimale behandling.

Formularen til informeret samtykke, der anvendes til dette forsøg, samt eventuelle ændringer foretaget under forsøget, skal være godkendt af både Sundhedsstyrelsen og De Videnskabsetiske Komitéer for Region Hovedstaden inden brug. Den forsøgsansvarlige beholder originalen af hver forsøgspersons underskrevne samtykkeformular, med kopi til patient/forældremyndighedens indehavere samt journalen.

Forsøget vil blive anmeldt og udført i henhold til protokollen, ICH GCP retningslinjerne og gældende, lokale lovbundne krav og love.

Alle parter vil sikre, at forsøgspersonernes personlige data beskyttes og vil ikke anføre navne på forsøgspersoner på sponsors formularer, rapporter, publiceringer eller andre offentliggørelser. I tilfælde af dataoverførsel vil sponsor opretholde høje standarder for fortrolighed og beskyttelse af forsøgspersonernes personlige data.

Særligt afsnit om begrundelsen for at gennemføre dette forsøg på personer under 18 år, vejledningens punkt 4.4.1.1:

Dette forsøg bør gennemføres på børn og unge under 18 år, både fordi

- (A) "projektet vedrører den kliniske tilstand, som barnet eller den unge befinder sig i, og projektet giver patientgruppen en direkte gevinst": ALL forekommer langt hyppigst hos

Dansk protokolresume ALLTogether1

børn og unge – og ses meget sjældent hos voksne. Behandlingen af nydiagnosticeret ALL er ens hos børn og unge, men sygdommens biologi og bivirkninger er forskellig henover aldersspektret og derfor kan data ikke overføres fra yngre voksne eller unge til mindre børn. Den nuværende behandling af ALL hos børn og unge har utilstrækkelig effekt og høj forekomst af bivirkninger hos en nogle af patienterne, og de patienter som oplever tilbagefald af sygdommen har en væsentlig risiko for at dø af sygdommen.

- (B) "Projektet ikke med tilsvarende nytte kan gennemføres ved at inddrage myndige, habile forsøgspersoner og projektet har udsigt til direkte at gavne barnet eller den unge": Begrundelser som under (A).
- (C) "Projektet alene kan gennemføres ved at inddrage personer, der er omfattet af den pågældende aldersgruppe, sygdom eller tilstand, og projektet har direkte udsigt til at kunne overføre meget store fordele til den patientgruppe, som omfattes af samme aldersgruppe, sygdom eller tilstand som forsøgspersonen, og projektet indebærer minimale risici og gener for barnet eller den unge": Også denne begrundelse er gældende, jf. begrundelserne under (A). Dog kan man ikke sige at "projektet indebærer minimale risici og gener for barnet og den unge", da behandling af ALL normalt er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor.