

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2012-002107-17

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Titel: Internationalt kontrolleret randomiseret forsøg til behandling af Ewings sarkom og tumores i familien af Ewing sarkom tumores forkortet EFST

Forkortelse/Akronym

Euro Ewing 2012 (EE2012)

2. Forsøgsansvarlig, sponsor og forsøgssted:

Forsøgets nationale koordinator og sponsor i Danmark: Overlæge, Lisa Lyngsie Hjalgrim, afsnit 5054, BørneUngeKlinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, Danmark. Telefon 35 450962. E-mail: Lisa.Hjalgrim@regionh.dk .

Rigshospitalets CVR-nummer er 29190623.

Forsøgssteder i Danmark og forsøgsansvarlige læger:

- Overlæge. Lisa Lyngsie Hjalgrim, Børneonkologisk afsnit 5054, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, Lisa.Hjalgrim@regionh.dk, telefon 35 45 50 54
- Professor Henrik Hasle, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital i Skejby
- Overlæge Anders Krarup, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitets Sygehus, Herlev
- Overlæge Akmal Safwat, Onkologisk Afdeling, Århus Universitets Hospital.

Forsøgsansvarlig overordnet i Europa: Bernadette Brennan, overlæge i børneonkologi, Royal Manchester Children's Hospital, Storbritannien, telefon +44 (0)161 701 8419

Sponsor for det samlede forsøg: University of Birmingham c/o Children's Cancer Trials Team, Cancer Research UK Clinical Trials Unit (CRCTU), Birmingham, B15 2TT, Storbritannien.

3) Formålet med forsøget:

Kræftsygdomme af Ewing sarkom familien (EFST) består af en række sjældne sygdomme, som deler en række karakteristika. Langt de fleste Ewing sarkom tumores opstår i knoglerne og optræder i særlig grad hos teenagere og unge voksne. I Danmark får cirka 5 børn og unge og 2 yngre voksne konstateret Ewing sarkom årligt. Behandlingen af Ewing sarkom består af kemoterapi, ofte operation og ganske ofte også stråleterapi og med denne multimodale behandlingsstrategi, er der sket en betydelige forbedring i overlevelsen hos disse patienter de sidste 30 år. I dag overlever 60 – 70% af patienterne med Ewing sarkom. Blandt patienter med Ewing sarkom vil ca. 30% have udbredt sygdom på diagnositidspunktet og blandt disse patienter er overlevelsen ikke nær så god.

Da Ewing sarkom er en sjælden sygdom er forbedringen i behandlingen sket gennem internationale samarbejder og internationale kliniske forsøg. Danmark har deltaget i disse samarbejder i over 20 år.

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Internationalt ligger standardbehandlingen for Ewing Sarkom ikke fast, ligesom der for patienter med lokaliseret sygdom stadigvæk er 30% af patienterne som oplever tilbagefald af deres sygdom.

Formålet med Euro Ewing 2012 forsøget er derfor, at sammenligne forskellige kemoterapiregimer for at finde ud af, hvilket et er det mest effektive og/eller har de færreste bivirkninger. Den bedste måde til at teste dette er et lodtrækningsforsøg (randomisering). Der er tale om to uafhængige lodtrækningsforsøg i Euro Ewing 2012. Det første går ud på at sammenligne den kemoterapibehandling, man giver i Europa såkaldte VIDE behandling, med den kemoterapibehandling med giver i USA, den såkaldte VDC/IE, for at se hvilken behandling, som er bedst og/eller har færrest bivirkninger. Det 2. lodtrækningsforsøg går ud på at lægge et ekstra lægemiddel - zoledronsyre - til den sene del af behandlingen, som gør behandlingen mere intens og derved måske bedre overlevelsen.

Det primære formål med studiet er således at måle effekten af behandlingen ved de to lodtrækningsforsøg, målt ved sygdomsfrihed (event free survival = EFs)

Andre formål med studiet er at måle forskel i:

- Overlevelse

- Bivirkninger til behandlingerne

- Effekten på selve kræftsvulsten (histologiske respons) ved at måle, hvor meget af tumor som er gået til grunde ved den indledende kemoterapi (induktionsbehandlingen), på de patienter hvor Ewing sarkom svulsten fjernes ved en operation.

- Svind i tumorstørrelse på primære kræftsvulst og metastaser

- Opnåelse af lokal kontrol af det primære kræftområde efter endt behandling

- Vækst af kæbeknoglen og evt. knoglenekrose af kæbe- og mellemøreknogler hos patienter som har indgået i 2. lodtrækning

4) Forsøgsmetode herunder oplysning om forskningsbiobank

Euro Ewing 2012-forsøget gennemføres i flere centre i flere lande i Europa som et åbent, prospektivt forsøg med lodtrækning (randomisering). Målet er at få 600 forsøgspatienter i Europa.

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Sammendrag af behandlingen

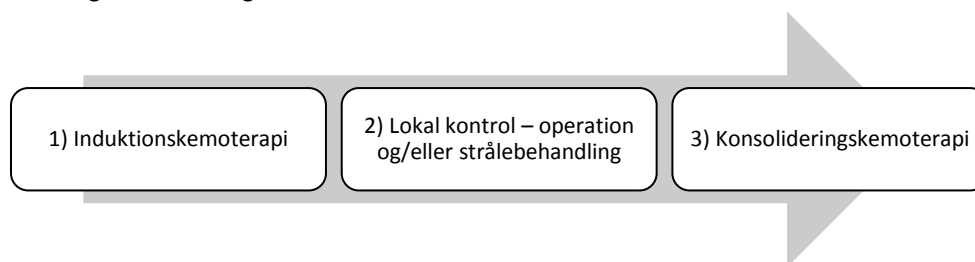
Alle patienter med Ewings sarkom vil blive behandlet med en kombination af cellegifte såkaldt kemoterapi, evt. operation og for en del patienters vedkommende også strålebehandling.

Inden behandlingsstart

Inden behandlingen påbegyndes, vil lægen foretage følgende rutinemæssige test:

- Helbredsundersøgelse, herunder måling af vægt og højde
- Blodprøver
- Biopsi – vævsprøve for af bekræft diagnosen Ewing sarkom
- Knoglemarvsundersøgelse (–biopsi). Denne test viser, om sygdommen har spredt sig til knoglemarven.
- Scanninger (CT, MRI, PET-CT, knoglescanning, røntgenbillede), typen af scanning afhænger af hvor kræftsvulsten sidder i kroppen.
- Undersøgelse af hjertet ekkokardiogram

Selve behandlingen af Ewings sarkom består af tre faser:



Den første behandlingsfase kaldes induktionskemoterapi. Efter induktionskemoterapien vil patienten blive opereret hvis tumoren sidder et sted tilgængelig for operation og efterfølgende vil mange patienter modtage strålebehandling. Om patienten skal have strålebehandling afhænger af hvor tumoren sidder, og hvordan den har reageret på induktionskemoterapien. Nogle tumorer er lettere at operere på og fjerne end andre. Tumorer, som kan fjernes, vil blive undersøgt under mikroskop for at finde ud af, hvor meget af tumoren induktionskemoterapien har dræbt. Hvis tumoren er et sted i kroppen, hvor operation ikke er muligt, vil den blive behandlet med strålebehandling. Den sidste behandlingsfase kaldes konsolideringskemoterapi. Den konsolideringskemoterapi, der sædvanligvis gives som behandling i Europa, afhænger af størrelsen af tumoren og dens respons på induktionskemoterapi og hvorvidt sygdommen var spredt til andre dele af kroppen

Ved indtræden i forsøget vil patienterne, som har indvilliget i at deltage i lodtrækningen, og som opfylder kriterierne for at deltage i forsøget, ved lodtrækning, få tildelt en af de følgende behandlingsgrupper: Arm A eller Arm B (se bilag 1).

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Lodtrækning/randomisering R1

- **ARM A (VIDE-strategi): VIDE-induktion og VAI/VAC/højdosis Bumel-konsolidering**

Induktionskemoterapi: 6 serier med VIDE

Konsolideringskemoterapi: 1 serie VAI og 7 -serier med VAC (lokaliseret sygdom med god risiko)

ELLER

1 serie VAI og Højdosis BuMel (lokaliseret sygdom med stor tumor volumen > 200 ml og/eller dårligt respons på kemoterapi uden kontraindikation til BuMEL)

8 serier med VAI (lokaliseret sygdom med lymfeknude mestastaser, eller kontraindikation for højdosis BuMEL eller metastatisk sygdom)

ELLER

- **Gruppe B (VDC/IE-strategi): VDC/IE-induktion; IE/VC/højdosis Bumel-konsolidering**

Induktionskemoterapi: 9 serier med skiftevis VDC og IE

Konsolideringskemoterapi: 5 serier med skiftevis IE og VC (lokaliseret sygdom med god risiko, eller lokaliseret sygdom med lymfeknude mestastaser, eller lokaliseret dårlig risiko med kontraindikation for højdosis BuMEL eller metastatisk sygdom)

1 serie VAI og Højdosis BuMel (lokaliseret sygdom med stor tumor volumen > 200 ml og/eller dårligt respons på kemoterapi uden kontraindikation til BuMEL)

Hvis patienten ved R1 trækker **ARM A** modtager patienten den kemoterapi behandling som er standard behandlingen i Europa, og som består af induktionskemoterapi VIDE, der indeholder stofferne: vincristin, ifosfamid, doxorubicin og etoposid, hvor man giver 6 serier VIDE med 3 ugers mellemrum. Som konsolideringskemoterapi (efterbehandling efter operation/stråler) gives enten 1 serie VAI og 7 serier VAC hos patienter med en lille kræft svulst eller hos patienter hvor kræftsvulsten har udvist godt respons på induktions kemoterapien. Hvis kræftsvulsten har spredt sig eller udvist mindre godt respons på

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

induktionsbehandlingen og der er kontraindikation for at patienten får højdosis BuMel, så får patienten 8 serier VAI. Såvel VAI som VAC gives med 3 ugers interval. VAI består af vincristin, dactionmycin D og ifosfamid, hvor VAC består af vincristin, dacinomycin D og cyklofosfamid. Hvis patienterne har lokaliseret sygdom ved debut, men enten en stor svulst på > 200 ml og/eller er dårligt respons med induktionsbehandlingen dvs det man kalder dårlig risiko, gives der 1 serie VAI efterfulgt af stamcellehøst. Herefter fortsætter patienterne med konsolideringsbehandling i form af Højdosis Bumel og autolog transplantation.

Trækker patienten derimod **ARM B** modtager patienten den kemoterapi som er standard behandling i USA, og som består af induktionskemoterapi skiftesvis serier med VDC og IE, der indeholder stofferne: Vincristin, doxorubicin, cyklofosfamid samt ifosfamid og etoposid. Der gives 9 serier med 2 ugers interval. Som konsolideringsterapi gives skiftevis serier af IE og VC hos patienter med lokaliseret eller metastatisk sygdom eller de patienter med kontraindikation for højdosis BuMel. Der gives fem serier med to ugers mellemrum. Fuldstændig ligesom i arm A gives der til patienter med lokaliseret sygdom ved debut med dårlig risiko, 1 serie VAI efterfulgt af stamcellehøst. Herefter fortsætter patienterne med konsolideringsbehandling i form af Højdosis BuMel og autolog transplantation

Lodtrækning/Randomisering R2

Efter induktionskemoterapi vil patienter, som opfylder egnedskriterierne for R2, og som indvilger i at deltage i lodtrækningen, modtage den konsolideringskemoterapi, der blev tildelt ved deres indtræden i forsøget (dvs i R1), og blive udtrukket til at modtage enten:

- **9 serier med zoledronsyre** efter den første omgang konsolideringskemoterapi (enten VAC/VAI/højdosis BuMel (Gruppe A) eller IE/højdosis BuMel (Gruppe B))

ELLER

- **Ingen zoledronsyre**

Der gives i alt 9 serier zoledronsyre med 4 ugers interval.

Biobank

Der vil blive indsamlet biologisk materiale som led i kvalitetskontrol og sikring af korrekt diagnose på patienterne, som indgår i studiet. Det er et krav, at alle patienter, som deltager i studiet, får deres diagnose bekræftet ved en af studiet godkendt reference patologer, som i Danmark er Overlæge Søren Daugaard, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Derfor vil der på alle patienter blive fremsendt diagnostiske vævsprøver i form af 10 tynde farvede HE snit samt 1 tumorblok til Rigshospitalets Patologiafdeling, Afsnit 5441, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø, hvor de vil blive opbevaret i en Forskningsbiobank (Datatilsynet, Journal nummer 2000-54-0009). Ligeledes vil der blive sendt tilsvarende vævsprøver efter operation

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

af patientens tumor og ved eventuel ny knoglemarvsprøve for at få en ensartet vurdering af behandlingsrespons. Endeligt hvis en patient oplever at få tilbagefald af sygdommen, da skal tilbagefaldet ligeledes bekræftes ved reference patolog. Opbevaringen af væv i Biobanken ophører, når sidste patient er inkluderet og har været fulgt i 5 år dvs. senest d. 01-05-2024. Alle vævsprøver vil ved forsøgets afslutning blive sendt tilbage til det behandlende hospitals patologiafdeling.

De biologiske "add on" studier beskrevet i selve forsøgsprotokollen, foregår ikke i Danmark, ligesom der ikke vil foregå yderligere forskning på biologisk materiale fra patienterne i forsøget.

5. Statistiske overvejelser

Dette studie er et to-armet åbent fase 3 studie, hvor minimum 600 patienter forventes inkluderet og i en forsøgsperiode på mellem 2 og 7 år vil der forventeligt være 150 events.

Ved den 1. randomisering bliver de to konventionelle kemoterapi strategier (VIDE; VDC / IE / VC) sammenlignet for at vurdere, om det ene regime er bedre end den anden med hensyn til sygdomsfrihed. Hvis denne absolutte forskel er på < 5%, vil toksicitet/bivirkningerne blive brugt til at bestemme hvilket regime, der skal være standardbehandlingen af Ewing sarkom.

For den 2. randomisering antager man at ca. 80% af patienterne som deltager i R1 vil deltage i R2, hvilket giver ca. 400 patienter. Hvis man antager at der er en 3-årig sygdomsfrihed på 70% i nej-zoledronsyrearmen, vil der være behov for ca. 750 patienter for at kunne måle en effekt på 9% (fra 70-79%) med zoledronsyre med 2-sidet p værdi på 0.05 med 80% power. For at opnå 750 randomiserede patienter, er det derfor aftalt at lægge resultaterne fra den tilsvarende tyske Euro-2008 undersøgelse sammen med Euro Ewing 2012, som vil have et tilsvarende eller større antal randomiserede patienter, og som vil gøre det muligt at nå målet for mindst 750 patienter.

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

6) Forsøgspersoner herunder in- og eksklusionskriterier:

Patienter som kan indgå i forsøget er: alle nydiagnosticerede patienter med Ewing sarkom eller tumores af Ewing sarkom familien såvel patienter med lokaliseret som udbredt sygdom.

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

	Lodtrækning 1	Lodtrækning 2
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisk bekræftet ESFT i knogler eller bløddele • Lokaliseret og/eller metastatisk sygdom • Alder >2 år og <50 år • Randomisering ≤45 dage efter diagnostisk biopsi/operation • Patienten vurderes i stand til at tåle kemoterapi • Ingen tidligere kræftbehandling fraset operation • Negativ graviditetstest hos frugtbare kvinder • Mænd og kvinder i den frugtbare alder skal bruge sikker prævention i hele forsøget og indtil 12 måneder efter sidste dosis forsøgsmedicin. • Informeret samtykke fra patienten eller, for personer under 18 år, alle forældremyndighedens indehavere 	<ul style="list-style-type: none"> • Alder >5 år • Lokaliseret tumor; ELLER • Metastatisk sygdom med minimum delvis respons af metastaser og ingen progression af den primære tumor under induktionskemoterapi • Konsolideringskemoterapi i henhold til protokol er gennemført som hensigten • Er fra et lægeligt synspunkt i stand til at modtage zoledronsyre
Eksklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation mod behandlingen i R1 • Sekundær malignitet • Gravide eller ammende kvinder • Opfølgning af patient ikke er mulig pga. sociale forhold, geografiske eller psykologiske forhold 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese med tandoperation 6 måneder før behandlingen med zoledronsyre begynder eller planlagt tandoperation under behandlingen eller inden for de første 6 måneder efter afsluttet behandling. • Tidligere kæbefraktur • Ewings tumor i overkæben eller underkæben • Progression af den primære tumor eller fremkomst af nye læsioner

Forsøgets varighed

Inkluderingsperioden forventes at vare 6 år (2013-2019) og opfølgningsperioden er 5 år efter start på behandlingen. Afslutningen af forsøget for den enkelte patient sker ved den sidste kontrol (follow up) 60 måneder efter afslutning på behandlingen. Euro Ewing 2012 forsøget slutter, når den sidste patient er fulgt i 5 år. Den sidste dato for, hvornår en patient kan inkluderes i studiet i Danmark er: 01-05-2019.

Forsøgsbehandlingen af en patient fortsætter til én af følgende begivenheder indtræffer

- patienten får uacceptabelt svære bivirkninger af behandlingen

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

- patienten starter anden behandling af sin sygdom end forsøgsbehandlingen
- sponsor (universitetet i Birmingham, Storbritannien) vælger at afslutte det samlede forsøg

En patients samlede deltagelse i forsøget fortsætter til én af følgende begivenheder indtræffer

- Patient/forældre trækker samtykket til opfølgning (dataindsamling og dataregistrering) tilbage
- Patienten flytter et sted hen hvor det ikke længere kan deltage i behandling og/eller opfølgning
- Patienten dør

7) Bivirkninger og ulemper til behandlingen

Specifikke engelsksprogede produktresumeeer leveret af sponsor for hvert af forsøgslægemidlerne vil være referencedokumenterne for hvorvidt en bivirkning til forsøgsbehandling betragtes som uventet eller ej i dette forsøg.

For alle kemoterapistofferne gælder det, at de er cellegifte, der standser cellers deling på forskellig måde og dermed skader kræftcellerne i kroppen. Kemoterapi gives i dette forsøg som infusion via et centralt venekateter (CVK) i et blodkar (venerne) ofte over flere dage ad gangen. Kemoterapi gives på bestemte dage efter en af ovenstående behandlingsplaner og gives over flere måneder.

Som før nævnt skal nogen af patienterne også have strålebehandling. Strålebehandling består af ioniserende stråling. Strålerne virker ved at påvirke kræftcellernes arvemateriale, så de enten dør eller holder op med at dele sig. På den måde er det muligt at helbrede eller begrænse spredningen af kræft. Ved bestråling udsættes patienten for stærke "usynlige" stråler, som gennemtrænger huden og ind i kroppen i de områder, hvor man har bestemt at strålerne skal ramme. Dette styres vha. en computer og strålekanon. Behandlingen er givet på under en time hver dag, men gentages dagligt i ca. 4-5 uger.

Man skelner gerne mellem akutte bivirkninger, som kommer i forbindelse med behandlingen og senfølger, der kan bestå i mange år eller først opstå flere år efter behandlingen er afsluttet. Både ved kemoterapi og strålebehandling er der akutte - og sene bivirkninger. Dette vil gælde for såvel standard behandlingen, som forsøgsbehandlingen.

Vi kan ikke på forhånd vide hvilke, eller hvor alvorlige bivirkninger patienterne får af forsøgsbehandlingen – der er stor variation fra person til person. Der kan opstå bivirkninger som hidtil var ukendte. Hvis patienterne får bivirkninger vil vi gøre, hvad vi kan for at lindre, begrænse eller fjerne dem, men det er ikke altid muligt.

- **Meget almindelige** bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos flere end 10 af 100 patienter
- **Almindelige** bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mellem 1 og 10 af 100 patienter

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

- **Ikke almindelige** bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mellem 1 og 10 af 1000 patienter
- **Sjældne** bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mindre end 1 af 1000 patienter

De mulige behandlingsregimer i forsøget består alle af kemoterapi. Almindelige bivirkninger ved kemoterapi er blandt andet

- Hårtab. Håret vokser dog ud igen efter afsluttet behandling
- Kvalme og opkastning
- Nedsat funktion af knoglemarven, som producerer cellerne i blodet
 - Røde blodlegemer transporterer ilt rundt i kroppen. Nedsat antal røde blodlegemer kan gøre patienten træt eller bleg. Måske får patienten brug for blodtransfusion
 - Hvide blodlegemer beskytter kroppen mod infektioner. Nedsat antal hvide blodlegemer kan give øget risiko for infektioner, der kan udvikle sig alvorligt. Hvis patienten får feber må hun/han indlægges på hospitalet til undersøgelse og antibiotikabehandling indgivet i en blodåre (intravenøst)
 - Blodplader modvirker blødning og blå mærker. Måske får patienten brug for transfusion af blodplader

Den nedsatte funktion af knoglemarven er forbigående. Før hver serie kemoterapi tager vi blodprøver for at sikre at patientens knoglemarv er klar til næste serie kemoterapi. Dog skal den lille gruppe af patienter som modtager Højdosisk kemoterapi med BuMel have en autolog stamcelle transplantation pga langvarig svær -knoglemarvssuppression ved denne behandling.

- Patienten kan også få mundbetændelse, tør hud, forstoppelse eller diarré. Disse bivirkninger er også forbigående. Forsøgslægerne vil forklare patient/forældre om måder at forebygge, begrænse eller behandle bivirkninger på, herunder behandle nogle af dem med medicin.

•

Vincristin kan beskadige nerverne. Beskadigelse af nerverne i maven kan forårsage forstoppelse. Vincristin kan undertiden forårsage kæbesmerter, og ømhed og smerter i benene, som kan gøre det svært at gå.

Ifosfamid kan påvirke centralnervesystemet, og medfører døsigthed, forvirring, desorientering, rastløshed og hallucinationer. Ifosfamid kan også forårsage nyreproblemer.

Høje doser af **doxorubicin** kan beskadige hjertemusklens. Dosis i dette forsøg vil være mindre end den dosis, som vi forventer ville forårsage problemer hos et betydeligt antal unge, men risikoen for beskadigelse af hjertet er ikke lig nul. De vil blive foretaget ekkokardiogrammer under hele behandlingsforløbet.

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Vincristin og etoposid kan beskadige det genetiske materiale (DNA) i cancerceller og undertiden også i normale celler. Det kan øge risikoen for en anden kræftsygdom (sekundær cancer) i fremtiden, men risikoen er meget lille.

Etoposid kan også forårsage allergilignende reaktioner karakteriseret ved feber, blussen, øget hjerterefrekvens og lavt blodtryk.

Actinomycin D kan forårsage leverproblemer og udslæt eller hudrødme.

Cyclophosphamid kan irritere slimhinderne i blæren, så den bløder. Vi giver derfor masser af væske med cyclophosphamid for at forebygge dette.

Busulfan og melphalan kan give en tendes til, at der dannes blodpropper i leveren, denne bivirkning kan som regel afhjælpes ved hjælp af ekstra medicin. Busulfan kan også give ar i lungerne efter mange år. Det bliver der holdt tæt øje med. De kan øge risikoen for en anden kræftsygdom (sekundær cancer) i fremtiden, men risikoen er lille.

De allerfleste af disse bivirkninger forsvinder i løbet af nogle uger eller måneder efter, at behandlingen med det stof, der var årsag til bivirkningen, er afsluttet.

Strålebehandling har ligeledes en række akutte bivirkninger. Disse er som regel træthed og kvalme. Desuden kan huden blive lettere solbrændt og øm. Slimhinderne i mund, svælg, spiserør eller tarm kan blive øm og dette kan forårsage smerte, besvær spise eller drikke eller diarré. Disse problemer går over et par uger efter behandlingen.

Kemoterapi og strålebehandling kan forårsage langtidsbivirkninger på kroppen flere år ud i fremtiden, såkaldte senfølger. Dette kan være problemer med hjerte, lunger eller nedsat fertilitet med besvær at få børn og for tidlig menopause dette gælder særligt busulfan og melphalan. En sjældent, men alvorlig bivirkning efter behandling for Ewing Sarkom er en øget risiko for ny kræft senere i livet.

Pga risiko for nedsat fertilitet tilbydes alle drenge, som er så langt i puberteten, at de kan sæddeponere, dette, inden opstart af kemoterapi og de piger, hvor der er behov for det, som ved højdosis behandling, at få taget en æggestok ud, som nedfryses.

Zoledronsyre hører til lægemiddeltypen bisfosfonat. Bisfosfonater hæmmer aktiviteten af de celler som osteoklaster og som findes i al normal knoglevæv, og som er med til at nedbryde knoglevæv. Zoledronsyre er således med til at nedsætte knoglenedbrydningen. Zoledronsyre er almindeligt brugt til behandling af såvel godartede knoglesygdomme som ex. knogleskørhed og hos patienter som har spredning fra en anden kræftsygdom til deres knogler.. Studier tyder på, at det kan gavne patienter med Ewings sarkom at lægge

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

zoledronsyre til deres kemoterapi behandling uden at forværre kemoterapiens bivirkninger, idet zoledronsyre synes at virke hæmmende på Ewing sarkom cellers vækst.

Bivirkninger til zoledronsyre behandlinger, at patienterne kan få smerter i muskler og led, eller hævede hænder, fødder og ankler. Hævelse i kæben kan forekomme. Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med zoledronsyre. Det er en knoglesygdom forårsaget af midlertidigt eller permanent tab af blodforsyningen til knoglerne. Størstedelen af de rapporterede tilfælde har været forbundet med tandlægeindgreb, som f.eks. tandudtrækning, så patienter bør så vidt muligt undgå invasive tandlægeindgreb under behandling. Regelmæssige tandlægeundersøgelser er påkrævet som nævnt ovenfor. Da zoledronsyre behandling kan risikere at give lave calcium (kalk niveauer) skal patienterne også blive bedt om at tage kalk tilskud og vitamin tilskud sammen med zoledronsyrebehandlingen. Osteonekrose (knogledød) i knoglerne i mellemøret, er også set hos patienter som har været i behandling med zoledronsyre, men er meget sjældent.

Prøver af blod, urin og eventuelt knoglemarv

Vi tager prøver af blod, urin og eventuelt knoglemarv i løbet af forsøget. Disse prøver tages som led i behandlingen af patientens sygdom – der tages ingen ekstra prøver til forsøget.

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

Urinprøver opsamler vi blot, og der er ingen risiko eller ubehag forbundet med det.

Knoglemarvsprøver tager vi fra hofteknoglen. Børn og unge er fuldt bedøvet (narkose). Voksne patienter får lokalbedøvelse og eventuelt beroligende medicin. Vågne patienter oplever oftest smerte ved selve prøvetagningen. Der er en lille risiko for infektion, lokal blodansamling, efterfølgende smerte eller en reaktion på en evt. bedøvelse.

Ved CT- og MR-scanninger anvender vi for det meste **kontrast-stoffer**. Der er en lille risiko for at udvikle allergiske reaktioner ved anvendelse af kontraststoffer.

Som beskrevet ovenfor CT-scanner vi i dette forsøg patientens brystkasse og måske andre områder med mistænkt sygdom. CT-scanning anvender røntgenstråler. Vi laver måske også FDG-PET-scanning, samt EDTA-clearance. Disse undersøgelser anvender radioaktive sporstoffer og giver dermed også ekstra stråling. Vi undersøger med anvendelse af så få stråler som muligt.

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

Mængden af stråler måles i milli-sievert (mSv). Baggrundsstrålingen (den mængde stråling vi alle udsættes for fra jorden, rummet, bygninger m.m.) er i Danmark cirka 3 mSv om året.

En **CT-scanning af brystkassen** giver en stråledosis på cirka 1 mSv til en 1-årig på 10 kg, 1,5 mSv til en 10-årig på 30 kg, og cirka 2 mSv til en 18-årig på 60-70 kg.

En **CT-scanning af maven** giver en stråledosis på cirka 2 mSv til en 1-årig på 10 kg, 3 mSv til en 10-årig på 30 kg, og cirka 5 mSv til en 18-årig på 60-70 kg.

FDG-PET-scanning med tilhørende lav-dosis-CT giver en stråledosis på cirka 4,8 mSv til en 1-årig på 10 kg, 5,32 mSv til en 10-årig på 30 kg, og cirka 6,32 mSv til en 18-årig på 60-70 kg.

EDTA-clearance giver en stråledosis på cirka 0,002 mSv til en 1-årig på 10 kg, 0,006 mSv til en 10-årig på 30 kg, og cirka 0,0074 mSv til en 18-årig på 60-70 kg.

Beregnings-eksempel: En patient som har sygdom i brystkassen og lårben, og som starter behandlingen, har effekt af behandlingen, tåler behandlingen vil i løbet af de af de ca. 42 uger forsøgsbehandlingen varer få udført

- CT-scanning af brystkassen i alt 5 gange
- eventuelt FDG-PET-scanning i alt 3 gange (afhænger af sædvanlig lokal praksis)
- EDTA-clearance op til 6 gange
- Den samlede stråledosis ville i dette eksempel være op til 20 mSv for en 1-årig på 10 kg, svarende til knapt 7 års baggrundsstråling, 24 mSv for en 10-årig på 30 kg, svarende til 8 års baggrundsstråling i Danmark, og 30 mSv for en 18-årig på 60-70 kg, svarende til 10 års baggrundsstråling i Danmark.

Stråledoser i denne størrelsesorden indebærer en risiko for at udvikle en ny kræftsygdom. Raske danskere har en livstidsrisiko for at dø af kræft på cirka 25%. Udsættelse for stråledoser på 20 - 30 mSv ville for en rask person teoretisk forhøje denne livstids-risiko fra 25% til 25,1 - 25,2 %.

Patienterne behandles i dette forsøg for en alvorlig kræftsygdom som er livstruende, derfor vurderer vi at stråledosis ved forsøgs-scanningerne er forsvarlig ud fra patienternes samlede situation.

Hvis patienterne i stedet for forsøgsbehandling fik behandling for deres sygdom udenfor forsøg ville vi på vores afdeling typisk undersøge dem lige så tit og med de samme scanninger som i dette forsøg, og altså også udsætte dem for den samme stråledosis.

8) Økonomiske forhold

Forsøget udføres af University of Birmingham med økonomisk støtte fra FP7 EU bevilling (EEC – Euro Ewing konsortiet), hvor der betales for gennemførelse af forsøget og analyse af behandlingsresultaterne. EORTC hjælper sponsor med at anmelde og opstarte forsøget i en

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2012-002107-17

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

række europæiske lande her i blandt Danmark. EORTC betaler 1000 euro for opstart af forsøget i DK.

Det betyder at vores udgifter (gebyrer til Lægemiddelstyrelsen, hospitalsapotekerne mv.) for at igangsætte og gennemføre dette forsøg i Danmark er delvist dækket. Desuden betaler EORTC 1000 euro per fuldt registreret patient i forsøget til den behandlende afdeling.

Alt der vedrører 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 Euro Ewing 2012 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. 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, EORTC eller de fonde som støtter forsøget.

Vi tilbyder ikke patienterne honorar eller nogen økonomisk kompensation for at deltage i forsøget.

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 180 personer i alderen 0-18-år og cirka 35.000 voksne hvert år diagnosticeret kræft, heraf cirka 5 børn og unge og 2 yngre voksne med Ewing sarkom. Af disse personer overlever 2/3 med eller uden restsygdom, men cirka en tredjedel (3 personer årligt i Danmark) oplever tilbagefald af sygdommen (recidiv) eller en sygdom der vokser videre under eller lige efter afsluttet behandling (resistens). Det er altovervejende blandt disse man finder de patienter der dør af Ewing sarkom. Selvom der findes flere muligheder for behandling af Ewing Sarkom, findes der ingen etableret standardbehandling. Vi må derfor indsamle ny og bedre viden, så vi fremover bliver bedre til at behandle børn, teenagere og unge voksne med Ewing sarkom. På grund af tilstandens sjældenhed må dette ske via et internationalt samarbejde. Vi forventer at den viden vi indhenter i dette forsøg kan medvirke til en bedre og mere sikker behandling for disse børn, unge og yngre voksne. Ud

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

fra hidtidige forsøg med anvendelse af de 6 forskellige kemoterapi-stoffer, der anvendes i forsøget til behandling af Ewing sarkom 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 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.

Ewing sarkom er ofte livstruende inden for uger eller måneder. 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 Ewing sarkom, og der vil stadig være 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 Videnskabetiske 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, både fordi

Dansk protokolresume Euro Ewing 2012

- (A) "projektet vedrører den kliniske tilstand, som barnet eller den unge befinder sig i, og projektet giver patientgruppen en direkte gevinst": 2/3 af alle tilfælde af Ewing sarkom forekommer hos børn og unge – resten er yngre voksne. Behandlingen af nydiagnosticeret Ewing sarkom er ens hos børn, unge og yngre voksne. Den nuværende behandling af Ewing sarkom hos børn og unge har utilstrækkelig effekt hos en stor del af patienterne.
- (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 for Ewing sarkom normalt er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor.

11) Hvervning af deltagere

Behandling af Ewing sarkom hos børn og unge og unge voksne er i Danmark centraliseret til hhv to børneonkologiske afdelinger i, Aarhus og København og 2 voksen onkologiske afdelinger i hhv. Århus og Herlev. Patienterne vil blive rekrutteret derfra via den enkelte patients behandlingsansvarlige læge i umiddelbar tilknytning til udredning og diagnosen stilles og ihht. den Videnskabetiske Komites retningslinjer for afgivelse af mundtlig deltagerinformation (se vedlagt dokument)

Stedfortrædende samtykke

Mindreårige

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

Den mundtlige deltagerinformation gives af én af lægerne tilknyttet forsøget, som alle har mange års erfaring med behandling af børn og unge for cancer, herunder Ewing sarkom. Ved at varetage dette arbejde har de også de pædagogiske forudsætninger for at formidle til børn og unge samt disses familier.