

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

1) Titel: Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents

Forkortelse/Akronym: EuroNet-PHL-C2

Sponsor:

Justus-Liebig-University of Giessen

Medizinische Fakultät Rudolf-Buchheim-Str. 6 35392

Giessen Germany

EudraCT number: 2012-004053-88

Internationale forsøgskordinator:

Prof. Dr. Dieter Körholz,

Zentrum für Kinderheilkunde,

Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,

Feulgenstr. 12, 35392 Gießen

2) De forsøgsansvarlige læger i Danmark er

- **Afdelingslæge. Lisa Lyngsie Hjalgrim**, Børneonkologisk afsnit 5054, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, Lisa.Hjalgrim@regionh.dk, Telefon 0045 35 45 50 54, som også er **nationalt forsøgsansvarlig**
- **Overlæge Eckhard Schomerus**, Børneafdelingen, Odense Universitetshospital, Odense
- **Overlæge Pernille Wendtland Edslev**, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital i Skejby.
- **Overlæge Ruta Tuckuviene**, Børneafdelingen, Ålborg Universitetshospital

Forsøget udføres i Danmark for børn og unge på:

- BørneUngeKlinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, København.
- Børneafdelingen, Odense Universitetshospital i Odense
- Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, i Skejby.
- Ålborg Børneafdelingen, Ålborg Universitetshospital i Ålborg

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

3) Formål med forsøget:

Hodgkins lymfom (HL) er en bestemt type lymfekræft. Diagnosticering og bestemmelse af sygdommens udbredelse, samt behandlingen hos børn og unge med HL, er gennem en årrække udviklet og gradvist forbedret i samarbejde med en række lande i Europa særligt Tyskland gennem den internationale sammenslutning Euro-Net-PHL. Danmark har deltaget i disse undersøgelser i næsten 20 år. Disse undersøgelser viser, at langt de fleste patienter med HL kan helbredes af deres sygdom, men nogle patienterne får sidenhen senfølger til behandling. Behandling af HL består af en kombinationsbehandling mellem forskellig cellegifte, såkaldte kemoterapikure og strålebehandling.

Hovedformålet med forsøget er,

- 1) At nedsætte brugen af strålebehandling hos ny-diagnosticerede patienter med klassisk HL uden at det går ud over helbredelsesraten
- 2) At undersøge ved lodtrækning (randomisering) om en mere intensiv kemoterapi til patienter med moderat til udbredt HL er med til at opretholde de samme helbredelsesrater, når man samtidig nedsætter brugen af strålebehandling.

4) Forsøgsmetode herunder oplysning om forskningsbiobank

EuroNet-PHL-C2 forsøget er et internationalt, multicenter, kontrolleret randomiseret (lodtrækning) klinisk forsøg til førstevalgsbehandling af klassisk Hodgkin Lymfom til børn og unge under 18 år (i lande som UK, Frankrig og Italien er aldersgrænsen op til 25 år), og foregår i Tyskland, Storbritannien, Frankrig, Italien, Norge, Sverige, Østrig, Belgien, Tjekkiet, Slovenien, Holland, Irland, Australien, New Zealand og Israel.

Alle patienter får en række undersøgelser og scanninger (ultralydscanninger og nogen gange MR scanninger) men her i blandt også FDG-PET-CT for at se, hvor udbredt sygdommen er på diagnosetidspunktet (lav, moderat eller udbredt sygdom). Dette vil afgøre behandlingen som barnet og den unge har brug for. Der skelnes mellem tre behandlingsarme/terapigrupper (TL 1-3), afhængig af udbredelsen af sygdommen og hvilke risikofaktorer der i øvrigt er.

Alle patienter uanset behandlingsarm får en indledende handling med 2 kemoterapicykler en såkaldt OEPA kur. Herefter får alle patienter, en ny FDG-PET CT scanning, hvor restaktivitet i de lymfeknuder, sygdommen sad på diagnosetidspunktet måles. Hvis der stadig er restaktivitet i lymfeknuden, skal patienten have strålebehandling efter afslutning af kemoterapi. Grænsen for hvornår en lymfeknude er uden restaktivitet dvs. negative PET scanning skifter nu fra tidligere Deauville 1-2 = negative, til nu Deauville 1,2 og 3 = negative. Det vil øge antallet af patienter, som

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

er PET CT negative og derfor ikke skal have strålebehandling. De patienter som skal modtage strålebehandling, da vil strålebehandlingen både med hensyn til strålefeltets størrelse - og dosis være bestemt ud fra patientens sygdomsudbredning og kemoterapibehandling.

Patienter i behandlingsarm 1 (TL-1) (tidlige stadier) uden tegn på restaktivitet i PET undersøgelsen, får en yderligere kemoterapikur COPDAC. Patienter i behandlingsarm 1 med restaktivitet på PET CT scanningen får strålebehandling.

For patienter med moderat – eller avanceret udbredning af sygdommen i behandlingsarm TL 2 eller TL 3, der skal have yderligere 2 eller 4 konsoliderende kemoterapicykluser, for dem vil vi prøve en muligvis mere effektiv kemoterapi kombination (DECOPDAC-21) i forhold til standard behandling (COPDAC-28). Om hvorvidt patienten skal have COPDAC-28 eller DECOPDAC-21 afgøres ved randomisering dvs. lodtrækning.

For patienter uden restaktivitet i PET CT efter de to første OEPA kure, vi vil se, om DECOPDAC kurene helbreder flere patienter. Patienter med restaktivitet i PET CT efter 2 kure skal have strålebehandling efter yderligere 2 eller 4 kemokure. Patienter, der modtager standardbehandling med COPDAC-28, modtager strålebehandling ligeledes på standardmåde mod de steder i kroppen, hvor lymfekræften sad på diagnosetidspunktet. Hvis barnet modtager DECOPDAC-21 vil der kun blive givet strålebehandling til de områder med lymfekræft, hvor der stadig er restaktivitet målt ved endnu en FDG-PET-CT efter den sidste kemobehandling.

Man ønsker altså, at undersøge ved tilfældig fordelingen om DECOPDAC-21 er en mere effektiv kemoterapi end COPDAC-28 hos patienter med moderat og udbredt sygdom, og at man med DECOPDAC-21 kan tillade mindre omfattende stråleterapi til de få patienter, som stadig har restaktivitet i deres lymfekræft efter endt kemoterapi. Dvs. at vi ønsker at bevare eller forbedre helbredelsesraten ved behandlingen og samtidig forhindre senfølger forbundet med strålebehandling.

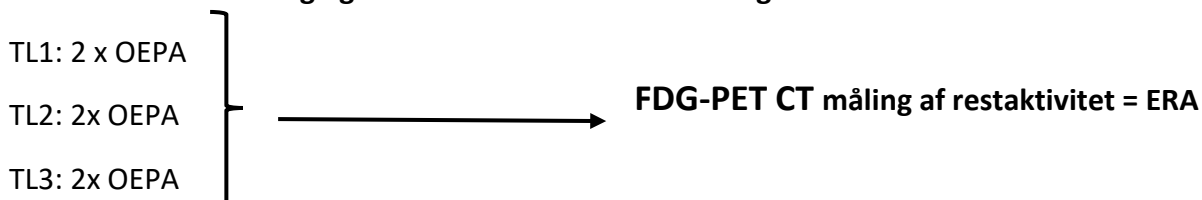
Et andet vigtigt delmål med undersøgelsen, er at for patienter med tidligere stadier af sygdommen (TL 1), for dem bliver kriterierne, man måler restaktivitet i deres kræftceller ved deres FDG-PET- CT efter deres to første kemokurer OEPA, øget. Dette betyder, at færre af disse patienter vil være PET positive ved evaluering og dermed er der færre patienter, som efterfølgende skal have strålebehandling. Som tidligere skrevet bliver der kompenseret for den manglende strålebehandling ved, at der gives en ekstra kemokur COPDAC til disse patienter for ikke at ændre på den høje helbredelsesrate.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Randomiseringen (lodtrækningen)

Patienter som er i TL 1 (patienter med lav stadie sygdom) vil ikke deltage i kemoterapi lodtrækningen. Men patienter i TL2 (indermediær stadie) og TL3 (udbredt stadie) vil blive tilbudt at deltage i lodtrækningen mellem COPDAC-28 og DECOPDAC-21. Hvilken terapigruppen patienten tilhører afgøres ved centralt panel af eksperter såkaldt "Review board" i Tyskland Halle.

Indledende behandling også kaldet induktionsbehandling:



Alle patienter modtager samme indledende behandling med 2 kemoserier OEPA, hvorefter alle patienter får en FDG-PET-CT scanning for at bedømme hvor godt sygdommen har reageret på behandlingen, det såkaldte tidlige respons på behandlingen (Early Response Assessment (ERA)”). Lodtrækningen skal foreligge *før* patienten får fortaget den første PET CT scanning efter kemostart. Efter lodtrækningen bliver der så to substudier for hhv. de patienter som har en negativ eller positiv Pet scanning.

Den efterfølgende kemoterapibehandling, den såkaldte konsolideringsbehandling for patienter med tilfredsstillende respons ved ERA, dvs. er PET negative (= Deauville Score 1, 2 or 3) efter induktionsbehandling, får ikke stråleterapi ved afslutning af deres kemoterapibehandling:

TL-1 modtager 1 COPDAC-28 **ingen lodtrækning**)

TL-2 modtager 2 COPDAC-28 (standard arm) eller 2 DECOPDAC-21 (intensive arm) **(lodtrækning)**

TL-3 modtager 4 COPDAC-28 (standard arm) eller 4 DECOPDAC-21 (intensive arm) **(lodtrækning)**

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Konsolideringsbehandling for patienter som fortsat er Pet positive ved ERA (PET positive = Deauville Score 4 or 5) efter induktionsbehandling får konsolideringskemoterapi + strålebehandling

Patienter i TL-1 modtager standard stråleterapibehandling mod de lymfeknuder som var syge på diagnosetidspunktet og der gives i stråledosis 20 Gy. Patienter i TL-2 og TL-3 der vil stråleterapibehandlingen være bestemt efter hvilken kemoterapi der er givet, dvs. hvilken lodtrækningsarm patienten tilhører:

Standardkemoterapi armen (COPDAC-28) (lodtrækning)

TL-2 modtager 2 COPDAC-28
TL-3 modtager 4 COPDAC-28

→ **FDG-PET CT = måling af restaktivitet = LRA**

I standardterapiarmen får patienterne hhv. 2 og 4 COPDAC-28, plus standard stråleterapibehandling mod de på diagnosetidspunktet syge lymfeknuder, og der gives i dosis 20 Gy. Desuden gives der en ekstra stråledosis på yderligere 10 Gy mod de områder af lymfeknuderne, som stadig på dette tidspunkt (LRA) er PET positive.

Intensive kemoterapiarm (lodtrækning)

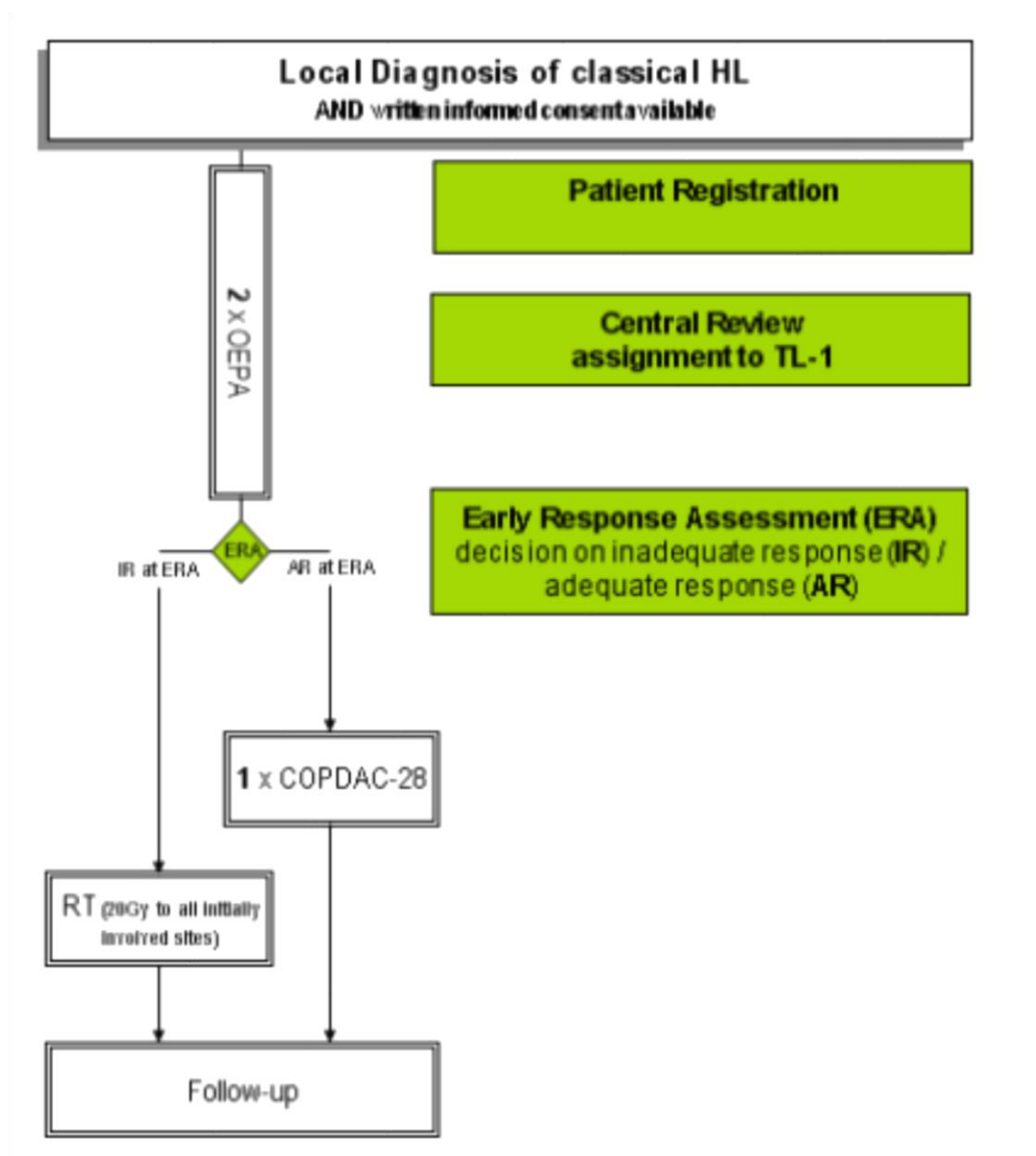
TL-2 modtager 2 DECOPDAC-21
TL-3 modtager 4 DECOPDAC-21

→ **FDG-PET CT = måling af restaktivitet = LRA**

I den intensive kemoterapiarm får patienterne hhv. 2 og 4 DECOPDAC-21, og der gives udelukkende strålebehandling mod de lymfeknude områder, som stadig er PET positive ved den sene PET scanning (LRA) og der gives 30 Gy.

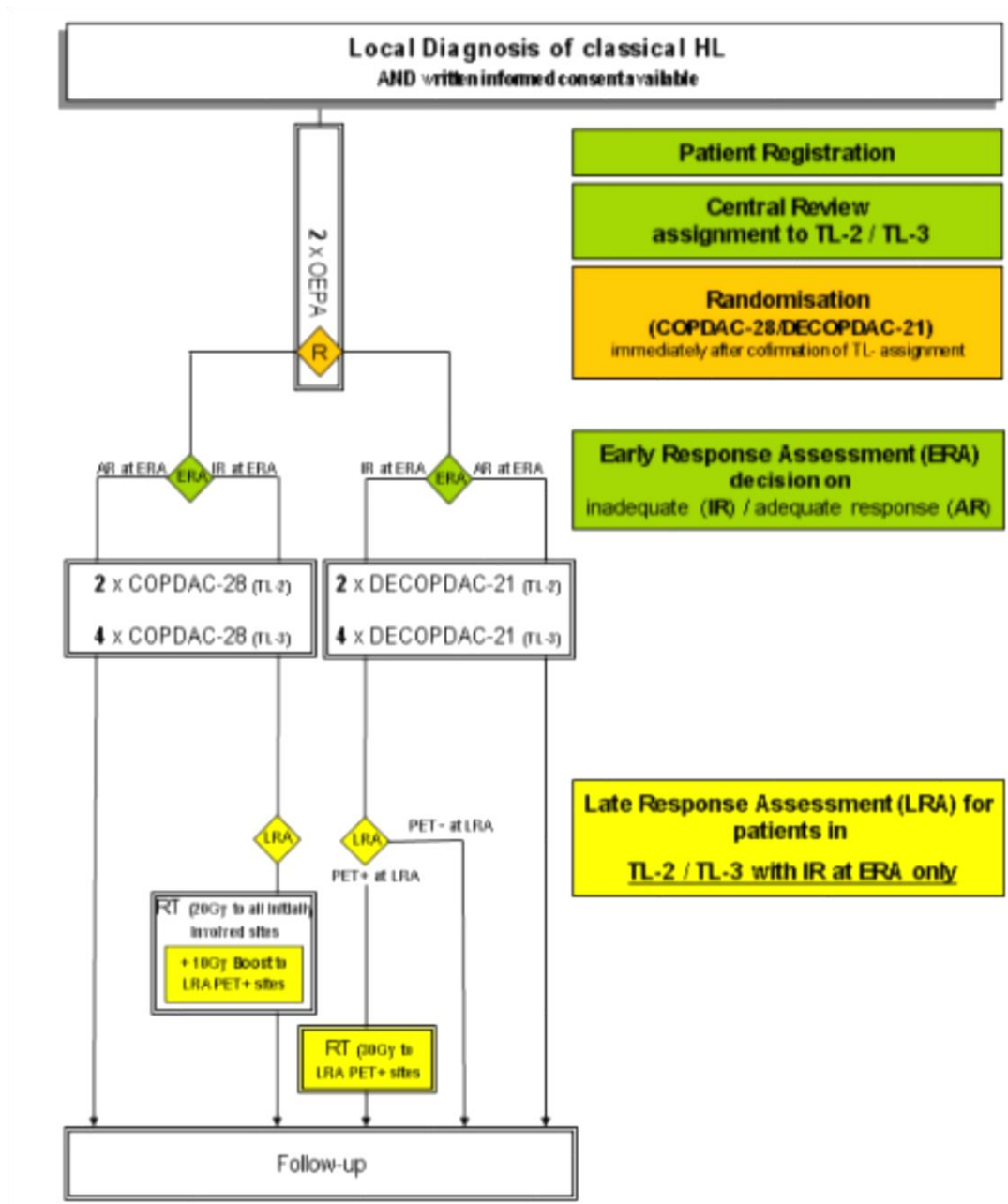
Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Figur 1: Flowdiagram for patienter i TL-1



Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Figur 2: Flowdiagram for Patienter i TL-2/TL-3



Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Primære målsætninger

At øge overlevelseraten og nedsætte tilbagefaldsraten (dvs. nedbringe den såkaldte "event-free survival Efs") hos patienter med moderat og udbredt sygdom, hvor man på deres første PET scanning ikke kan måle restaktivitet i deres lymfeknuder, uden at give strålebehandling, med ved at give mere intensiv konsolideringsbehandling (DEACOPDAC-21).

At vise hos PET-positive patienter med moderat og udbredt sygdom, at kombinationen af mere intensiv konsolideringskemoterapi DECOPDAC-21 og et mindre strålefelt, er lige så effektiv som standard kemoterapi med COPDAC-28 og standard strålebehandling..

At vise det er muligt, at nedbringe brugen af strålebehandling blandt lav-stadie HL patienter ved at sætte grænse op for PET positivitet ved ERA til Deuville 4+, og stadig bibeholde 5 års EFs på over 90%, som den er i dag.

Sekundære målsætninger

At bestemme graden af knoglemarvspåvirkning målt på blodprøver under kemoterapibehandling og sammenligne COPDAC-28 med DECOPDAC-21

Blandt de patienter som havde en positiv PET scanning er de to første OEPA kurer, at sammenligne antallet af patienter som stadig ved den sene Pet scanning (LRA) var PET positive efter hhvbehandling med DECOPDAC-21 og COPDAC-28.

Tertiære målsætninger

Beskrivelse af behandlingens gennemførlighed og forsøgets logistik som kvalitative endemål

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 Erik Classen Linde, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Derfor vil der på alle patienter blive fremsendt vævsprøver fra diagnosetidspunktet i form af 10 tynde ufarvede snit til Rigshospitalets Patologiafdeling, Afsnit 5441, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø., hvor de vil blive opbevaret i en Forskningsbiobank (Datatilsynets journal nummer 2000-54-0009). Ligeledes vil der blive sendt tilsvarende vævsprøver, hvis en patient oplever at få tilbagefald af sygdommen, da skal tilbagefaldet ligeledes bekræftes ved reference patolog. Opbevaringen af væv i Biobanken

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

ophører, når sidste patient er inkluderet og har været fulgt i 5 år dvs. senest d. 30-9-2026. Alle vævsprøver vil ved forsøgets afslutning blive sendt tilbage til det behandlende hospitals patologi afdeling.

5) Statistik:

Det forventes at der vil blive inkluderet 2200 patienter fra alle deltager landene tilsammen.

TL 1 - behandlingsarmen

Dette del-studie er et "enkelt-armet", hvor 5 års EFS (Efs = hændelsesfrie overlevelse, hvor man tæller antallet af patienter som får tilbagefald og antallet af patienter som dør) vil blive bestemt med to-sidet konfidensinterval 95% (CI). Standardbehandlingen for patienter i TL 1, menes at være tilfredsstillende og udfaldet måles i denne arm uden lodtrækning. Det forventes, at 431 patienter vil blive inkluderet i dette del-studie med forventet EFS på 85%. Hvis den observerede EFS er lig med eller over 90%, er konklusionen, at behandlingsstrategien er fuldt ud acceptabel. Hvis det antages, at 90% er den sande EFS, så er der mere end 80% power til at kunne udelukke EFS på 85% med to-side CI på 95%. Hvis den nedre grænse af 95% CI er over 90%, vil vi konkludere af behandlingsstrategien har en EFS på 90% eller mere og fungerer tilfredsstillende.

TL2 + TL2 i del-studiet med tilfredsstillende respons på induktionsbehandling (ERA)

Dette er en åben lodtrækning mellem to kemoterapibehandlinger hvor EFS sammenlignes med DE-COPDAC-21 og COPDAC-28. En signifikant forbedring i 5 års-EFS vil være på 5%, hvilket vil betyde en øgning i EFS fra 88% til 93%. Dette svarer til en log-hazard ratio (lhr) på 0.566, hvor den positive log hazard ratio er til fordel for den eksperimentelle arm. Det forventes at 1345 patienter inkluderes i dette del-studie sv.t. 672 i hver arm. Med et forventet antal deltagere på på 1345 (>1200) vil der være 84% styrke til at afvise null-hypotesen med et to-sidet signifikans niveau på 5%.

TL2 + TL3 med utilfredsstillende respons på behandlingen (ERA)

Hos TL2 og TL3 patienterne ønsker man at vise, at intensivering i kemoterapi med DE-COPDAC-21 sammen med reduceret strålebehandling, mod kun med de områder som ved den sene respons evaluering (LRA) fortsat er PET positive, har den samme, eller endnu bedre EFS, sammenlignet med standard COPDAC med standard strålebehandling.. Hvis det viser sig at være tilfældet, vil den eksperimentelle arm vælges som fremtidig standard behandling for at undgå senfølger til

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

strålebehandlingen. Styrken i dette studie er begrænset grundet antallet af patienter som er tilgængelig i Europa. Dette er der taget højde, for i de statistiske analyser.

Forskellen i EFS i mellem de to behandlingsarme måles som log-hazard ratio med et 95% CI. Det forventes at 424 patienter vil blive inkluderet ca. 212 patienter i hver arm, og det forventes at der vil være 60 events, hvis man antager der ikke er nogen forskel mellem de to arme. Udfra styrkeberegninger vil den eksperimentelle arm være sammenlignelig med standardd armen, hvis der er mindre en 4% forskel i EFS, når man antager en "overall" EFS rate på 82-85%. Er dette tilfældet vil den nedre konfindensgrænse sv.t. en forskel i EFS rater på mindre end 6.5%. Er dette tilfældet er det sikkert at antage, at der ikke er forskel mellem de to behandlingsarme, altså ingen reduktion i EFS i den eksperimentelle arm i forhold til standard armen (ingen reduktion i efficacy).

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

Patienterne med nydiagnosticeret klassisk Hodgkin Lymfom under 18 år. Det forventes, at minimum 2200 patienter vil blive inkluderet i studie perioden.

Inklusionskriterier:

Histologisk bekræftet diagnose med klassisk HL

Under 18 år ved diagnose

Underskrevet informeret samtykke af patienten/ eller patients forældre/værger ihht. nationale lovkrav

Negativ graviditetstest som er mindre end 2 uger gammel, hos piger der er seksuelt aktive

Eksklusionskriterier

Tidligere behandlet med kemoterapi eller modtaget strålebehandling for anden kræftsygdom.

Tidligere behandlet for Hodgkin Lymfom (fraset patienter givet præfase i 7-10 dage med steroid behandling pga. stor mediastinal tumor (tumor i brysthulen))

Diagnose med lymphocytic predominant Hodgkin Lymfom

Kontraindikation eller kendt hypersensitivitet (allergier) til forsøgsbehandlingen.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Konkormitante sygdomme med kendt immundefekt sygdomme bla. AIDS og pos. HIV test
Bosiddende uden for de deltagende studielande, hvor langtidsopfølgning ikke kan garanteres.

Graviditet og amning

Patienter som er seksuelt aktive, og som nægter at anvende prævention under behandlingen og minimum 1 måned efter endt behandling

Forsøgets varighed

Inkluderingsperioden forventes at vare 6 år (2015-2021) 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. Efter dette tidspunkt *kan* patienten indgå i en ren observational protokol. EuroNET PHL-C2 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: 30. september 2021.

7) Bivirkninger og ulemper til behandlingen

Den seneste udgave af produktresuméerne for samtlige lægemidler i lægemiddelforsøgene i Euro-NET-PHL-C2 protokollen vil være referencedokumenter for, hvorvidt en bivirkning betragtes som uventet eller ej i det aktuelle forsøg.

Nedenfor beskrives de hyppigste og alvorligste bivirkninger ved de lægemidler og strålebehandlingen, der indgår i **Euro-NET-PHL-C2 eksperimentelle arm DE-COPDAC-21**. De øvrige behandlinger i Euro-NET-PHL-C2 protokollen betragtes af børnekræftlægerne i Danmark som den aktuelt bedste standardbehandling. De forventede bivirkninger i forbindelse med disse standardbehandlinger beskrives for patient og/eller forældre i henhold til sædvanlig klinisk praksis.

Strålebehandling af HL gives i lave doser, men nogle gange mod relativt store områder af kroppen. Meget få patienter har brug for at være indlagt, mens de får strålebehandling. De akutte bivirkninger er som regel få, men nogle patienter er trætte og får måske kvalme af strålebehandling. Huden kan 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 gå 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

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

med besvær at få børn og for tidlig menopause. Strålebehandling kan forårsage hæmmet vækst og lavt stofskifte. En sjælden, men alvorlig bivirkning efter behandling for Hodgkins lymfom er en øget risiko for ny kræft senere i livet, som gør sig særligt glædende ved brugen af strålebehandling.

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

Som beskrevet tidligere skal patienten scannes ved såkaldt FDG-PET-CT. Sådan en scanning vil gennemføres 2 eller 3 gange. Ved en CT-scanning anvender røntgenstråler. FDG-PET-scanning anvendes radioaktive sporstoffer og giver dermed også ekstra stråling. Vi undersøger med anvendelse af så få stråler som muligt. Stråling måler vi i milliSievert (mSv), og i dette projekt er den *ekstra* stråledosis patienten potentielt kan blive udsat for maksimalt 10 mSv, sv.t. den ekstra 3. FDG-PET-CT scanning, som gives til patienter med moderat og avanceret sygdom, som fortsat havde rest-aktivitet ved deres 2. FDG-PET-CT scanning. 10 mSv svarer til den naturlige baggrundsbestråling i lidt over 3 år (3 mSv årligt). I teorien kan man omregne denne stråledosis til en forøget risiko for at dø af kræft i fremtiden. Vores beregninger giver en stigning i risikoen på 0,05 %. Det vil sige den samlede risiko for at dø af kræft stiger fra 25 % (som er risikoen i den almindelige danske befolkning) til maksimalt 25,05 %. Stråledosis ved den ekstra scanning er meget lille i forhold til den stråledosis som gives ved selve strålebehandlingen.

Kræftbehandling har bivirkninger, der kan være generende og sommetider alvorlige. Kemoterapi (alle deltagere) og strålebehandling (nogle deltagere) er stadig den behandling der skal til for at helbrede patienterne. Børn og unge som behandles med DECOPDAC får en mere intensiv kemobehandling og dermed også flere bivirkninger til behandlingen. Vi mener, at DECOPDAC kurene er designet således, at bivirkningerne er på et acceptabelt niveau i forhold til behandling af Hodgkins lymfom generelt. Dette overvåges nøje i undersøgelsen. Der er ingen sikkerhed for, at DECOPDAC kurene er mere effektive i forhold til at helbrede flere patienter, eller at de tillader reduktioner i strålebehandling. Det kan være, at risikoen for tilbagefald vil stige noget. Dette vil blive overvåget nøje, mens undersøgelsen pågår. Det er temmelig god chance for helbredelse ved et tilbagefald.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

8) Økonomiske forhold

Vores kolleger på Universitet i Giessen, Tyskland har igangsat forsøget og betaler via en bevilling fra Deutsche Krebshilfe (svarende Kræftens Bekæmpelse i Danmark) for at gennemføre selve studiet, analyse af behandlingsresultaterne og for de praktiske udgifter bl.a. for overførslen af røntgenbilleder og Pet-CT scanningsbilleder fra Danmark til Tyskland. Al udredning og behandling uanset om barnet 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 EuroNet-PHL-C2 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 eller de fonde som støtter forsøget.

Der vil ikke blive tilbudt patienten honorar eller nogen former økonomisk kompensation for at deltage i forsøget.

Skader opstået som følge af patientens deltagelse i forsøget dækkes efter gældende retningslinjer af regionernes Patientforsikring, disse retningslinjer kan ses i "Lov om klage- og erstatningsadgang".

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

Videnskabsetisk redegørelse

I Danmark får cirka 180 personer i alderen 0-18-år hvert år diagnosticeret kræft, heraf ca. 15 HL. Af disse personer overlever ca. 98%, men mange af patienterne er præget af en betydelige

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

senfølgebyrde, hvor en af de alvorlig bivirkning efter behandling for HL er en øget risiko for ny kræft senere i livet, som gør sig særligt glædende ved brugen af strålebehandling.

Det er derfor vigtigt at indsamle viden om hvordan man kan optimere behandlingen af HL hos børn og unge, så den høje overlevelse bibeholdes men senfølgebyrden nedsættes. Målet er at kunne reducere antallet af patienter som modtager strålebehandling i dag fra ca. 50% til 10%. Da HL er en sjælden sygdom 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 og unge. Ud fra de hidtidige erfaringer med de lægemidler der anvendes i Euro-Net-PHL-C2 protokollen, er der begrundet håb om at forsøgets behandling vil gavne en del af forsøgsparticipanterne. Dette håb skønnes at stå i et rimeligt forhold til de bivirkninger der kan forventes ud fra de hidtidige undersøgelser af lægemidlerne.

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

De forsøgsansvarlige læger på hvert forsøgssted 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.

Formularerne 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

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

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

- (A) "projektet vedrører den kliniske tilstand, som barnet eller den unge befinder sig i, og projektet giver patientgruppen en direkte gevinst": HL forekommer særligt hyppigt blandt teenagere og unge voksne, og biologisk såvel som behandlingsmæssigt er der forskel på HL hos børn og hos voksne. Desuden får en betydelig del af patienterne blivende følger af behandlingen for HL.
- (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 HL i visse tilfælde er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes i disse tilfælde at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor.

11) Hvervning af deltagere

Behandling af HL hos børn og unge er i Danmark centraliseret til de fire børneonkologiske afdelinger i Aalborg, Aarhus, Odense og København og 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 HL. Ved at varetage dette

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

arbejde har de også de pædagogiske forudsætninger for at formidle til børn og unge samt disses familier.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Cyclophosphamid er kemoterapi (cellegift) fra gruppen af *alkylerende stoffer*, dvs. stoffer der via kemiske reaktioner binder sig til og skader cellernes arvemateriale DNA. Som andre typer kemoterapi har cyclophosphamid ofte bivirkninger. De hyppigste og alvorligste kendte bivirkninger ved cyclophosphamid er beskrevet i tabellen nedenfor.

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0, 1 til < 1 % af patienterne)
Feber	Kulderystelser, kraftsløshed	Hjertesvigt, hjertebanken, sygdom i hjertemuskulaturen
Påvirkning af knoglemarven med øget tendens til infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer, træthed og svimmelhed pga. mangel på røde blodlegemer og øget tendens til blødninger pga. mangel på blodplader	Infektioner	Nervebetændelse f.eks. på arme og ben
Hårtab	Nedsat antal sædceller i sædvæsken	Blodforgiftning, alvorlig allergisk tilstand med hurtigt blodtryksfald, åndedrætsbesvær og evt. kramper (anafylaktisk chok)
Blærebetændelse, blod i urinen*		Høretab

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) er set påvirkning af leverens funktion, hjerterytmeforstyrrelser eller udebleven menstruation.

Meget sjældent (< 0,01 % af patienterne) er set alvorlige hudreaktioner.

*Blærebetændelse og blod i urinen kan forebygges vha. det urinvejs-slimhinde-beskyttende stof mesna, som altid gives sammen med cyklophosphamid.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Dacabazin er kemoterapi (cellegift) fra gruppen af *alkylerende stoffer*, dvs. stoffer der via kemiske reaktioner binder sig til og skader cellernes arvemateriale DNA. Som andre typer kemoterapi har dacabazin ofte bivirkninger. De hyppigste og alvorligste kendte bivirkninger ved dacabazin er beskrevet i tabellen nedenfor.

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0, 1 til < 1 % af patienterne)
Feber	Hårtab	Føleforstyrrelser i ansigtet
Påvirkning af knoglemarven med øget tendens til infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer, træthed og svimmelhed pga. mangel på røde blodlegemer og øget tendens til blødninger pga. mangel på blodplader	Lysoverfølsomhed (fotosensibilitet)	Allergiske/anafylaktiske reaktioner
Kvalme og opkastninger	Influenzalignende symptomer	

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) er set påvirkning af leverens funktion og lever-venebloodprop.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Doxorubicin er et *antracyclinderivat* og hører til gruppen af kemoterapeutika (cellegifte) der hæmmer et af de systemer (topoisomeraser) cellerne bruger til at kontrollere og reparerer skader på cellernes arvemateriale DNA. Det hører til gruppen af *topoisomerase-II-hæmmere*. Som andre typer kemoterapi har doxorubicin ofte bivirkninger. De hyppigste og alvorligste kendte bivirkninger ved doxorubicin er beskrevet i tabellen nedenfor.

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0, 1 til < 1 % af patienterne)
Diarré, kvalme, opkastning, mundbetændelse, Rødlig farve af urinen	Mavesmerter, slimhindebetændelse i spiserøret	Tyktarmsbetændelse, blødning fra tarmen
Påvirkning af knoglemarven med øget tendens til infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer, træthed og svimmelhed pga. mangel på røde blodlegemer og øget tendens til blødninger pga. mangel på blodplader	Blodforgiftning	Blodkræft
Kraftsløshed, Kulderystelser, Nedsat appetit, Temperaturstigning. Hedeture	Forhøjede leverenzzymer og galdesalte	
Hårtab	Kemisk øjenbetændelse Hudforandringer (øget pigmentering) og negle forandringer, hudkløe	
Hududslæt særligt på håndflader og fodsåler		
EKG forandringer- hjerteroverledningsforstyrrelser Karbetændelse	Påvirkning af hjertes pumpefunktion, hjerterytmeforstyrrelser	Blodpropper i venesystemet
Udebleven menstruation/nedsat antal sædceller i sædvæsken		

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) ses egentlig anafylaktiske reaktioner (allergiske)

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Etoposid er kemoterapi (cellegift) fra gruppen *topoisomerase 1-hæmmere*. Det er stoffer, der hæmmer et af de systemer (*topoisomeraser*) cellerne bruger til at kontrollere og reparere skader på cellernes arvemateriale DNA. Som andre typer kemoterapi har Etoposid ofte bivirkninger. De hyppigste og alvorligste kendte bivirkninger ved etoposid er beskrevet i tabellen.

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0,1 til < 1 % af patienterne)
Abdominalsmerter, Kvalme, opkastning, forstoppelse	Feber, diare, mundbetændelse	Anafylaktiske allergiske reaktioner Angioødem (hævelse af tunge, ansigt)
Leverpåvirkning.		Nervepåvirkning af det perifere nervesystem
Hårtab	Pigmentforandringer i huden.	
Påvirkning af knoglemarven med øget tendens til infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer, træthed og svimmelhed pga. mangel på røde blodlegemer og øget tendens til blødninger pga. mangel på blodplader	Blodforgiftning Lungebetændelse	Blodkræft
	Nældefeber, rødme af huden, hudkløe	

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) ses egentlig kemisk lungebetændelse, øget bindevævsdannelse i lungerne, kramper, svær hudreaktion med skallende hud (toksisk epidermal nekrolyse/Steven Johnsons Syndrom) forbigående blindhed, øjennervebetændelse.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Vincristin er et *antimitotikum* og et naturligt forekommende plantegift, der hører til gruppen af kemoterapeutika (cellegifte), der hæmmer cellens mikrotubulinsystem, som derved forhindrer cellerne i at dele sig, og de går til grunde. Som andre typer kemoterapi har vincristin ofte bivirkninger. De hyppigste og alvorligste kendte bivirkninger ved vincristin er beskrevet i tabellen nedenfor.

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0,1 til < 1 % af patienterne)
hårtab		
Mavesmerter, forstoppelse	Diare, tarmlammelse (paralytisk ileus)	Blødning fra tarmen
Smerter i kæber, ben og arme	Rygsmerte, muskelsmerter, svimmelhed, bevægeforstyrrelser, talebesvær	Kramper, koma, hjernebetændelse
Hængende øjenlåg	Hududslæt	
Hæshed		
Nervepåvirkning – neuropati		vandladningsbesvær
Nedsatte perifere reflekser		
Påvirket knoglemarvsfunktion, med nedsat immunforsvar	Påvirkning af knoglemarven med øget tendens til infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer, træthed og svimmelhed pga. mangel på røde blodlegemer og øget tendens til blødninger pga. mangel på blodplader	Allergiske reaktioner

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) er set forstyrrelser i salt og vandbalancen (SIADH) samt forbigående blindhed og høretab, samt øjennervebetændelse.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT: 2012-004053-88
Dansk protokolresume: EuroNet-PHL-C2	

Prednisolon er et kunstigt fremstillet binyrebarkhormon, som har en hæmmende indvirkning på proteinsyntesen af lang række kræftceller, men i særliggrad kræftceller fra lymfe- og knoglemarvssystemet, og denne hæmning medfører at lymfom-cellerne går til grunde. Prednisolon har også en lang række bivirkninger, hvor de hyppigst er beskrevet i tabellen nedenfor. Bivirkninger er afhængig af dosis og varighed af binyrebarkhormon-behandlingen

Meget almindelige (≥ 10 % af patienterne)	Almindelige (≥ 1 til < 10 % af patienterne)	Ikke almindelige (≥ 0, 1 til < 1 % af patienterne)
Øget væske i kroppen	Forhøjet blodtryk, hjerteinsufficiens	Forværring af allerede eksisterende sukkersyge
Påvirkning af knoglemarvsfunktionen	Forhøjet fedt og kolesterol i blodet	sukkersyge
Nedsat produktion af hormoner fra binyrebarken	Ændret stemningsleje, opstemthed og depression	Hallucinationer, psykose, mani
Saltbalance forstyrrelser	Hududslet, striae, sårhelingskomplikationer, øget svedtendens, tyndhud/hudatrofi	osteonekrose
Svage muskler	Øget tendens til at tisse om natten	Allergiske reaktioner
Nedsat sukker tolerans	menstruationsforstyrrelse	Nyresten
Ændring i fedtdepoter og vægtøgning		
Sløring af infektioner		
Forhøjet tryk i øjet, gråstær		
Afkalkning af knogler, væskethæmning		

Sjældent (≥ 0,01 til < 0,1 % af patienterne) er set blodpropper, seneruptur og grønstær.

Meget sjældent (< 0,01 % af patienterne) er set bugspytkirtelbetændelse, godartet forhøjet intrakranielt tryk, ketoacidose, og kramper