

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,  
Juliane Marie Centret  
Rigshospitalet

EudraCT number: 2017-001691-39

## Dansk protokolresume LBL2018

**1. Titel:** International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma

### Forkortelse/Akronym

LBL2018

### 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](mailto: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](mailto:Lisa.Hjalgrim@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

Forsøgsansvarlig overordnet i Europa: NHL-BFM Germany, Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt  
Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie, Domagkstraße 24, 48149 Münster, Germany  
[birgit.burkhardt@ukmuenster.de](mailto:birgit.burkhardt@ukmuenster.de)

Sponsor for det samlede forsøg: Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany

### 3. Formål med forsøget

Non-Hodgkin's lymfom (NHL), lymfekræft, er den fjerde mest almindelige kræftform blandt børn og unge. Indenfor NHL er lymfoblastiske lymfomer (LBL) den næststørste undergruppe. Hvert år bliver omkring 6 børn og unge syge af LBL i Danmark. LBL er en kræftform, som udgår fra visse af vores immunforsvars celler, de såkaldte hvide blodlegemer også kaldet lymfocytter. Når man har LBL, er der sket en malign ændring i lymfocytterne, som medfører, at de ikke kan fungere som immunforsvarsceller og de vokser ukontrolleret. Disse ændrede kræftceller kaldes lymfomceller eller lymfoblaster. De forbliver i et umodent stadium af deres udvikling og kan derfor ikke fungere som en moden, normal sund lymfocyt.

Diagnosticering og bestemmelse af sygdommens udbredelse, samt behandlingen hos børn og unge med LBL, er gennem en årrække udviklet og gradvist forbedret gennem internationale

## Dansk protokolresume LBL2018

samarbejder særligt i Tyskland og de øvrige nordiske lande. Danmark har deltaget i disse undersøgelser i næsten 20 år. Disse undersøgelser viser, at langt de fleste patienter med LBL kan helbredes af deres sygdom, men desværre ikke alle. I dag overlever omkring 85% af alle børn og unge med LBL, ved tilbagefald af sygdommen er prognosen yderst dårlig. Intensiv kemoterapibehandling af LBL er forbundet med en lang række bivirkninger og øget sygelighed og dødelighed. Vi håber med forsøget, at opnå at kunne nedsætte antallet af børn og unge med LBL som får tilbagefald og derved øge overlevelsen. Samtidig forventes det at forsøget vil bidrage til at forstå mere om sygdommens biologi, og de bivirkninger som opstår ved behandlingen. Dette har betydninger for hvordan behandling af LBL hos børn og unge i fremtiden vil blive tilrettelagt.

LBL behandles udelukkende med kemoterapi og varigheden af behandlingen er 2 år for alle patienter. Behandlingen vil være mest intensiv de første 6 måneder.

Formålene ved LBL2018 forsøget er primært, at

- 1) ved tilfældig fordeling (randomisering) at give et stærkere binyrebarkhormon kaldte dexamethason fremfor et svagere binyrebarkhormon prednison i induktionsbehandlingen til alle patienter, og
- 2) ved tilfældig fordeling at give mere intensiv cellegift/kemoterapi bestående af flere forskellige kemoterapistoffer til patienter med udbredt sygdom og/eller ugunstige forandringer i arvematerialet af deres lymfoceller i stedet for standard kemoterapibehandling.

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:

- at vurdere den samlede behandlingseffekt ud fra den samlede overlevelse af patienter behandlet i forsøget
- at vurdere bivirkningerne ved behandlingen og eventuelle forskelle i bivirkningerne mellem de forskellige lodtrækningsarme i forsøget
- at undersøge om andre specifikke forandringer i arvematerialet i T-LBL patienternes lymfomvæv, kan kobles til risikoen for tilbagefald af sygdommen.
- At undersøge om måling af spredning til knoglemarven på diagnosetidspunktet (minimal disseminated disease (MDD)) og måling af restsygdom (MRD) i knoglemarven under behandlingen har en prognostisk betydning

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

Dette forsøg: LBL 2018 er åbent for alle patienter med non-Hodgkins lymfom af typen LBL under 18 år i Danmark, og er ledet af vores kolleger på Universitets Hospitalet i Münster. Forsøget foregår i følgende lande: Tyskland, Belgium, Frankrig, Italien, Norge, Sverige, Finland, Holland, Ungarn, Rusland, Irland, Polen, Spanien, Portugal, Slovakiet, Israel og

## Dansk protokolresume LBL2018

Hong Kong. Målet er at inkludere minimum 600 patienter med LBL over de næste 5 år med start fra marts 2019.

### Sammendrag af behandlingen

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

#### *Inden behandlingsstart*

Inden behandlingen påbegyndes, vil lægen foretage følgende rutinemæssige test:

- Helbredsundersøgelse, herunder måling af vægt og højde
- Blodprøver
- Biopsi – vævsprøve for at bekræfte diagnosen LBL og for at bestemme hvilken undertype af LBL, der er tale om med såvel immun-markører og genetiske undersøgelser
- Knoglemarvsundersøgelse (–biopsi). Denne test viser, om sygdommen har spredt sig til knoglemarven.
- Lumbalpunktur – denne undersøgelse for at vise om LBL har spredt sig til væsken omkring hjernen – den såkaldt cerebrospinalvæske
- Scanninger (CT, MRI, PET-CT, Ultralyd, røntgenbillede), typen af scanning afhænger af hvor kræftsvulsten sidder i kroppen.
- Undersøgelse af hjertet med ekkokardiogram

Risikoinddeling af patienternes sygdom er baseret på følgende faktorer,

- 1) Om væsken omkring hjernen (cerebrospinalvæsken CSV) indeholder lymfocytter. Dette fænomen kaldes CNS involvering.
- 2) Hvilken undertype af LBL, der er tale om. Dette bestemmes ved overflademærker på lymfocytterne (såkaldte immunfænotype). Der er to grupper af LBL: T-LBL og præ-B-LBL
- 3) Ved T-LBL, om der er specifikke ugunstige forandringer i arvematerialet i lymfocytterne, såkaldt *NOTCH1* og *FBXW7* *wildtype* forandringer.
- 4) Hvor udbredt sygdommen på diagnosetidspunktet

Der skelnes i dette forsøg mellem 3 risikogrupper og afhængig af udbredelsen af sygdommen og hvilken undertype af LBL, der er tale om, bestemt ud fra biologiske og genetiske undersøgelser af patientens lymfocytter. Kemoterapien vil variere i intensitet afhængig af udbredelsen af sygdommen.

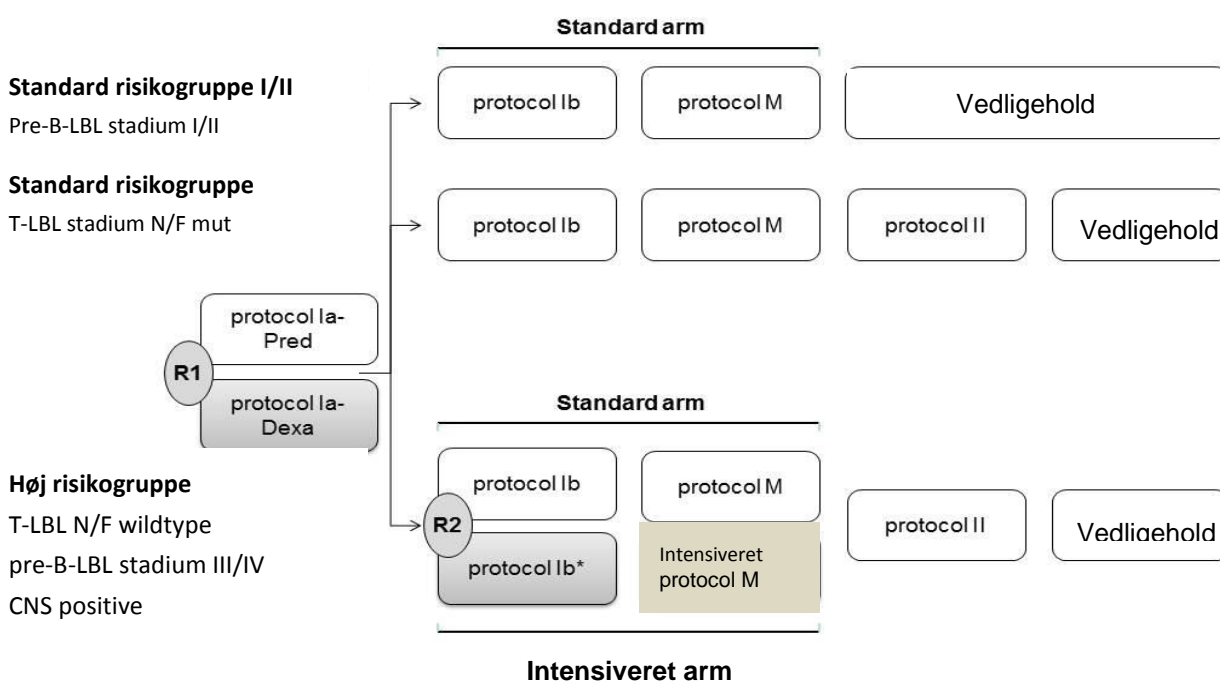
De tre risikogrupper af LBL patienter fordeler sig således:

- **SR I/II:** Standard risikogruppen for patienter med præ-B-LBL i stadium 1 og 2, dvs. patienter der ikke har udbredt sygdom
- **SR:** Standard risikogruppen for patienter med T-LBL med gunstige forandringer i arvematerialet i lymfocytterne, eller hvor der ikke er undersøgt for forandringer i lymfocytternes arvemateriale

## Dansk protokolresume LBL2018

- **HR:** Højrisikogruppe for alle patienter med CNS involvering, patienter med T-LBL med ugunstige forandringer i arvematerialet i lymfekræftcellerne og alle patienter med præ-B-LBL med udbredt sygdom (stadium 3+4)

### LBL2018: Behandlingsplan



Ovenfor ses en oversigt over LBL2018 forsøget

Behandlingen består af kemoterapi og binyrebarkbehandling for alle tre grupper af patienter. Kemoterapi gives i pille-form eller som infusion (intravenøst) via et centralt venekateter (CVK) i et blodkar (venerne) eller som indsprøjtning i væsken omkring hjernen (intratekalt). Kemoterapi gives på bestemte dage efter en behandlingsplan over flere måneder. Patienterne vil få en plan udleveret så de kan se på hvilke dage de skal indlægges for at modtage kemoterapi, og hvor længe de normalt er nødt til at blive på hospitalet. Normalt gives kemoterapi intravenøst over en til flere dage med pauser ind i mellem, tabletter skal ofte indtages dagligt i lange perioder og intratekale behandlinger gives altid i fuld bedøvelse. Der anvendes udelukkende godkendte lægemidler i forsøget i standard doser, og hvilke der anvendes i de forskellige behandlingsfaser er vist på oversigten nedenfor:

## Dansk protokolresume LBL2018

- **Forfasen:** prednisolon, methotrexat (intratekalt, dvs. i væsken omkring hjernen den såkaldte cerebrospinalvæske). Patienter med CNS-ivolveringen: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt.
- **"Protokol Ia-Pred":** prednisolon, vincristin, daunorubicin, PEG-L-asparaginase, methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekal.
- **"Protokol Ia-Dexa":** dexamethason, vincristin, daunorubicin, PEG-L-asparaginase, methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekal
- **"Protokol Ib":** cyclophosphamid, cytarabin, mercaptopurin, **PEG-L-asparaginase (en dosis)**, methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt
- **"Protokol Ib\*":** cyclophosphamid, cytarabin, mercaptopurin, **PEG-L-asparaginase (tre doser)**, methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt
- **"Protokol M":** mercaptopurin, methotrexat (intravenøs og intratekalt). Patienter med CNS-invovlering: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt.
- **"Intensiveret protokol M":** mercaptopurin, methotrexat (intravenøs og intratekalt), **dexamethason, vincristin, cytarabin, cyclophosphamid, vindesin, daunorubicin, ifosfamid.** Patienter med CNS-involvering: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt.
- **"Protokol II":** dexamethason, vincristin, doxorubicin, cyclophosphamid, cytarabin, thioguanin, methotrexat (intratekalt). Patienter med CNS-invovlering: desuden cytarabin og prednisolon intratekalt.
- **"Vedligeholdelsesbehandling"** (maintenance): Mercaptopurin, methotrexat som tablet behandling. Patienter med CNS-involvering: desuden methotrexat, cytarabin og prednisolon intratekalt.
- I tilfælde af overfølsomhed (allergi) overfor PEG-L-asparaginase gives asparaginasepræparatet Erwinase som erstatning.

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:

- ved en tilfældig fordeling (randomisering 1) om binyrebarkhormonet dexamethason (10mg/m<sup>2</sup>/dag i 14 dage) i stedet for prednison (60mg/m<sup>2</sup>/dag i 21 dage) nedbringer risikoen for tilbagefald til centralnervesystemet (CNS) blandt alle patienter behandlet i protocol1a
- undersøge, ved en tilfældig fordeling (randomisering 2), om patienter med såkaldt højrisikosygdom har gavn af mere intensiv kemoterapibehandling "protokol Ib\*" og "intensiveret protokol M" versus standardbehandling af "protokol Ib" og "protokol M"

Hvis det ved lodtrækning afgøres, at patienten skal have den mere intensive behandling, betyder det, at han/hun får to ekstra doser af den medicin, som hedder PEG-asparaginase i protokol Ib\*, og at to ud af 4 kemoterapiserier, der hedder højdosis methotretaxe, byttes med 2 intensive kemoblokke i den intensiveret protokol M.

## Dansk protokolresume LBL2018

Behandlingseffekten: vurderer vi på fastlagte tidspunkter sv.t. behandlings dag 33, før protokol M, før protokol II, før start på vedligeholdelsesbehandlingen og efter 1 og 2 år (ved afslutning) med,

- CT/PET CT ved dag 33 og eventuelt før protokol M.
- Ultralyd af alle lymfeknudestationer og maven og røntgen af brystkasse fra protokol M og frem.
- Knoglemarvsprøver ved dag 33, hvis der var involveringen af knoglemarven ved sygdomsdebut.

Opfølgning: Vi følger patienterne med lægeundersøgelse og blodprøver 1 gang om måneden det første år, herefter hver 2. måned det 2. år, hver 4. måned det 3. år og hver 6. måned det 4. og 5 år efter afsluttet behandling. Der laves kun nye scanninger hvis der er symptomer på tilbagefald af sygdommen.

Blodprøver: Ved diagnose tages ca. 20 -30 ml blod. Vi tager regelmæssigt blodprøver på patienterne gennem hele behandlingen, men kun det samme antal, som der ville blive taget udenfor forsøg, det skønnes at der tages ca 7-10 ml ved rutine blodprøver.

Knoglemarvsprøver: Der tages ved diagnosetidspunktet ca. 20ml knoglemarvaspirat og ved evt. efterfølgende knoglemarvskontrol dag 33 udtages ca. 15 ml knoglemarvaspirat.

Lumbalpunktur: Der laves lumbalpunktur i fuld bedøvelse på diagnosetidspunktet og sidenhen løbende som led i behandlingen. Ved hver lumbalpunktur vil der også blive givet kemoterapi ind i rygmarvsvæsken. Der vil ved den diagnostiske lumbalpunktur blive taget ca. 4 ml CSV fra til undersøgelser og ved de efterfølgende prøver ca. 2 ml CSV.

Scanninger: Typen af scanninger kan variere afhængig af hvor lymfomet sidder hos patienten. Plan for scanning er nænt ovenfor.

### Biologisk materiale der udtages fra forsøgspersoner

Der vil blive indsamlet biologisk materiale (lymfomvæv, knoglemarv, blod og cerebrospinalvæske) i forskningsbiobank på det sygehus, hvor patienten behandles, som led i kvalitetskontrol og sikring af korrekt diagnose på patienterne, som indgår i studiet. Der er særlige regler for sådanne danske biobanker, som vi vil overholde, den såkaldte databeskyttelseslov. Der udtages ikke ekstra biologisk materiale på patienterne end hvad der er vanlig klinisk praksis. På side 59 i protokollen er beskrevet hvor meget materiale der udtages. Det er et krav, at alle patienter, som deltager i studiet, får deres diagnose bekræftet ved en af studiet godkendt reference patologer, som i Norden er reference patolog i Sverige, Sahlgrenska Universitets Sygehus i Göteborg. Hvis patienten diagnosticeres med T-LBL vil dets vævsprøver ligeledes blive sendt til enten Tyskland til Universitets Hospitalet i Münster, eller til Kromosomlaboratoriet, Rigshospitalet i København, hvor de genetiske undersøgelser af lymfom-cellerne kan foregå. Dette for at sikre ensartet diagnostik af alle patienter, som indgår i forsøget. Disse undersøgelser er med til at bestemme, hvilken type behandling patienten skal modtage. Der er ikke tale om, en omfattende kortlægning af patienternes arvmasse, men udelukke bestemmelse af genetiske markører i selve kræftcellerne, som

## Dansk protokolresume LBL2018

kan have betydning for sygdommens biologi og prognose. Alle prøverne vil være pseudoanonymiseret dvs. udstyret med et forsøgsnummer i stedet for patientens navn og personnummer. De prøver, der er sendt til udlandet, er underlagt det pågældende lands lovgivning om biobanker. Vævsprøverne der er sendt til Sverige til reference patologi vil alle blive returneret til Danmark til de respektive sygehuse forskningsbiobanker indenfor 6 måneder.

Overskydende vævsprøver sendt til Tyskland, vil, efter alle analyser, som er beskrevet i forsøgsplanen, er gennemført, og studiet er afsluttet senest juni 2027, enten blive destrueret eller blive sendt tilbage til Danmark til de respektive sygehuse i Danmark.

Såfremt der er overskydende biologisk materiale fra forskningsbiobankerne i Danmark, vil dette, når forsøget er afsluttet juni 2027, overgå til en biobank, for eksempel "Dansk Cancer Biobank" til fremtidig forskning, hvor Databeskyttelseslovens bestemmelser fortsat overholdes.

I tilfælde at, at man ønsker, at anvende det overskydende biologiske materiale til et nyt forskningsprojekt, vil et sådan forskningsprojekt altid blive anmeldt til den videnskabetiske 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

### Ekstra forskning tilknyttet forsøget (Add on studier):

I tilknytning til LBL2018 forsøget foregår der en række ekstra forskningsprojekter, som alle udføres indenfor rammerne af LBL2018 behandlingsforsøget. 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 LBL2018 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 LBL2018 forsøget.

Projekterne baseres på scanningsresultaterne fra de allerede udførte PET-CT eller PET-MR scanninger og på yderligere undersøgelser af overskydende materiale fra patienternes vævsprøver taget på diagnosetidspunktet og som er gemt i en forskningsbiobank på det sygehus, hvor patienten behandles. Det kræver ingen yderligere blodprøver eller vævsprøver for at kunne gennemføres. Disse projekter kommer ikke umiddelbart til gavn, men vil bidrage til at øge vores viden om LBL's biologi og behandlingsmuligheder i fremtiden og bedre tilpasse behandlingen til den enkelte patient. Patienterne vil ikke få adgang til egne resultater af disse undersøgelser, da vi endnu ikke ved hvad de enkelte resultater betyder for patientens sygdom og videre behandling.

#### 1) *Betydningen af FDG-PET til at vurdere behandlingsrespons:*

PET-CT / MR er en kombination af to scanninger i en og samme scanning, nemlig positronemissionstomografi (PET) og computertomografi (CT) eller magnetisk

## Dansk protokolresume LBL2018

resonansbilleddannelse (MR). Denne metode, tillader at man både kan se *hvor* det syge væv sidder i kroppen og hvor meget det fylder, men også hvor *metabolisk aktivt (levende)*, det er. Hos voksne patienter med alle typer af lymfom og hos børn og unge med Hodgkins lymfom har denne undersøgelsesteknik vist sig at være bedre egnet til at bestemme, hvor godt behandlingen har virket, end hvis man bare lavede en CT eller MR scanning uden PET. Gennem de sidste to årtier har anvendelse af FDG-PET CT/MR også bredt sig til børn og unge med non-Hodgkin lymfom og anvendes i dag, som en del af udredningen og behandlingsrespons vurderingen. Der findes ingen større undersøgelser af betydningen af PET-aktivitet *under* behandling hos børn og unge med LBL. Formålet med dette projekt, er derfor at samle PET-CT/MR scanningerne på alle patienter fra de deltagende lande og bl.a. undersøge om PET aktiviteten på et givent tidspunkt kan sige noget om patientens prognose. Deltagelse i dette studie betyder ikke at patienten får flere scanninger end det ellers ville have. Det betyder dog, at patientens scanningsbilleder vil blive sendt til review i et af de deltagende lande i EU. Billederne vil være pseudoanonymiseret dvs. markeret med et forsøgsnummer frem for patientens CPR-nummer og navn. Resultaterne/data af scanninger vil blive gemt i samme database, som det øvrige af forsøgsdata, nemlig Marvin, Xclinical, beliggende i Munich, Tyskland. Alle data vil blive behandlet fortroligt. Når databehandling til forsøget er gennemført vil data blive anonymiseret og gemmes ved Universitets Hospitalet i Münster. Data vil blive slettet efter 25 år. Data der opbevares i forsøgsdatabasen i Tyskland er underlagt den tyske lov om databeskyttelse.

### 2) *Bestemmelse af forandringer i arvematerialet i lymfekræftcellerne hos patienter med præ-B-LBL:*

Præ-B-LBL udgør ca. 20% procent af alle LBL tilfælde og er derfor noget mere sjældent forekommende end T-LBL. Derfor ved vi endnu meget lidt om de forandringer, der er i arvematerialet i præ-B-LBL lymfomcellerne, som har betydning for sygdommens biologi og prognose. Præ-B-LBL's biologi overlapper med den store kræftsygdomsgruppe i barnealderen som hedder præ-B-akut lymfatisk leukæmi (ALL), som vi har stor viden om. Der er dog en række forskelle mellem ALL og LBL bl.a. at prognosen ved tilbagefald ved de to sygdomme er vidt forskellig. Hvor ALL patienterne har en relativ god prognose, går det LBL patienterne langt dårligere. Vi ønsker i dette studie, at undersøge specifikke forandringer arvematerialet i lymfomcellerne hos præ-B-LBL patienter, hvor vi specifikt undersøger for "MLL-rearrangement", forandringer i "IKZF1-genet" og andre kandidat gener, og deres betydning for prognose. Der er ikke tale om, en omfattende kortlægning af patienternes arvemasse, men udelukke bestemmelse af bestemte genetiske markører i selve kræftcellerne, som kan have betydning for kræftsygdommens biologi og prognose. Vi vil sammenholde de genetiske undersøgelser med en række af oplysninger om patientens sygdom i øvrigt, så som udbredning, lokalisation af sygdommen og respons på behandlingen. Deltagelse i dette studie betyder, at væv taget fra patienten på diagnosetidspunktet sendes til Holland, Queen Maxima University Hospital, Utrecht.

## Dansk protokolresume LBL2018

Vævsprøven vil være pseudoanonymiseret med et forsøgsnummer. De prøver, der er sendt til udlandet, er underlagt det pågældende lands lovgivning om biobanker. Data fra undersøgelsen vil gemt i samme database, som det øvrige af patientens forsøgsdata, nemlig Marvin, Xclinical, beliggende i Munich, Tyskland. Data vil blive slettet efter 25 år. Data der opbevares i forsøgsdatabasen i Tyskland er underlagt den tyske lov om databeskyttelse. Alle data vil blive behandlet fortroligt. Når databehandling til forsøget er gennemført vil data blive anonymiseret og gemmes ved Universitets Hospitalet i Münster. Eventuelt overskydende vævsmateriale sendt til Holland vil, efter alle analyser, er gennemført, og studiet er afsluttet senest juni 2027, enten blive destrueret eller blive sendt tilbage til Danmark til de respektive afdelingers patologiafdelinger.

### *3) Genetiske faktorer der påvirker følsomheden overfor kemoterapi og øger risikoen for bivirkninger.*

Behandling af LBL medfører såvel akutte - til tider livstruende - som kroniske bivirkninger. Det er kendt, at patienters følsomhed overfor kemoterapistoffer er forskellige og skyldes formentlig forskelle i arvematerialet (gener) som styrer, omsætningen af de forskellige kemoterapi stoffer. I dette studie vil varianter i patienters arvemateriale blive undersøgt ved metoden Genome Wide Association Studies "GWAS" med henblik på at koble disse varianter til en risiko for at patienten får en specifik bivirkning. Der vil bl.a. blive kigget på genvarianter indenfor de gener, som styrer fedtstofskiftet, D-vitamin- som B6-vitaminomsætningen, og steroidomsætningen. Der er ikke tale om exom – eller gensekventering. Resultatet af disse analyser vil blive koblet til oplysninger om patientens bivirkninger til selve behandlingen. Resultatet af disse analyser vil forhåbentlig i fremtiden måske kunne bruges til at tilrettelægge behandlingen så patienterne får færre bivirkninger. Genvariantanalyserne vil foregå på overskydende blod, taget på diagnosetidspunktet patienten. Der vil kun blive analyseret hyppige genvariater, som er af tidligere kendt betydning for bestemte bivirkninger til LBL-behandlingen. Der søges i dette studie ikke efter kendte varianter af betydning for andre alvorlige sygdomme.. Det er konfereret med forsøgsansvarlig, at eventuelt kendte genvarianter af betydning for andre alvorlige sygdomme, vil automatisk blive filteret fra i analysen helt fra start og vil ikke blive gjort tilgængelig for hverken forsøgsansvarlige eller forskerne, og derfor er chancen for tilfældighedsfund lig 0. Analyserne vil foregå ved Universitets Hospitalet i Münster, Tyskland. Analysen vil blive foretaget på eksempelvis Illumina Infinium Omni2.5exome-8- BeadChip arrays eller lignende array. De bioinformatiske værktøjer, som vil blive anvendt afhænger af det array, som benyttes til analysen og vil ændrer sig over tid. Blodprøven sendes pseudoanonymiseret til Tyskland. De prøver, der er sendt til udlandet, er underlagt det pågældende lands lovgivning om biobanker. Eventuelt resterende blod fra genanalyserne vil blive destrueret. Data fra genanalyserne vil blive gemt i samme database, som det øvrige af patientens forsøgsdata, nemlig Marvin, Xclinical, beliggende i Munich, Tyskland. Alle data vil blive behandlet fortroligt. Når databehandling til forsøget er gennemført vil data blive anonymiseret og gemmes ved Universitets Hospitalet i Münster. Data vil blive slettet efter 25 år. Data der opbevares i forsøgsdatabasen i Tyskland er underlagt den tyske lov om databeskyttelse.

## Dansk protokolresumé LBL2018

### 4) *Minimal restsygdom hos børn og unge med lymfoblastisk lymfom:*

Med moderne molekylære metoder kan man bestemme selve små mængder af lymfoceller i blod og knoglemarv, også selvom man ikke kan se dem i et mikroskop. Dette kan gøres på diagnosetidspunktet, så kalder man undersøgelsen for bestemmelse af minimal dissemineret sygdom (MDD) og under behandlingen for at vurdere behandlingsrespons, så kaldes undersøgelsen for måling af minimal restsygdom (MRD). Betydningen af såvel MDD som MRD for patienternes prognose kendes ikke i dag. Selve teknikken som anvendes for at måle MDD og MRD er fuldt etableret og anvendes helt rutinemæssigt indenfor diagnostik og behandling af blodkræftpatienter. Vi vil derfor i denne undersøgelse beskrive gennemførligheden af måling af MDD og MRD på LBL patienter og undersøge betydningen af resultaterne for patienternes prognose og fremtidige risikogruppering. Analyserne vil foregå på blod og knoglemarv taget på patienten på diagnosetidspunktet og ved dag 33, tidspunkter hvor patienten under alle omstændigheder skulle have fortaget disse undersøgelser og der skal ikke tages en større mængde af prøvemateriale af den grund. Undersøgelserne foregår på Vævstype Laboratoriet Rigshospitalet. Data fra undersøgelsen vil gemt i samme database, som det øvrige af dit barns forsøgsdata, nemlig Marvin, Xclinical, beliggende i Munich, Tyskland. Alle data vil blive behandlet fortroligt. Når databehandling til forsøget er gennemført vil data blive anonymiseret og gemmes ved Universitets Hospitalet i Münster (sponsor). Data vil blive slettet efter 25 år. Data der opbevares i forsøgsdatabasen i Tyskland er underlagt den tyske lov om databeskyttelse.

### 5. Statistiske overvejelser:

Det forventes at rekruttere ca. 130 patienter med nyligt diagnosticeret LBL per år ialt ca. 600 patienter. Dette er et åbent lodtrækningsforsøg mellem to behandlingsarme hvor 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).

Studiespørgsmål vedr. randomisering R1: Baseret på tidligere resultaterne fra forsøget EURO-LB 02 (den tidligere forsøgsprotokol) var den samlede forekomst af CNS-tilbagefald (pCICR) ved 5 år,  $4 \pm 1\%$  blandt de 215 patienter, der fik prednison i induktion sammenlignet med 0% blandt de 104 patienter, der fik dexamethason ( $p = 0,03$ ). Hvis der randomiseres 528 patienter i LBL2018 forsøget og med forventet 12 events, vil være nok til at kunne bestemme forskel på 3,3% i forhold til basislinjen (5-årig pCICR 4%, mål pCICR 0,7%, HR = 0,17) med  $\alpha = 0,10$  (to-sidet) og power på 0,8. Man regner med at 80% af de patienter, som indgår i studiet kan randomiseres, det betyder, at antallet af patienter, der forventes at være randomiseret efter 5,25 år er 546, altså nok til at kunne svare på spørgsmål 1.

Studiespørgsmål vedr. randomisering R2: Resultaterne fra en fælles analyse af data fra AIEOP (den Italienske børneonkologiske sammenslutning), BFM (Tyske børneonkologiske sammenslutning) og SFCE (Spanske børneonkologiske sammenslutning) af 230 patienter

## Dansk protokolresume LBL2018

med tilgængelige data på mutationsstatus for NOTCH1 og FBXW7 (genetiske markører i lymfomvævet hos patienterne) behandlet i henhold til behandlingsprotokoller NHL-BFM 95 og EURO-LB 02 er grundlaget for beregning af baseline pEFS hos patienter med T-LBL. Patienter, der var NOTCH1/FBX7 wildtype havde en 5-års pEFS på 70% og patienter med pB-LBL og stadium III / IV sygdom havde 5 års pEFS på 67% i undersøgelsen EURO-LB 02 (tidligere forsøg). De såkaldte HR LBL-patienter.

Hvis 268 patienter randomiseres og der forventes 63 events, vil det være muligt at detektere en forskel på 13% (mål 5-årig pEFS 83% HR = 0,52), med  $\alpha = 0,10$  (to-sidet) og power på 0,8. HR LBL-patienter tegner sig for 50 % af alle patienter, og man forventer af andelen af patienter, der vil blive randomiseret i LBL2018 forsøget, at være 80%. Det betyder, at antallet af patienter, der forventes at være randomiseret efter 5,25 år, er 272 og dermed nok til at kunne svar på spørgsmål 2.

**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.

### Forsøgets varighed:

Forsøget er planlagt til at starte marts 2019 og åben for inklusion af patienter indtil 31. maj 2024, hver patient behandles i 2 år og alle patienter skal følges i minimum 3 år efter sidste randomisering dvs. indtil 31. maj 2027.

### 6.Forsøgspersoner herunder in- og eksklusionskriterier:

#### Inklusionskriterier

- Nydiagnosticeret med lymfoblastisk lymfom (LBL)
- Alder <18 år på diagnostidspunktet
- Patienten behandles ved en af de i forsøget deltagende børneonkologiske afdelinger
- Der foreligger et skriftligt informeret samtykke fra patienten (+18 år) eller forældremyndighedsindehaverne hos patienter < 18 år om deltagelse i forsøget
- Accept hos patienten (+18 år) eller forældremyndighedsindehaveren til at sende diagnostiske vævsprøver til reference patolog og reference molekylær biolog samt sende diagnostiskvævsprøver til de genetiske risikostratificerende analyser, givet der er væv nok tilbage efter standard diagnostiske undersøgelser er gennemført.

#### Eksklusionskriterier

- Lymfoblastisk lymfom som sekundær malignitet (en ny kræftsygdom)
- Ikke-lymfomrelateret relevant medicinsk, psykiatrisk eller sociale forhold som er uforenelige med forsøgsbehandling, herunder blandt andet

## Dansk protokolresumé LBL2018

- Tidligere organtransplantation
- Alvorlig immundefekt
- Demyeliniserende Charcot-Marie Tooth-Syndrom
- Alvorlige akutte eller kroniske infektioner, såsom HIV, VZV og tuberkulose
- Urinvejsinfektion, cystitis, obstruktion af urin afløbet, svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 20 ml / min)
- Alvorlig nedsat leverfunktion (bilirubin > 3 gange ULN, transaminaser > 10 gange ULN)
- Myokardieinsufficiens og svære arytmier
- Sår i mundhulen og kendte aktive gastrointestinale sår sygdom
- Kendt overfølsomhed overfor ethvert IMP og ethvert hjælpestof (anført i pkt. 6.1 i de respektive SmPC'er)
- Steroidbehandling med  $\geq 1$  mg / kg / dag i mere end to uger under den sidste måned før diagnosen
- Vaccination med levende vacciner inden for 2 uger før start af protokol behandling
- Behandling startet ifølge en anden protokol eller forbehandling med cytostatiske lægemidler
- Deltagelse i et andet klinisk forsøg, der forstyrrer protokollen, undtagen NHL-BFM Registry 2012 og andre forsøg med forskellige end-points, som kan løbe parallelt med LBL 2018 uden at påvirke resultatet af dette forsøg (for eksempel forsøg med kvalmestillende medicin, antibiotika, strategier for psykosocial støtte etc.)
- 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

### 7. Bivirkninger og ulemper til behandlingen

Specifikke engelsksprogede produktresuméer 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.

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 standardbehandlingen, som forsøgsbehandlingen.

## Dansk protokolresume LBL2018

Vi kan ikke på forhånd vide hvilke, eller hvor alvorlige bivirkninger patienterne får af forsøgbehandlingen – 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
- **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

Kemoterapi skader tumorceller men kan også skade kroppens raske celler. Dette kan give bivirkninger. Almindelige bivirkninger ved kemoterapi er blandt andet,

- Hårtab. Håret vokser dog ud igen efter afsluttet behandling
- Kvalme og opkastning – det kan vi give forbyggende behandling imod for at afhjælpe symptomerne
- 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 blegt. Der kan blive behov for blodtransfusioner.
  - Hvide blodlegemer beskytter kroppen mod infektioner. Nedsat antal hvide blodlegemer kan give en øget risiko for infektioner, der kan udvikle sig alvorligt. Hvis patienten får feber må det 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 knoglemarven er klar til næste serie kemoterapi.

Alle kemoterapistofferne i dette forsøg har været givet til tusinder af børn, unge og voksne med både lymfekræft og blodkræft og deres bivirkningsprofil er ganske velbeskrevet. Nedenfor ses en række af de bivirkninger, som man ser i varierende grad ved behandlingen med disse stoffer:

- Mundbetændelse, tør hud, forstoppelse eller diarré er en hyppig bivirkning
- Der ses hyppigt forstyrrelser i leverfunktion: stigning af leverværdier, der som regel altid er forbigående, sjældent ses komplikation med dannelse af blodpropper i leveren (VOD = veno-occlusive disease)
- Der ses hyppigt ændringer af psyken: lette forstyrrelser som f.eks. stemningsskiftet, mere sjældent ses store forstyrrelser som udvikling af psykose
- Der ses allergiske reaktioner af medikamenter (hyppig ses lette reaktioner i huden; mere sjældent til svært sjældent ses egentlig allergisk chok

## Dansk protokolresume LBL2018

- Forstyrrelser i nyrefunktionen: (hyppigt ses lette til middel alvorlige nyrefunktionsforstyrrelser, svært sjældent ses alvorlige blivende nyrefunktionsforstyrrelser)
- Forstyrrelser i det perifere nervesystem (regelmæssige til hyppigt: smerter og motoriske forstyrrelser i armer og ben, sjældent: forbigående svaghed og til tider lammelser, svært sjældent: blivende motoriske og sensoriske funktionsindskrænkninger)
- Sjældent ses forstyrrelser i knoglestofskifte med fare for blivende skade på knoglen fx osteonekrose
- Hyppigt ses forstyrrelser i sukker- og fedtstofskiftet og sjældent med udvikling af forbigående sukkersyge
- En sjælden men alvorlig bivirkning er akut bugspytkirtelbetændelse, der som regel er forbigående, men kan blive kronisk
- Der ses en øget tendens til dannelse af blodpropper i de blodkar som hedder venerne
- Hyppigt ses hudforandringer med udvikling af bumser (acne) og strækmærker (striae)
- Hyppigt ses vægtøgning
- Sjældent ses påvirkning af hjertepumpefunktion
- Kemoterapi kan give nedsat fertilitet hos drenge og piger. Hvis patienten er kommet i puberteten, og hans/hendes almentilstand tillader det, vil lægen diskutere med patienten, hvordan fertilitet (sæd hos drenge og æg eller væv fra æggestokkene hos piger) kan bevares, inden der gives kemoterapi.

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

Forsøgslægerne vil forklare patienten hvordan disse bivirkninger kan forebygges, begrænse eller behandles, herunder behandle nogle af dem med medicin.

Kemoterapi kan dog forårsage langtidsbivirkninger på kroppen flere år ud i fremtiden, såkaldte senfølger. Dette kan være problemer med eksempelvis knoglenekrose (knogledød), påvirkning af hjertes pumpefunktion eller risiko for nedsat fertilitet (besvær at få børn). En sjælden, men alvorlig bivirkning efter behandling for LBL er en øget risiko for ny kræft senere i livet.

### Prøver af blod, knoglemarv og cerebrospinalvæske (CSV)

Vi tager prøver af blod, knoglemarv og CSV i løbet af forsøget. Disse prøver tages som led i behandlingen af sygdommen. Der vil ikke tages ikke ekstra prøver ved forsøgsdeltagelse end ellers.

Generelt fortages alle invasive procedurer, så som anlæggelse af centralt venekateter, knoglemarvundersøgelser, lumbalpunktur og biopsitagning altid i fuld bedøvelse for at minimere smerter, gener og frygt. Dette er standard ved denne typer af indgreb hos børn og unge og ville tilbydes også selv om patienten blev behandlet udenfor forsøget.

## Dansk protokolresume LBL2018

**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.

**Knoglemarvsprøver** tager, vi fra hofteknoglen, mens patienten er 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 mens patienten er 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").

**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 under beskrevet under punktet "Plan for forsøget" vil patienten blive scannet med enten CT eller såkaldt FDG-PET-CT/MR. Sådan en scanning vil gennemføres 2 til 3 gange. Ved en CT-scanning anvender røntgenstråler. FDG-PET-scanning anvendes radioaktive sporstoffer og giver dermed også ekstra stråling.

I Danmark anvendes FGD-PET-CT som led i udredning og monitorering af alle lymfomer hos børn og unge som standard undersøgelser, og der er derfor ikke ekstra scanninger i dette forsøg. Vi undersøger med anvendelse af så få stråler som muligt. 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.

Beregnings-eksempel: En patient som har sygdom i brystkassen og maven, og som starter behandlingen, har effekt af behandlingen, tåler behandlingen vil i løbet af de første 2 måneder forsøgsbehandlingen varer få udført PET-CT-scanning af brystkassen og maven 2-3 gange

- Den samlede stråledosis ville i dette eksempel med 3 Pet-CT scanninger være *op til* 17,4 mSv for en 1-årig på 10 kg, svarende til knapt godt 5 års baggrundsstråling, 20 mSv for en 10-årig på 30 kg, svarende til knapt 7 års baggrundsstråling i Danmark, og 25 mSv for en 18-årig på 60-70 kg, svarende til 8 års baggrundsstråling i Danmark.

## Dansk protokolresume LBL2018

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 %.

Patienten behandles i dette forsøg for en alvorlig kræftsygdom, og vi vurderer, at antallet af scanninger er fuldt forsvarligt ud fra patientens samlede situation.

Hvis patienten i stedet for forsøgsbehandling fik behandling for sin sygdom udenfor forsøg ville patienten typisk blive undersøgt lige så tit og med de samme scanninger, som i dette forsøg, og altså udsættes for den samme stråledosis.

Der kan være risici og belastninger ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Derfor beder vi patienten om at fortælle, hvis de oplever problemer med deres helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt patienten om, vil patienten naturligvis blive orienteret med det samme, og patienten vil skulle tage stilling til, om de ønsker at fortsætte i forsøget

### 7) Økonomiske forhold

Vores kolleger på Universitets Hospitalet i Münster, 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 overførsel af data fra Danmark til Marvin databasen i Tyskland. 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 LBL2018 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 LBL hos børn og unge og unge voksne er i Danmark centraliseret til de 4 børneonkologiske afdelinger i Danmark nemlig, Århus, Odense, Ålborg og København.

Patienterne vil blive rekrutteret derfra via den enkelte patients behandlingsansvarlige læge i umiddelbar tilknytning til udredning og diagnosen stilles og ihht. den Videnkabsetiske Komites retningslinjer for afgivelse af mundtlig deltagerinformation (se vedlagt dokument).

## Dansk protokolresume LBL2018

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

Den mundtlige deltagerinformation gives af én af lægerne tilknyttet og oplært i forsøget, der alle har GCP-erfaring, og som alle har mange års erfaring med behandling af patienter med LBL 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.

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.

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

### 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) Videnskabetiske overvejelser

I Danmark får cirka 200 personer i alderen 0-18-år og cirka 35.000 voksne hvert år diagnosticeret kræft, heraf cirka 6 børn og unge med LBL. Af disse personer overlever 85%, men cirka 15% oplever tilbagefald af sygdommen (recidiv) ofte under eller lige efter afsluttet behandling. Det er altovervejende blandt disse man finder de patienter der dør af LBL.

Selvom der findes flere muligheder for behandling af LBL, 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 LBL. 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 hidtidige forsøg med anvendelse af de forskellige kemoterapi-stoffer, der anvendes i forsøget til behandling af

## Dansk protokolresume LBL2018

LBL, 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 de anvendte behandlinger. Det skal understreges, at behandlingen af LBL er meget toksisk og kan sjældent give livstruende bivirkninger, som kan resultere i senfølger og værste fald død. Dette understreger, vigtigheden i at kunne risikostratificere patienterne mest optimalt på baggrund af deres sygdoms biologi til mere eller mindre intensiv behandling, men også på baggrund af patientens modtagelighed overfor bivirkninger til behandlingen.

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.

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

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 Komitèer 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,

## Dansk protokolresumé LBL2018

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": LBL forekommer langt hyppigst hos børn og unge – og ses meget sjældent hos voksne. Behandlingen af nydiagnosticeret LBL 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 LBL hos børn og unge har utilstrækkelig effekt hos en del af patienterne, og de patienter som oplever tilbagefald af sygdommen vil næsten alle 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 LBL normalt er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor.