

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2018-000515-24

Dansk protokolresume Far-RMS

Titel: An overarching study for children and adults with frontline and relapsed rhabdomyosarcoma

Dansk titel: Et overordnet lægemiddelforsøg for patienter med såvel ny-diagnosticeret som tilbagefald af rhabdomyosarkom

Forkortelse/Akronym

Far-RMS

2. Forsøgsansvarlig, sponsor og forsøgssted:

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

Rigshospitalets CVR-nummer er 29190623.

Forsøgssteder i Danmark og forsøgsansvarlige læger:

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

Forsøgsansvarlig overordnet i Europa:, Professor i børneonkologi, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, Storbritannien, telefon +44 (0) 29 2017 44 787

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

3) Formålet med forsøget:

Rhabdomyosarkom (RMS) er en sjælden muskelcellekræft, hvor 59% af tilfældene er til stede hos børn, og resten forekommer i voksenalderen, hvor prognosen er dårligere end hos børn. Selvom det er en relativt sjælden sygdom, er RMS den mest udbredte af kræft i bløddelene hos børn og unge, og ca. 10 børn og unge under 18 år vil få RMS om året i Danmark og tilsvarende antal voksne. Klassisk RMS opstår på mange forskellige steder i kroppen og omfatter to undergrupper: alveolar (ARMS) og embryonal (ERMS), som er bestemt af måden svulsten ser ud på i mikroskop, den såkaldte histologiske undergruppe. På grund af sygdommens evne til at forsvinde ved behandling med kemoterapi, gives der "neoadjuvant kemoterapi" (dvs. kemoterapi før lokalbehandling i form af

Dansk protokolresume Far-RMS

operation og eller strålebehandling) hos de fleste patienter vil man se at kræftsygdommen forsvinder hos ca. 80-85% (såkaldt responsrate). På trods af at RMS er følsom overfor kemoterapi, er det stadig nødvendigt i langt de fleste tilfælde at behandle multimodalt dvs. inklusiv strålebehandling eller kirurgi, eller begge dele, for at opnå langvarig lokal kontrol og varig sygdomsfrihed.

Da RMS er en sjælden sygdom, er forbedringen i behandlingen sket gennem internationale samarbejder og internationale kliniske forsøg. Danmark har deltaget i disse samarbejder i over 20 år. I øjeblikket bestemmes børn og unges kemoterapibehandling på diagnosetidspunktet i henhold til patients alder, tumorstørrelse, cellemønster i mikroskopet (histologi) (gunstig eller ugunstig) bestemt ved det fusionsgen i kræftcellerne som hedder PAX-FOXO1-fusionsgenet, graden af radikalitet efter operation og lymfeknude involvering og inddeles i 4 behandlingsgrupper: nemlig LR (lav risikogruppen), SR (standard risikogruppen), HR (høj risikogruppen), VHR (meget høj risikogruppen, som også inkluderer patienter med metastatisk (udbredt) sygdom).

De trinvisse forbedringer, der er sket i overlevelsen efter RMS hos børn og unge de sidste tre årtier inden for kliniske forsøg, er sket ved, at man har tilpasset intensiteten og kombinationerne af velkendte kemoterapistoffer som bl.a. ifosfamid, vincristin, doxorubicin og danctinomycin-D indenfor de forskellige behandlingsgrupper.

Ved lav- og SR-risikogruppen har dette vist sig meget vellykket, hvor man med den nuværende behandling har opnået en 3-årig eventfri overlevelses (EFS) på henholdsvis 95% og 77%. De største behandlingsudfordringer i dag er dog hos patienter med HR, VHR og metastatisk sygdom såvel som ved tilbagefald, hvor fremskridtet med de aktuelt tilgængelige kemoterapistoffer har været utilstrækkelig; EFS forbliver henholdsvis under 70%, 45% og 30% og nye behandlingstiltag er derfor nødvendige.

Patienter med metastatisk sygdom kan opnå sygdomsfrihed ved intensiv kemoterapi og lokal terapi i 75% af tilfældene, men langt de fleste får tilbagefald, ofte spredt i kroppen, hvilket resulterer i en 3-års eventfri overlevelse (EFS) på kun 27%. Desværre, på tidspunktet for tilbagefald, er RMS generelt meget resistent (modstandsdygtig) over for behandling og har en 5 års samlet overlevelse (OS) på mindre end 20%.

Der har aldrig tidligere været tidligere været gennemført et klinisk lægemiddelforsøg for første linjebehandling af RMS hos voksne, men der er retrospektive studier, som tyder på at, hvis voksne patienter behandles efter såkaldt pædiatriske behandlingsregimer, så klarer de sig bedre. Derfor er der ingen øvre aldersgrænse for FAR-RMS forsøget, udelukkende fysiske kriterier for at kunne indgå.

Far RMS forsøget er et overordnet lægemiddelforsøg, der inkluderer patienter med såvel nydiagnosticeret RMS og tilbagefald af RMS, med tre hovedformål, nemlig:

- 1) At undersøge om ændringer i kemoterapibehandlingen, gennem introduktion af nye kemoterapiregimer til de mest avancerede sygdomstilstande: Meget høj risiko (VHR), høj risiko (HR) og ved tilbagefald kan øge overlevelsen

Dansk protokolresume Far-RMS

2) Om forlængelse af varigheden af vedligeholdelsesbehandling kan øge overlevelsen hos HR og VHR patienter

3) Om tidspunktet og dosis for strålebehandling kan forbedre lokal kontrol hos patienter med VHR, HR og Standard Risk (SR) RMS, og om strålebehandling til behandling af metastatisk sygdom kan øge overlevelsen

Desuden vil undersøgelsen evaluere:

- at risikostratificering ved hjælp af PAX-FOXO1-fusionsgenstatus i stedet for histologisk undertype giver den bedste risikostratificering
- Om resultaterne af standard scanning med FDG PET-CT kan bruges som behandlingsvurdering og til at forudsige, hvilke patienter som klarer sig bedst efter deres induktionskemoterapi (altså om FDG-PET kan være en prognostisk biomarkør).

Far-RMS forsøget består af en generel del, som udelukkende omhandler standardbehandlingen for RMS for alle risikogrupper af sygdommen. I denne del af forsøget indsamles data om patienternes sygdom, deres behandling og behandlingseffekt (resultater fra scanninger og operation), bivirkninger og helbredstilstand ved opfølgning. Patienterne bliver således udredt og behandlet på samme måde, uanset om de deltager i forsøget eller ej. Der indsamles desuden overskydende biologisk materiale til fremtidig forskningsprojekter, herunder opbevaring af biologisk materiale i en forskningsbiobank i Danmark.

For at deltage i Far-RMS forsøget og i de efterfølgende relevante delstudier, skal alle patienter give samtykke til denne generelle del af FaR-RMS.

Nydiagnosticerede patienter skal, hvor det er muligt, indgå i FaR-RMS-undersøgelsen på tidspunktet for den primære diagnose, inden de modtager nogen former for kemoterapi. Patienter kan imidlertid inkluderes i forsøget på tidspunktet for strålebehandling eller ved start på vedligeholdelse, og patienter med tilbagefald af sygdom kan gå ind i studiet ved tilbagefald (først eller efterfølgende), selvom de ikke tidligere har indgået i forsøget.

Patienter med VHR, HR, SR og tilbagefald af sygdommen som opfylder de respektive inklusionskriterier kan desuden få adgang til de relevante del-forsøgsspørgsmål. Patienter kan indgå i mere end et lodtrækningsforsøg efter accept af den generelle forsøgsdeltagelse. Der kræves separat samtykke til deltagelse i studiet generelt og for hvert af del-forsøgende.

Ikke alle del-forsøgsspørgsmål vil være åbne for rekruttering på samme tidspunkt i løbet af forsøget.

Dansk protokolresume Far-RMS

I FaR-RMS kan nye behandlingsarme introduceres løbende afhængigt af nye data og forskningsresultater, forudsat at det ligger inden for det foruddefinerede forskningsområde for forsøget. Maksimalt tre nye arme tilføjes til hver af frontlinje (VHR og HR) - og tilbagefaldsrandomiseringerne; og maksimalt fire nye arme til fase 1b-delforsøget. En ansøgning om væsentlig ændring vil blive indsendt til Lægemiddelstyrelsen og Videnskabetisk komite til godkendelse inden tilføjelse af nye lægemidler (IMP'er).

Primære formål

Fase I dosis findingsstudie:

Delforsøg Fase 1b

- at undersøge hvorvidt tilsætning af medikamentet irinotecan til standard kemoterapiet ifosfamid, vincristin og actinomycin D (IVA) er sikkert til at bruge i induktionsbehandlingen til patienter med VHR RMS.

Forsøgsspørgsmål om frontlinje kemoterapi

- **Delforsøg CTA1:** at undersøge ved tilfældig fordeling om kombinationen af kemoterapistofferne irinotecan, ifosfamid, vincristin and actinomycin D (I_RIVA), giver en bedre overlevelse hos patienter med VHR RMS end kombinationen af ifosfamid, vincristin, actinomycin D og doxorubicin (IVADo), som i øjeblikket er den kombination, som anses for at være standardbehandlingen.
- **Delforsøg CT1B:** at undersøge ved tilfældig fordeling om kombinationen af kemoterapistofferne irinotecan, ifosfamid, vincristin and actinomycin D (I_RIVA), giver en bedre overlevelse hos patienter med HR RMS end kombinationen af ifosfamid, vincristin, og actinomycin D (IVA), som i øjeblikket er den kombination, som anses for at være standardbehandlingen.

Forsøgsspørgsmål om strålebehandling

- **Delforsøg RT1A:** At undersøge ved tilfældig fordeling (randomisering) om præoperativ -eller standard postoperativ strålebehandling øger overlevelsen for patienter med operable sygdom
- **Delforsøgene RT1B/C:** at undersøge ved tilfældig fordeling (randomisering) om dosisescalering af strålebehandling forbedrer overlevelsen hos patienter, som har større risiko for af få tilbagefald lokalt
- **Delforsøg RT2:** Ved tilfældig fordeling at undersøge, om det give stråleterapi til alle de steder i kroppen, hvor sygdommen har spredt sig til, mod kun at give mod den primære kræftsvulst, som er standardbehandlingen i dag, bedre overlevelsen for patienter med udbredt RMS. Desuden ønskes det at undersøge hvorledes strålebehandlingen påvirker patienternes livskvalitet.

Dansk protokolresume Far-RMS

Forsøgsspørgsmål om vedligeholdelse af kemoterapi

- **Delforsøg CT2A:** at undersøge ved tilfældig fordeling om hvorvidt tilføjelse af yderligere 12 serier vedligeholdelseskemoterapi til standard 12 serier kan forbedre overlevelsen for patienter med VHR RMS.
- **Delforsøg CT2B:** at undersøge ved tilfældig fordeling om hvorvidt tilføjelse af yderligere 6 serier vedligeholdelseskemoterapi til standard 6 serier kan forbedre overlevelsen for patienter med HR RMS.

Forsøgsspørgsmål om tilbagefaldsbehandlingen af RMS

- **Delforsøg CT3:** at undersøge ved tilfældig fordeling om tillæg af et lægemiddel kaldet temozolomide til standard kemoterapi forbedrer resultaterne for patienter med tilbagefald RMS

Sekundære formål

- At validere, om brugen af fusionsstatus (PAX3 / PAX7-FOXO1) i stedet for histopatologisk diagnose forbedrer risiko-stratificering (risikoinddelingen) af patienternes sygdom
- At undersøge om det er nødvendigt at kende fusionstatus af ovenstående tumorgener for at klassificere tumores som embryonal RMS bestemt ved den histo-patologiske diagnose.
- At undersøge om en anden teknik nemlig såkaldt immunohistokemi (IHC) bestemmelse af protein-udtrykket, som er drevet af fusionsgenet, er en nøjagtig markør for tilstedeværelsen af fusionsgenet.
- At undersøge, om standard scanning med FDG PET-CT ved diagnose og efter den indledende kemoterapibehandling kan anvendes som prognostisk biomarkør for risikoen for tilbagefald og/eller overlevelse.

4) Forsøgsmetode herunder oplysning om forskningsbiobank

FAR-RMS er åbent for alle patienter med rhabdomyosarkom i Danmark, og er ledet af vores kolleger ved Universitet i Birmingham i England. Forsøget foregår i følgende lande: England, Irland, Belgium, Frankrig, Italien, Holland, Spanien, Portugal, Slovakiet, Tjekkiet, Israel og Australien, New Zealand. Målet er at inkludere minimum 840 patienter med nydiagnosticeret RMS og 420 patienter med tilbagefald af RMS i en periode over 7 år.

Sammendrag af behandlingen

Dansk protokolresume Far-RMS

Alle patienter vil som tidligere beskrevet blive bedt om at deltage i den generelle del af FAR-RMS forsøget, dette gælder både ved nyopdaget RMS og ved tilbagefald af sygdommen. Patienterne vil i denne del af forsøget gennemgå præcis den samme udredning og behandling, som såfremt de ikke deltager i forsøget. Deltagelse i den generelle del af FAR RMS indebærer ikke, at patienterne skal deltage i lodtrækningsforsøgene i delforsøgene.

Inden behandlingsstart

Inden behandlingen påbegyndes, vil lægen foretage følgende rutinemæssige test:

- Helbredsundersøgelse, herunder måling af vægt og højde
- Blodprøver
- Biopsi -vævsprøve
- Knoglemarvsundersøgelse (–biopsi). Denne test viser, om sygdommen har spredt sig til knoglemarven. Lægen vil forklare, hvordan den foretages.
- Scanninger for at se hvor sygdommen sidder i kroppen. Alle patienter får helkrops Pet CT og desuden MR scanning af kræftsvulsten
- Røntgenbillede af brystkassen
- MR scanning af hjernen, hvis der er tegn på at sygdommen involverer hjernen.
- Undersøgelse af hjertets pumpefunktion (kaldet et ekkokardiogram eller bare "ekko")
- Nyrefunktionsundersøgelse - kaldet EDTA-clearance

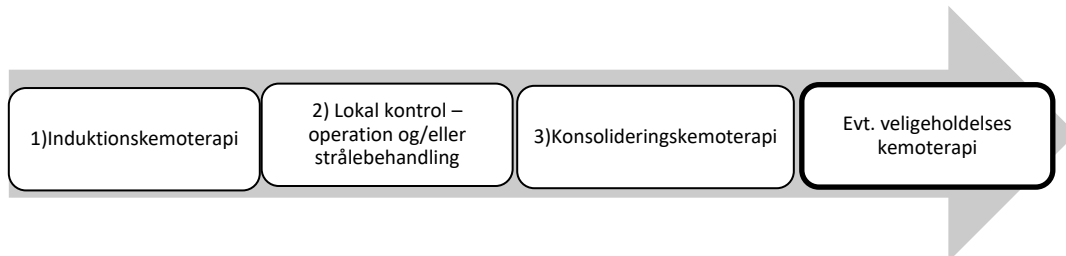
For at få kemoterapi, skal patienterne have anlagt et centralt venekateter. En slange føres ind gennem siden af brystkassen og ind i en af kroppens store vener, dette indgreb udføres, mens patienten er bedøvet. Med det centrale venekateter kan lægerne give lægemidlerne direkte i blodet (intravenøst) og tage blodprøver uden brug af flere kanyler. Alle patienter som modtager kemoterapi får et centralt venekateter.

Behandlingen af patienter med nydiagnosticeret RMS er som tidligere nævnt tilpasset efter såkaldte kliniske risikofaktorer, og der findes 4 behandlingsgrupper LR (lav risikogruppen), SR (standard risikogruppen), HR (høj risikogruppen), VHR (meget høj risikogruppen som også inkluderer patienter med metastatisk (udbredt) sygdom

Alle patienter behandles med kemoterapi, cellegifte som slår kræftcellerne ihjel, og afhængig af hvilken behandlingsarm de tilhører, får nogle patienter mere intensiv behandling end andre. Kemoterapi behandlingen varer for hovedparten af patienterne i 27 uger og gives typisk i form af 9 kure af 3 dages varighed med 21 dages interval. Noget kemoterapibehandling gives som tabletter eller en opløsning, andre direkte ind i blodårerne som en infusion. Udover kemoterapi får næste alle patienter en operation ca. 12 uger efter start på kemoterapi og en stor andel af patienterne vil også skulle modtage strålebehandling, der hvor svulsten har siddet. Patienter med såkaldt højrisiko sygdom skal modtage yderligere kemoterapi efter de 27 uger i form af såkaldt vedligeholdelsesbehandling.

Nedenfor ses en figur for et behandlingsforløb ved nydiagnosticeret RMS overordnet:

Dansk protokolresume Far-RMS



Patienterne vil få oplyst hvilken risikogruppe de tilhører, og hvilken behandling de vil modtage, samt varigheden af deres behandling. De vil få en detaljeret oversigt over de forskellige faser af behandlingen udleveret af deres læge løbende. De vil også få udleveret en plan for behandlingen, og oversigt over hvilke dage de skal være på sygehus.

Hvis patienten oplever at få tilbagefald af RMS, vil denne også skulle behandles med kemoterapi i minimum 36 uger, hvorimod operation og strålebehandling afhænger af den behandling, de har modtaget tidligere. Detaljeret oversigt over tilbagefaldsbehandlingen vil ligeledes blive udleveret af patientens læge.

Vævsprøver:

For at kunne finde ud af hvad patienterne fejler, er man altid nødt til at tage en vævsprøve – en såkaldt biopsi (standardprocedure). Dette foregår ved en mindre operation, eller ultralydsvejledt punktur af patientens kræftsvulst dvs. de forandringer som er set på scanning og altid i fuld bedøvelse. Vævsprøven vil altid blive taget det mest skånsomme sted fra, hvor det er sikres og lettest, og man kan få nok væv ud til at stille en korrekt diagnose. Man tager aldrig mere væv ud end det er almindelig klinisk praksis. Der vil ligeledes blive taget en ny vævsprøve, hvis patienten oplever tilbagefald af sygdommen.

Behandlingseffekten af behandlingen: vurderer vi på fastlagte tidspunkter vedhjælp af PET CT/MR og MR-scanninger. Patienterne vil typisk få en scanning efter 9 og 18 ugers behandling og ved afslutning af behandlingen.

Opfølgning: Patienterne følges med lægeundersøgelse og blodprøver hver 3. måned de første 3 år og herefter hver 6. måned i yderligere 2 år. Der laves MR scanning af det område af kroppen, hvor den primære kræftsvulst har siddet samt røntgenbillede af lungerne ved samme kontroller. Der laves kun nye Pet CT scanninger, hvis der er symptomer på tilbagefald af sygdommen.

Blodprøver: Der tages regelmæssigt blodprøver på patienterne gennem hele behandlingen, men kun det samme antal, som der ville blive taget udenfor forsøg.

Knoglemarvsprøver: Der tages ved diagnosetidspunktet ca. 10 ml knoglemarvsaspirat og ved evt. efterfølgende knoglemarvs kontrol udtages ligeledes 10 ml knoglemarvsaspirat .

Scanninger: Typen af scanninger kan variere afhængig af hvor RMS sidder hos dig. Plan for scanning er nævnt ovenfor

Der fortages ikke ekstra scanninger i forsøget ud over, hvad patienter ellers ville modtage.

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling,
Juliane Marie Centret
Rigshospitalet

EudraCT number: 2018-000515-24

Dansk protokolresume Far-RMS

Biobank

Der vil blive indsamlet biologisk materiale (væv, knoglemarv og blod) 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 - og PAX-FOXO1 fusionsgen status bekræftet ved en af studiet godkendt reference patologer, som i Danmark er Overlæge Lisa Maroun, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Derfor vil der på alle patienter blive fremsendt diagnostiske vævsprøver i form af 10 tynde farvede HE snit samt 1 tumorblok og evt. frisk frosset tumurvæv til Rigshospitalets Patologiafdeling, Afsnit 5441, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø, hvor de vil blive opbevaret i en Forskningsbiobank (Datatilsynet, Journal nummer 2000-54-0009).

Ligeledes vil der blive sendt tilsvarende vævsprøver efter operation af patientens tumor og ved eventuel ny knoglemarvsprøve for at få en ensartet vurdering af behandlingsrespons. Endeligt hvis en patient oplever at få tilbagefald af sygdommen, da skal tilbagefaldet ligeledes bekræftes ved reference patolog.

Vores viden om RMS stammer fra tidligere registrering af kliniske data fra andre patienter med RMS (ligesom i dette forsøg) samt fra kombinationen af disse data med biologisk forskning ved anvendelse af biologisk materiale, der har været gemt i en biobank. Derfor ønsker vi tilsvarende at gemme eventuelt overskydende biologisk materiale dvs. blodprøver, vævsprøver og knoglemarvsprøver fra patienterne i den samme forskningsbiobank på Rigshospitalet (Datatilsynet, Journal nummer 2000-54-0009), for at gøre det tilgængelig for fremtidig forskning, der kan forbedre vores forståelse af sygdommen RMS og dens behandling. Indsamlingen af dette biologiske materiale vil forekomme på tidspunkter, hvor biologisk materiale alligevel indsamles til de diagnostiske og behandlingsmæssige undersøgelser, der er nødvendige for patientens behandling.

Der er særlige regler for sådanne danske biobanker, som vi vil overholde, den såkaldte Databeskyttelseslov. Opbevaringen af væv i forskningsbiobanken ophører, når sidste patient er inkluderet og har været fulgt i 5 år dvs. ved udgangen af 2031. Såfremt der er overskydende biologisk materiale fra forskningsbiobanken i Danmark, vil dette, når forsøget er afsluttet, 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 fra forskningsbiobanken til et nyt forskningsprojekt, vil et sådan forskningsprojekt altid blive anmeldt til den videnskabsetiske komité (VEK). Hvis der gives tilladelse til ny forskning, skal der som udgangspunkt altid indhentes et nyt samtykke fra patienterne. Dog kan VEK tillade ny forskning uden indhentning af nyt samtykke, hvis der ikke er risiko for - eller belastning af patienterne ved denne nye forskning.

Patienterne kan til hver en tid bede om, at deres vævsprøver destrueres, ved at henvende sig til den afdeling hvor de modtag deres behandling.

5. Statistiske overvejelser

Far-RMS er tilrettelagt som et fler-arms flertrins forsøg, der statistisk tillader at udvide med nye forsøgs arme eller alternativt at droppe dårlige forsøgsarme, uden at det har indflydelse på de øvrige

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT number: 2018-000515-24
Dansk protokolresume Far-RMS	

forsøgsarme. Der er som udgangspunkt adskillige randomiseringer i FaR-RMS, som af praktiske årsager betragtes som indbyrdes uafhængige.

Der er som udgangspunkt ikke grund til at antage interaktioner mellem de forskellige behandlinger, men dette vil blive undersøgt.

De undersøgte udfald i de forskellige forsøgsarme er gengivet i nedenstående tabel.

Randomisering		Primære outcome/udfald*
Fase 1b		RP2D, MTD, Toxicitet, DLT, R
Nydiagnosticerede patienters kemoterapi behandling	Very high risk (CT1A)	EFS, OS, Toxicitet, R
	High risk (CT1B)	EFS, OS, Toxicitet, R
	Vedligehold (CT2)	EFS, OS, Toxicitet
Strålebehandling	RT1A og RT1B	LFS, EFS, OS, akutte sårkomplikationer, akutte postoperative komplikationer, sene komplikationer, LRFSS, HRQoL (kun RTC1A)
	RT1C	LFFS, EFS, OS, akutte post stråleterapifølger, LRFSS, senfølger
	RT2	EFS, OS, akutte strålekomplikationer, LRFSS, HRQoL
	CT3	EFS, OS, Toxicitet, BR, R, til til relapse
All patients		EFS, OS
Pet CT sub-study		Pet respons, EFS, LFFS

**BR = Bedste behandlingsrespons, DLT = Dosis limiterende toxicitet, EFS = event fri overlevelse, LFFS = lokalt svigt eventfri overlevelse, LRFSS = loco-regionalt eventfri overlevelse, HRQoL = Livskvalitet, MTD = maximum tolereret dosis, OS= Overlevelse, R = respons, RP2D = den anbefalede fase 2 dosis*

På grund af det meget beskedne antal patienter med rhabdomyosarcom er det besluttet at have en Baysiansk tilgang til de statistiske analyser, og det nødvendige antal patienter i de forskellige forsøgsarme er baseret på hvor mange tilfælde af rhabdomyosarcom, der forventes i hele Europa i studieperioden. Der henvises i øvrigt til Tabel 10 på side 96 i protokollen.

Data vil blive analyseret efter "intention-to-treat", og forsøget vil ikke blive afbrudt i forbindelse med interimanalyser. Hovedanalyserne vil anvende non-informative priors og resultere i a posteriori sandsynlighedsfordelinger. Analyser af de randomiserede arme vil være hypotesetestende og munde ud i punktestimater med tilhørende konfidensgrænser og p-værdier. Beslutning om standardbehandling vil hvile på disse analyser under hensyntagen til sekundære udfald.

Dansk protokolresume Far-RMS

Afbrydelse af forsøget: Data-overvågnings-komiteén, som er en uafhængig gruppe af eksperter, der overvåger patientsikkerheds- og behandlingseffektdata, mens forsøget pågår, vil løbende analysere bivirkningsdata og give anbefalinger til forsøgs-ledelsen, hvis de er bekymrede for effekt eller bivirkninger i én af forsøgs-armene.

6) Forsøgspersoner herunder in- og eksklusionskriterier:

Forsøgets varighed

Forsøget er planlagt til at starte september 2020 i Danmark. Patienter vil blive fulgt op i mindst 3 år fra forsøgsinklusion. Patienter vil blive fulgt op for progression af sygdommen, tilbagefald og død, indtil afslutningen af forsøget. Afslutningen af forsøget for den enkelte patient sker ved den sidste kontrol (follow up) 36 måneder efter afslutning på behandlingen. Den sidste dato for, hvornår en patient kan inkluderes i studiet i Danmark er: 31-05-2026.

Forsøgsbehandlingen af en patient fortsætter til én af følgende begivenheder indtræffer

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

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

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

Rekruttering per patientgruppe

Randomisering		Minimum antal patienter total	Antaget baseline eventfri overlevelse for primært event, 3 årig (%)
Strålebehandling	1a	350	80
	1b	315	79
	1c	350	72
	2	210	40
	VHR	370	35

Børneungeklinikken, Børneonkologisk Afdeling, Juliane Marie Centret Rigshospitalet	EudraCT number: 2018-000515-24
Dansk protokolresume Far-RMS	

Nydiagnosticerede patienter kemoterapi behandling	HR	470	65
	VHR vedligehold	260	35 til 45
	HR vedligehold	240	65
Tilbagefald		360 for 2 spørgsmål, 420 på 7 år	30, i 1 år

Inklusionskriterier for deltagelse i den generelle del af FAR-RMS forsøget:

1. Histologisk bekræftet diagnose af RMS (undtagen pleomorf RMS)
2. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forældre / dennes værge

Inklusionskriterier for de forskellige delforsøg:

Fase I dosis findingsstudie (fase 1b-delforsøget):

Inklusion kriterier

1. Inkluderet i FaR-RMS-undersøgelsen på diagnosetidspunktet
2. VHR-sygdom
3. Alder > 12 måneder og ≤ 25 år
4. Ingen forudgående behandling for RMS bortset fra kirurgi
5. Medicinsk egnet til at modtage behandling
6. Tilstrækkelig god leverfunktion:
 - Bilirubin ≤ 1,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) for alder, medmindre det vides, at patienten har Gilbert's syndrom
 - ALAT eller AST < 2,5 X ULN for alder
7. Dokumenteret negativ graviditetstest for kvindelige patienter i den fertile alder
8. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), hos de patienter som er seksuelt aktiv
9. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Eksklusionskriterier:

1. Vægt < 10 kg
2. Aktiv > grad 2-diarré
3. Tidligere modtaget en allo- eller autolog stamcelletransplantation

Dansk protokolresume Far-RMS

4. Ukontrolleret inter-aktuelle sygdom eller aktiv infektion
5. Eksisterende medicinsk tilstand, der udelukker behandling
6. Kendt overfølsomhed over for nogen af behandlingerne eller hjælpestofferne
7. Anden malignitet
8. Gravide - eller ammende kvinder

Forsøgsspørgsmål om frontlinje kemoterapi

Delforsøg CTA1

Inklusionskriterier

1. Tilmeldt FaR-RMS-undersøgelsen ved diagnose
2. VHR-RMS
3. Alder ≥ 6 måneder
4. Tilgængelig for randomisering ≤ 60 dage efter diagnostisk biopsi / kirurgi
5. Ingen forudgående behandling for RMS bortset fra kirurgi
6. Medicinsk egnet til at modtage behandling
7. Tilstrækkelig normal leverfunktion:
 - Bilirubin $\leq 1,5$ gange den øvre normalgrænse (ULN) for alder, medmindre det vides, at patienten har Gilbert's syndrom
8. Samlede antal neutrofile $\geq 1,0 \times 10^9 / L$ (undtagen hos patienter med dokumenteret knoglemarvsygdom)
9. Blodplader $\geq 80 \times 10^9 / L$ (undtagen hos patienter med dokumenteret knoglemarvsygdom)
10. EKKO skal have dokumentet god pumpe funktion med en fraktionel forkortelse $\geq 28\%$
11. Dokumenteret negativ graviditetstest for kvindelige patienter i fertile alder
12. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), i de tilfælde hvor patienten er seksual aktiv.
13. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Ekklusionskriterier

1. Aktiv > grad 2-diarré
2. Må ikke tidligere have modtaget en allo- eller autolog stamcelletransplantation
3. Ukontrolleret inter-aktuelle sygdom eller aktiv infektion
4. Eksisterende medicinsk tilstand, der udelukker behandling
5. Hindring af vandladningen, der ikke kan lettes før behandlingsstart
6. Aktiv betændelse i urinblæren (blærebetændelse)

Dansk protokolresume Far-RMS

7. Kendt overfølsomhed over for nogen af behandlingerne eller hjælpestofferne
8. Anden malignitet
9. Gravide eller ammende kvinder

Delforsøg CTA2

1. Inkluderet i den generelle del af FaR-RMS-studiet ved diagnose
 2. HR-sygdom
 3. Alder ≥ 6 måneder
- Tilgængelig for randomisering ≤ 60 dage efter diagnostisk biopsi / kirurgi
5. Ingen forudgående behandling for RMS bortset fra kirurgi
 6. Medicinsk egnet til at modtage behandling
 7. Tilstrækkelig normal leverfunktion:
 - Bilirubin $\leq 1,5$ gange den øvre normalgrænse (ULN) for alder, medmindre det vides, at patienten har Gilbert's syndrom
 8. Samlede antal neutrofile $\geq 1,0 \times 10^9 / L$ (undtagen hos patienter med dokumenteret knoglemarvsygdom)
 9. Blodplader $\geq 80 \times 10^9 / L$ (undtagen hos patienter med dokumenteret knoglemarvsygdom)
 10. EKKO skal have dokumentet god pumpe funktion med en fraktionel forkortelse $\geq 28\%$
 11. Dokumenteret negativ graviditetstest for kvindelige patienter i fertile alder
 12. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), i de tilfælde hvor patienten er sexuel aktiv.
 13. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Ekslusionskriterier

1. Aktiv > grad 2-diarré
2. Må ikke tidligere have modtaget en allo- eller autolog stamcelletransplantation
3. Ukontrolleret inter-aktuelle sygdom eller aktiv infektion
4. Eksisterende medicinsk tilstand, der udelukker behandling
5. Hindring af vandladningen, der ikke kan lettes før behandlingsstart
6. Aktiv betændelse i urinblæren (blærebetændelse)
7. Kendt overfølsomhed over for nogen af behandlingerne eller hjælpestofferne
8. Anden malignitet
9. Gravide eller ammende kvinder

In-og eksklusionskriterier for alle randomiserede strålebehandlingsforsøg

Dansk protokolresume Far-RMS

Inklusionskriterier

1. Inkluderet i den generelle del af FaR-RMS-undersøgelsen (ved diagnose eller før randomisering af strålebehandling)
2. VHR-, HR- og SR-sygdom
3. ≥ 2 år
4. I behandling med frontlinie-induktionsbehandling enten som en del af FaR-RMS-forsøget eller med en IVA/IVADo-baseret kemoterapibehandling, som er den behandling patienterne har brug for. Bemærk, at patienter hvor ifosfamid er erstattet med cyclophosphamid, er fortsat berettigede til at indgå i strålebehandlingsforsøgene.
5. Patient vurderet som medicinsk egnet til at modtage strålebehandling
6. Dokumenteret negativ graviditetstest for kvindelige patienter i den fertile alder
7. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), ide tilfælde hvor patienten er sexuel aktiv.
8. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Eksklusionskriterier

1. Må ikke have modtaget en allo- eller autolog stamcelletransplantation tidligere
2. Anden malignest
3. Gravide eller ammende kvinder
4. Modtagelse af strålebehandling som brachyterapi

Delforsøg RT1A

Specifikke delinklusionskriterier

1. Primær tumor vurderes som resektabel (forudsagt R0 / R1-resektion mulig) efter 3 serier med induktionskemoterapi (6 serier for metastatisk sygdom)
2. Adjuvant strålebehandling krævet ud over kirurgisk resektion (besluttet af behandlende læge (lokalt)).
3. Tilgængelig for randomisering efter 3 serier og før starten af serie 6 af induktionskemoterapi til lokaliseret sygdom eller efter serie 6 og før starten af serie 9 ved metastatisk sygdom.

Delforsøg RT1B

Specifikke delinklusionskriterier

1. Primær tumor vurderes som resektabel (forudsagt R0 / R1-resektion) efter 3 serier med induktionskemoterapi (6 serier ved metastatisk sygdom).
2. Adjuvant strålebehandling er krævet ud over kirurgisk resektion (lokal beslutning)

Dansk protokolresume Far-RMS

3. Højere lokal svigtrisiko (HLFR) baseret på tilstedeværelse af et af følgende kriterier:

- Ugunstig placering af primær tumor
- Alder \geq 18 år

4. Tilgængelig for randomisering efter 3 serier kemoterapi og før starten af serie 6 af induktionskemoterapi ved lokaliseret sygdom eller efter serie 6 og før starten af serie 9 ved metastatisk sygdom

Delforsøg RT1C

Specifikke delinklusionskriterier

1. Primær strålebehandling angivet (lokal beslutning)

2. Højere risiko for lokalt tilbagefald (HLFR) baseret på et af følgende kriterier:

- Ugunstig placering af primær tumor
- Alder \geq 18 år

3. Tilgængelig for randomisering efter 3 serier kemoterapi og før starten af serie 6 af induktionskemoterapien for lokaliseret sygdom eller efter serie 6 og før starten af serie 9 ved metastatisk sygdom

Delforsøg RT2

Specifikke del-inklusionskriterier

1. Randomisering skal ske efter 6. kemoserie og før starten af 9. kemoserie i induktionsbehandling.

2. Metastatisk sygdom

Forsøgsspørgsmål om vedligeholdelse af kemoterapi

Delforsøg CT2A:

Inklusionskriterier

1. Lodtrækning skal finde sted inden udgangen af den 12. serie med vedligeholdelseskemoterapi.

2. Der skal foreligge et samtykke til den generelle del af FaR-RMS-studiet (ved diagnose eller på et hvilket som helst efterfølgende tidspunkt)

2. VHR-sygdom

3. Modtaget frontlinie-induktionskemoterapi som en del af FaR-RMS-forsøget eller anden behandling med et IVA / IVADo-baseret kemoterapiregime. Patienter, hvor ifosfamid er blevet erstattet med cyclophosphamid, er også berettigede

4. Afsluttet 11 serier med VnC-vedligeholdelsesbehandling (enten orale eller IV-regimer)

Dansk protokolresume Far-RMS

5. Ingen tegn på progressiv sygdom
6. Fravær af svær vincristin-neuropati – (dvs. i en grad der kræver seponering af vincristin-behandling)
7. Medicinsk egnet til fortsat at modtage behandling
8. Patienten skal acceptere at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd) hos patienter som er seksuelt aktive. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Eksklusionskriterier

1. Må ikke have modtaget allo- eller autolog stamcelletransplantation
2. Ukontrolleret co-morbiditet eller aktiv infektion
3. Forhindret urinløb, der ikke kan lettes før behandlingsstart
4. Aktiv betændelse i urinblæren (blærebetændelse)
5. Anden malignitet
6. Gravide eller ammende kvinder

Delforsøg CT2B:

Randomisering skal finde sted under den 6. serie med vedligeholdelse kemoterapi.

Inklusionskriterier

1. Skal have givet samtykke til den generelle FaR-RMS-studiet (ved diagnose eller på et hvilket som helst efterfølgende tidspunkt)
2. HR-sygdom
3. Modtog frontlinie-induktionskemoterapi som en del af FaR-RMS-forsøget eller med en IVA-baseret kemoterapiregime. Bemærk, at patienter, for hvis ifosfamid er erstattet med cyclophosphamid, er fortsat berettigede
4. Færdiggjort 5 serier med VnC-vedligeholdelsesbehandling
5. Intet bevis for progressiv sygdom
6. Fravær af svær vincristin-neuropati, dvs. kræver seponering af vincristin-behandling
7. Medicinsk egnet til fortsat at modtage behandling
8. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), hos de patienter som er seksuelt aktiv
9. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Dansk protokolresume Far-RMS

Ekklusionskriterier

1. Må ikke have modtaget allo- eller autolog stamcelletransplantation
2. Ukontrolleret interaktuelle sygdom eller aktiv infektion
3. Hindring af urinudstrømning, der ikke kan lettes før behandlingsstart
4. Aktiv betændelse i urinblæren (blærebetændelse)
5. Anden kræftsygdom
6. Gravide eller ammende kvinder

Forsøgsspørgsmål om tilbagefaldsbehandlingen af RMS

• Delforsøg CT3:

Inklusionskriterier

1. Givet samtykke til den generelle del af FaR-RMS-studiet (ved diagnose eller på et hvilket som helst efterfølgende tidspunkt inklusive ved tilbagefald)
2. Alder \geq 6 måneder
3. Første eller efterfølgende tilbagefald af RMS
4. Må ikke have modtaget kemoterapi eller andet andet lægemiddel som indgår i forsøget (IMP) indenfor de foregående to uger
5. Medicinsk egnet til at modtage forsøgsbehandling
6. Dokumenteret negativ graviditetstest for kvindelige patienter i den fertile alder
7. Patienten accepterer at bruge prævention under behandling og i 12 måneder efter sidste forsøgsbehandling (kvinder) eller 6 måneder efter sidste forsøgsbehandling (mænd), hos de patienter, som er seksuelt aktive
8. Skriftligt informeret samtykke fra patienten og / eller forælderen / den juridiske værge

Ekklusionskriterier

1. Aktiv > grad 2-diarré
2. Forud for allo- eller autolog stamcelletransplantation
3. Ukontrolleret interaktuelle sygdom eller aktiv infektion
4. Eksisterende medicinsk tilstand, der udelukker behandling
5. Kendt overfølsomhed over for nogen af behandlingerne eller hjælpestofferne
6. Anden kræftsygdom

Dansk protokolresume Far-RMS

7. Gravide eller ammende kvinder

7) Bivirkninger og ulemper til behandlingen

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

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

Som før nævnt skal de fleste af patienterne også have strålebehandling. Strålebehandling består af ioniserende stråling. Strålerne virker ved at påvirke kræftcellernes arvemateriale, så de enten dør eller holder op med at dele sig. På den måde er det muligt at helbrede eller begrænse spredningen af kræft. Ved bestråling udsættes patienten for stærke "usynlige" stråler, som gennemtrænger huden og ind i kroppen i de områder, hvor man har bestemt at strålerne skal ramme. Dette styres vha. en computer og strålekano. Behandlingen er givet på under en time hver dag, men gentages dagligt i ca. 4-6 uger.

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

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

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

Dansk protokolresume Far-RMS

- Nedsat funktion af knoglemarven, som producerer cellerne i blodet
 - Røde blodlegemer transporterer ilt rundt i kroppen. Nedsat antal røde blodlegemer kan medføre træthed eller bleghed med 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 han/hun indlægges på hospitalet til undersøgelse og antibiotikabehandling indgivet i en blodåre (intravenøst)
 - Blodplader modvirker blødning og blå mærker og der kan opstå behov for transfusion af blodplader

Den nedsatte funktion af knoglemarven er forbigående. Før hver serie kemoterapi tager vi blodprøver for at sikre at patientens knoglemarv er klar til næste serie kemoterapi. Udover de generelle bivirkninger har kemoterapistofferne i standardbehandling af RMS også en række bivirkninger, som forekommer i variende grad. Det drejer sig, om

:

- Mundbetændelse, tør hud, forstoppelse eller diarré. Dette er en hyppig bivirkning
- 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 allergiske reaktioner af medikamenter (hyppig ses lette reaktioner i huden; mere sjældent til svært sjældent ses egentlig allergisk chok)
- 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 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 forklare, 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.

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

Strålebehandling

Dansk protokolresume Far-RMS

Strålebehandling af RMS er en vigtig del af behandlingen og gives med varierende doser afhængig af tumor lokalisation, type og udbredning. Nogle gange mod relativt store områder af kroppen. Meget få patienter har brug for at være indlagt, mens de får strålebehandling, men skal komme på sygehuset dagligt mens behandlingen pågår. Ofte vil man også skulle have kemoterapi, mens strålebehandlingen pågår. De akutte bivirkninger er træthed, kvalme, huden kan blive lettere solbrændt og øm. Slimhinderne i mund, svælg, spiserør eller tarm kan blive øm og dette kan forårsage smerter, besvær med at spise eller drikke eller diarré. Disse problemer går over et par uger efter behandlingen.

En sjælden, men alvorlig bivirkning efter behandling for RMS er en øget risiko for ny kræft senere i livet.

Prøver af blod og knoglemarv

Vi tager prøver af blod og knoglemarv i løbet af forsøget. Disse prøver tages som led i behandlingen af patienterne. Der vil ikke tages ekstra prøver ved forsøgsdeltagelse end hvad der standard.

Generelt fortages alle invasive procedurer, så som anlæggelse af centralt venekateter, knoglemarvundersøgelser, og vævprøve undersøgelser enten i lokal bedøvelse (voksne) eller fuldbedøvelse (børn og unge) for at minimere smerter, gener og frygt. Dette er standard ved denne typer af indgreb hos børn og unge og voksne ville tilbydes også selv om patienten blev behandlet udenfor forsøget.

Blodprøver tager patientens centrale venekateter (CVK) eller ved indstik i en blodåre (vene). Du kan få lokalbedøvende plaster på huden for at begrænse stik-smerter. 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 patientener enten fuldt bedøvet (narkose) eller med lokalt dvs. ved indstiksstedet på hofteknoglen. Ved udtagning af knoglemarven er der en lille risiko for infektion, lokal blodansamling og efterfølgende smerter eller reaktion på bedøvelsen.

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 punkt t "Plan for forsøget" vil patienterne blive scannet med FDG-PET-CT/MR eller kun CT. Sådant scanning vil gennemføres 3-4 gange. Ved en CT-scanning anvender røntgenstråler. FDG-PET-scanning anvender radioaktive sporstoffer og giver dermed også ekstra stråling. Desuden anvendes der radioaktive sporstoffer i EDTA clearance undersøgelser, som undersøger nyrefunktionen.

I Danmark anvendes FDG-PET-CT/MR som led i udredning og monitorering af alle patienter med RMS, 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

Dansk protokolresume Far-RMS

(mSv). Baggrundsstrålingen (den mængde stråling vi alle udsættes for fra jorden, rummet, bygninger m.m.) er i Danmark cirka 3 mSv om året.

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

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

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

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

Beregnings-eksempel: En patient som har sygdom i brystkassen og maven, og som starter behandlingen, har effekt af behandlingen, tåler behandlingen vil i løbet af de første 4 måneder behandlingen varer få udført PET-CT-scanning af brystkassen og maven 3 gange og EDTA-clearance 6 gange

- Den samlede stråledosis ville i dette eksempel med 3 Pet-CT scanninger og EDTA undersøgelser 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.

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

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

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

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Derfor beder vi patienterne fortælle, hvis de oplever problemer med deres helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som patienten ikke allerede er orienteret om vil dette ske med det samme og patienten vil skulle tage stilling til, om han/hun ønsker at fortsætte i forsøget.

8) Økonomiske forhold

Vores kolleger på Universitet i Birmingham, England har igangsat forsøget og betaler via en bevilling fra Cancer Research UK Clinical Trials Unit (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 såvel forsøgsdatabasen i England og Quartet datasen. Alt der vedrører patienternes udredning og behandling uanset om de 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 og kører FAR RMS

Dansk protokolresume Far-RMS

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: 110.000 kr til den afdeling, hvor den nationale forsøgsansvarlige læge og sygeplejerske er ansat, dvs. i dette forsøg Rigshospitalets BørneUngeKlinik og 35.000 kr til hver af de andre forsøgssteder Ingen af de læger eller sygeplejersker der gennemfører forsøget i Danmark får nogen økonomisk belønning for at gennemføre forsøget.

Der er ingen patienter, som tilbydes honorar eller nogen økonomisk kompensation for at deltage i forsøget.

Skader som følge af patienternes forsøgsdeltagelse 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) Videnskabetiske overvejelser

I Danmark får cirka 180 personer i alderen 0-18-år og cirka 35.000 voksne hvert år diagnosticeret kræft, heraf cirka 10 børn og unge og ca. tilsvarende voksne RMS af typen embryonal eller alveolær type. Af disse personer overlever ca. halvdelen, mens ca. halvdelen oplever tilbagefald af sygdommen (recidiv) eller en sygdom der vokser videre under eller lige efter afsluttet behandling (resistens). Det er altovervejende blandt disse man finder de patienter, der dør af RMS. Vi må derfor indsamle ny og bedre viden, så vi fremover bliver bedre til at behandle børn, teenagere og voksne med RMS. På grund af tilstandens sjældenhed må dette ske via et internationalt samarbejde. Vi forventer at den viden vi indhenter i dette forsøg kan medvirke til en bedre og mere sikker behandling for disse børn, unge og voksne. Ud fra hidtidige forsøg med anvendelse af de 8 forskellige kemoterapi-stoffer, der bl.a. anvendes i forsøget til behandling af rhabdomyosarkom er der begrundet håb om at forsøgets behandling vil gavne en del af forsøgsdeltagerne. Dette håb skønnes at stå i et rimeligt forhold til de bivirkninger der kan forventes ud fra de hidtidige undersøgelser af de anvendte behandlinger.

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

Dansk protokolresume Far-RMS

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

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

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

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

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

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

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

Dette forsøg bør gennemføres på børn og unge, både fordi

- (A) "projektet vedrører den kliniske tilstand, som barnet eller den unge befinder sig i, og projektet giver patientgruppen en direkte gevinst": halvdelen af alle tilfælde af rhabdomyosarkom sarkom forekommer hos børn og unge – resten er yngre voksne, og 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 RMS hos børn og unge har utilstrækkelig effekt hos næsten halvdelen af patienterne, og de patienter som oplever tilbagefald af sygdommen vil næsten alle dø af sygdommen.
- (B) Behandlingen af nydiagnosticeret rhabdomyosarkom er ens hos børn, unge og yngre voksne.

Dansk protokolresume Far-RMS

Den nuværende behandling af rhabdomyosarkom hos børn og unge har utilstrækkelig effekt hos en stor del af patienterne.

(C) "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).

(D) "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 rhabdomyosarkom normalt er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor.

11) Hvervning af deltagere

Behandling af RMS hos børn og unge og voksne er i Danmark centraliseret til hhv. to børneonkologiske afdelinger i Aarhus og København og 2 voksenonkologiske afdelinger i hhv. Århus og Herlev. Patienterne vil blive rekrutteret derfra via den enkelte patients behandlingsansvarlige læge i umiddelbar tilknytning til udredning og diagnosen stilles og ihht. den Videnkabsetiske Komites retningslinjer for afgivelse af mundtlig deltagerinformation: Forsøgspersonen eller, for personer under 18 år, forældremyndighedens indehavere, kontaktes i første omgang om forsøget i forbindelse med samtalen om patientens diagnose. Den læge som aktuelt har patienten i behandling vil orientere patienten /forældremyndighedens indehavere om muligheden for at deltage i forsøget. Hvis patienten / forældremyndighedens indehavere ikke er umiddelbart afvisende overfor enhver mulighed forsøgsbehandling skal der herefter arrangeres en samtale med én af lægerne tilknyttet forsøget. Den skriftlige deltagerinformation udleveres enten når der aftales en samtale med én af lægerne tilknyttet forsøget, eller i forbindelse med denne samtale. Den mundtlige deltagerinformation gives af én af lægerne tilknyttet forsøget, som alle har flere års erfaring med behandling af børn og unge og voksne for kræft, herunder bløddelssarkom.

Inden informationssamtalen træffes aftale om tid og sted for samtalen, og der oplyses om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.

Forsøgspersonen eller stedfortræder vil blive gjort opmærksom på, at det er muligt at medbringe en bisidder til samtalen, og der oplyses om retten til betænkningstid efter informationen.

Samtalen afholdes på børneonkologisk sengeafsnit, onkologiske sengeafsnit eller ambulatorium eller et samtalerum i umiddelbar nærhed heraf. Som ved alle andre samtaler om diagnose, behandlingsresistens eller recidiv af cancer eller cancerlignende sygdomme skal det sikres at der er tilstrækkelig tid og ro til den bedst mulige gennemførelse af samtalen. Under samtalen vil der være mulighed for, at forsøgspersonen/stedfortræder har tilstrækkelig tid til at lytte til den mundtlige information og stille spørgsmål.

Dansk protokolresume Far-RMS

Der gives en forståelig fremstilling af forskningsprojektet uden brug af tekniske eller værdiladede vendinger. Samtalen tilpasses modtagerens individuelle forudsætninger m.h.t. alder, modenhed, erfaring m.v.,

For børn og unge, hvor forældremyndighedens indehavere anmodes om at lade barnet/den unge deltage i forsøget, gælder her ud over følgende:

Børn, der deltager i forsøget, vil få mundtlig information og blive inddraget i samtalerne med forældremyndighedens indehavere om forsøget i det omfang det pågældende barn eller den unge kan forstå forsøgssituationen (Dette gælder dog ikke, hvis det vil skade barnet). Barnet eller den unges egne tilkendegivelser vil – i det omfang de er relevante – blive tillagt betydning.

Lægerne som gennemfører forsøget har alle flere års erfaring med behandling af og kommunikation med børn og unge om cancer og lignende sygdomme, herunder muskelcellekræft.

For unge mellem 15-17 år, gælder desuden følgende:

Hvis den unge mellem 15-17 årige forsøgsperson selv ønsker det, vil den unge også få skriftlig information om forsøget.

Samtalen tager udgangspunkt i den skriftlige deltagerinformation, og vil bl.a. indeholde oplysning om:

- Eventuelle forudsigelige risici, bivirkninger, komplikationer, ulemper, samt at der kan være uforudsigelige risici og belastninger knyttet til deltagelse i forsøget.
- Andre behandlingsmetoder (hvis forsøget også har behandlingsmæssigt sigte).
- At oplysninger fra om helbredsmæssige forhold, rent private forhold og andre fortrolige oplysninger kan videregives til og behandles af personer, som skal foretage en lovpligtig kvalitetskontrol af forsøget
- Forhold, som forsøgspersonen i øvrigt skønnes at være uvidende om, men som har betydning for forsøgspersonens stillingtagen, fx at vederlag til deltagerne er skattepligtige.
- Evt. andet relevant.

Patienten / forældremyndighedens indehavere har mindst 1 døgn betænkningstid fra informationen er givet til der indhentes informeret samtykke.

Efter informationssamtalen vil forsøgspersonen eller stedfortræder blive informeret,

- Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper,
- Hvis forskningsprojektets forsøgsdesign ændres væsentligt i forhold til forsøgspersonens sikkerhed (gælder forsøgspersoner, der aktivt deltager i forsøget),
- Hvis der under gennemførelsen af forskningsprojektet fremkommer væsentlige oplysninger om

forsøgspersonens helbredstilstand, medmindre forsøgspersonen utvetydigt har givet udtryk for,

Dansk protokolresume Far-RMS

at den pågældende ikke ønsker dette,

- Om de resultater, der er opnået samt om eventuelle konsekvenser for den enkelte. Dette forudsætter, at det er praktisk muligt og forsøgspersonen ønsker dette.

- Hvis forsøget afbrydes, skal forsøgspersonen informeres om årsagen hertil

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