

Dansk tillæg til protokol

Dansk tillægs til forsøgsprotokollen udarbejdet af den nationalt forsøgsansvarlige læge, Professor og overlæge Kjeld Schmiegelow.

Titel: *EsPhALL2017/COGALL1631; behandlingsprotokol for børn og unge voksne (1-21 år) med nydiagnosticeret Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (ALL, blodkræft). Version 2.0, 18. oktober 2018, EudraCT nr: 2017-000705-20.*

Kort titel: *EsPhALL2017*

Forsøgsprotokollen

Dansk selskab for pædiatrisk hæmatologi og onkologi (DAPHO) betragter undersøgelser og behandling i henhold til EsPhALL2017 som den bedst tilgængelige behandling for philadelphia kromosom-positiv ALL (Ph+ALL). Det gælder alle dele af EsPhALL2017, undtagen randomiseringen for standardrisikopatienter. For standardrisikopatienter der ikke randomiseres anbefales behandling efter "standardarmen" af protokollen. Som dokumentation for denne beslutning i DAPHO er vedhæftet e-mail fra Birgitte Klug Albertsen, formand for Dansk Leukæmi og Lymfom Gruppe (DAPHO LLC) d. 5. oktober 2020.

National koordinator vil efter aftale med sponsor fremsende årlige sikkerhedsrapporter udarbejdet af sponsor til de danske myndigheder og sikre at rapporten distribueres til deltagende danske centre. Ved forsøgets afslutning i Danmark vil national koordinator underrette myndighederne herom, ligesom myndighederne vil blive informeret om når det samlede forsøg slutter. National koordinator vil sikre at den kliniske rapport fremsendes til Sundhedsstyrelsen, når den foreligger.

Procedure for tillægsetikettering

Forsøget er et investigator-initieret forsøg, og alle lægemidler der anvendes i forsøget tages fra de pågældende afdelingers standard-sortiment for disse lægemidler. Det betyder at der i en række tilfælde vil kunne forekomme generisk substitution, ligesom der, afhængigt af patientens alder og tilstand i øvrigt, vil være behov for at anvende såvel tabletter som tilgængelige miksturer. Sidstnævnte vil ofte blive leveret til afdelingen på baggrund af en generel udleveringstilladelse til den pågældende afdeling for det pågældende præparat.

Forsøgsmedicin som udleveres af hospitalet til patient eller forældre med henblik på egen indtagelse peroralt udenfor hospital vil blive tillægsetiketteret af forsøgspersonale i henhold til lokal instruks. Tillægsetikettering samt udlevering af forsøgsmedicin til forældre/værge udføres af personale der har dokumenteret træning i tillægsetikettering samt good clinical practice (GCP). Desuden skal personalet have dokumenteret kendskab til den protokolspecifikke procedure for tillægsetikettering i EsPhALL2017.

Tillægsetikettering vil omfatte følgende lægemidler: Imatinib, 6-mercaptopurine, methotrexat, thioguanine, prednisolon og dexamethason.

Tillægsetiketteringen vil foregå under dobbeltkontrol og dokumenteres i den patientspecifikke medicineringslog. Udlevering af forsøgsmedicin udføres af én forsøgsmedarbejder og dokumenteres ligeledes i den patientspecifikke medicineringslog. GCP-enhedernes skabelon for Medicinregnskab Version 1.2 25.02.2020 kan anvendes til dette.

Forsøgsmedicinen udleveres i original emballage og tillægsetikellen vil ikke dække for originalteksten. En "master etiket", som er godkendt af lægemiddelstyrelsen, leveres af den forsøgsansvarlige læge. Der føres etiket-regnskab i henhold til §32 i Annex 13, 31. juli 2010, som opbevares i Investigator Site File (ISF).

Hjemmedosering kan foregå når patient eller forældre/værge, i henhold til afdelingens vanlige retningslinjer, vurderes at være klar til at varetage medicinering hjemme.

Referenceinformation

Informationen i tillæg 6 til DSUR # 2 dateret 5. oktober 2019 leveret af sponsor vil være referencedokumenter for hvorvidt en bivirkning til behandling med det pågældende lægemiddel betragtes som uventet eller ej i det aktuelle forsøg (SUSAR). Efter aftale med sponsor vil national koordinator fremsende evt. SUSAR, udarbejdet af sponsor i forsøget, til de danske myndigheder samt distribuere rapporten til deltagende danske centre.

Monitorering

Forsøget overvåges i Danmark af Birgitte Vilsbøll Hansen fra GCP-enheden på Københavns Universitetshospital.

Risici, bivirkninger og ulemper på kort og langt sigt

Behandlingen i induktionen, for alle patienter, samt konsolideringen for HR-patienter følger de sædvanlige retningslinjer. I Induktionen og for HR-patienter vil der derfor ikke være bivirkninger eller risici forbundet med deltagelse i selve studiet.

Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede kendte til, vil patienter/ forældre blive orienteret med det samme, og vil skulle tage stilling til om de forsat ønsker at fortsætte i studiet.

Randomisering for SR-patienter

For SR-patienter der deltager i randomiseringen, vil halvdelen komme til at få lidt mindre behandling end ellers og det kan indebære risici. Undersøgelsen sammenligner standardbehandlingen med en noget mindre intensiv behandling. Vi ved, at mange patienter kan blive raske med mindre behandling, end hvad vi giver i øjeblikket. Dog ved vi ikke med sikkerhed, om forsøgsbehandlingen med mindre intensiv kemoterapi kommer til at være lige så effektiv til at helbrede Ph+ALL som standardbehandlingen. Vi tror, at sandsynligheden for at den er mindre effektiv, er meget lille. Den mindre intensive behandling har med succes været anvendt i USA til børn med Ph+ALL og forventes at give færre bivirkninger, herunder livstruende bivirkninger.

Frugtbare mænd og kvinder

Al kemoterapi kan skade et foster. Derfor skal alle piger, som er menstruerende forevise en negativ graviditetstest indenfor 2 uger før behandlingens start. Seksuelt aktive unge kvinder eller mænd i den frugtbare alder, skal derfor anvende sikker prævention (svangerskabsforebyggelse) fra behandlingen starter til 30 dage (for kvinder) og 90 dage (for mænd) efter sidste dosis af leukæmibehandling. Sikker svangerskabsforebyggelse omfatter spiral eller svangerskabsforebyggelse med hormoner, f.eks. p-piller, depot-indsprøjtning med gestagen, indlæggelser af hormoner under huden eller i form af plaster eller anvendelse af hormonring i skeden. Nogle af de lægemidler, vi anvender i forsøget udskilles i modermælk. Derfor må kvinder ikke amme fra behandlingen starter til den er helt afsluttet.

Blodprøver tager vi fra patienternes centrale venekateter (CVK) eller, i enkelte tilfælde, ved indstik i en blodåre (vene). Patienterne kan få lokalbedøvende plaster på huden for at begrænse stik-smerten. Ved udtagning af blod ved indstik i en vene er der en lille risiko for infektion, lokal blodansamling eller smerte. Vi vil overholde de europæiske grænser for hvor meget blod der højst må tages per gang og per måned.

Knoglemarv tager vi fra hoftekammen. Knoglemarv udtages på børn og unge altid i fuld bedøvelse. Der er en lille risiko for at barnet/ den unge reagerer på bedøvelsen. Efter knoglemarvsprøven har de fleste børn lidt ondt, der er risiko for lokal blodansamling og en lille risiko for lokal infektion. Hvis barnet/den unge får behandling udenfor forsøg, vil man udtage knoglemarv lige så ofte og på samme måde som vi vil gøre i dette studie. Der er altså ikke nogen ekstra risici eller ubehag ved dette, sammenlignet med behandling udenfor forsøg.

Rygmarvsvæske (lumbalpunktur) udtager vi ved at stikke en tynd kanyle ind mellem to ryghvirvler i lænden. Lumbalpunktur på børn og unge gøres altid i fuld bedøvelse. Der er en lille risiko for at barnet/ den unge reagerer på bedøvelsen. Der er en lille risiko for lokal blodansamling og en meget lille risiko for lokal infektion. Hvis barnet/den unge får behandling udenfor forsøg, vil man udtage rygmarvsvæske lige så ofte og på samme måde som vi vil gøre i dette studie. Der er altså ikke nogen ekstra risici eller ubehag ved dette, sammenlignet med behandling udenfor forsøg.

Elektrokardiogram (EKG, måling af de elektriske strømme fra hjertet) medfører at vi plastrer små elektroder på huden på brystkasse, arme og ben. Det gør ikke ondt, men nogle børn synes det er ubehageligt at få elektroderne sat på eller fjernet. EKG i forsøget er ekstra – det ville man normalt ikke tage ved behandling udenfor forsøg

Røntgen af hånd (knoglealder) for at vurdere skelettets modning anvendes røntgenstråler. Mængden af røntgenstråler måles i millisievert (mSv). Røntgen af venstre hånd giver en stråledosis på 0,0002 mSv. Baggrundsstrålingen (den mængde stråling vi alle udsættes for fra jorden, rummet, bygninger m.m.) er i Danmark cirka 3 mSv om året. Den ekstra stråledosis i forsøget er altså forsvindende lille.

Biologisk materiale der udtages fra forsøgspersoner

Når børn og unge får diagnosticeret leukæmi, ønsker vi at opbevare overskydende blod- og vævsprøver fra diagnostik og opfølgning i en forskningsbiobank, til brug for senere forskning. Børn med Ph+ALL behandles efter ALLTogether-1a-protokollen (EudraCT: 2018-001795-38) de første 14 dage af deres behandling. Udtagning og opbevaring af disse blod- og vævsprøver er derfor omfattet af det samtykke patienten/forældrene har givet til ALLTogether-1a.

Opbevaring af materiale i biobank i forbindelse med dette studie er således dækket at en særskilt information og samtykke som alle patienter/forældremyndighedsindehavere til børn med cancer bliver spurgt om samtykke til. Der oprettes ikke en forskningsbiobank til EsPhALL2017-studiet.

Der sendes intet materiale til udlandet.

Oplysninger fra patientjournaler og behandling af personoplysninger

Som et led i studiet vil vi indsamle information om patienternes sygdom (herunder i perioden før diagnosen blev stillet) og behandling, herunder understøttende behandling, effekten af behandlingen og forekomsten af bivirkninger.

Vi vil indsamle oplysninger fra patientjournaler om:

- symptomer før leukæmidagnosen blev stillet
- diagnostik og behandling for anden sygdom før leukæmidagnosen
- biologiske karakteristika for leukæmien
- leukæmibehandlingen, herunder anvendte cellegifte og behandlingsdage
- behandlingseffekten
- omsætningen af kemoterapi
- understøttende behandling
- bivirkninger til behandlingen, deres art og hvornår de opstod

Disse data vil blive registreret i en fælles database (Web-EsPhALL) for patienter fra alle de 18 lande, der deltager i EsPhALL2017-protokollen. Hver enkelt hospitalsafdeling har adgang til alle deres egne patienter, og Kjeld Schmiegelow, der er den danske koordinator for EsPhALL2017 protokollen, har adgang til data fra alle danske patienter. Dataene håndteres fortroligt i overensstemmelse med databeskyttelsesloven og den almindelige databeskyttelsesforordning (GDPR), en forordning, der gælder i alle EU-medlemslande. Når data om en patient indtastes i databasen, vil det være pseudo-anonymiseret hvilket betyder at patienten identificeres med et forsøgsnummer, frem for navn og cpr-nr. Kun den ansvarlige læge og dennes personale har adgang til den liste, der forbinder forsøgsnummeret med en bestemt patient.

Af patientsikkerhedsmæssige årsager kan de være nødvendigt, at patienter kan identificeres af det nationale laboratorium på Rigshospitalet, der analyserer leukæmicellernes arvemateriale eller MRD-prøver. Disse laboratorier betragtes som en lokal udvidelse af patientens hospitalsafdeling, og oplysningerne holdes strengt fortrolige.

Kodede data kan sendes indenfor eller udenfor EU/EØS til kvalitetskontrol og statistisk behandling. Eksisterende regler om fortrolighed vil blive fulgt, dog kan reglerne for beskyttelse af personlige data kan være anderledes i lande uden for EU/EØS.

For at kontrollere studiets kvalitet kan monitorer fra enheden "Good Clinical Practice" (GCP), investigator, sponsor samt Lægemedelstyrelsen få direkte adgang til at indhente oplysninger i patientens journal, herunder elektroniske journaler, med henblik på kontrol og inspektion. En tilsvarende udenlandsk kontrolmyndighed fra et af de 17 andre deltagende lande kan af samme grund have brug for adgang til patientens journal.

Universitetet i Milano-Bicocca er sammen med Rigshospitalet ansvarlige for behandlingen af patienternes personlige data. Personoplysningerne gemmes (og holdes fortrolige) i mindst 25 år efter afslutningen af undersøgelsen i overensstemmelse med databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen (GDPR) og god klinisk praksis (GCP).

Patienten/Forældre har ret til at få adgang til de oplysninger, der er registreret om dem/deres barn. Patienten/Forældre kan til enhver tid annullere sit/ deres barns deltagelse i undersøgelsen, men allerede

indsamlede data bevares og analyseres i henhold til det oprindelige samtykke. Hvis patienten/forældrene vælger at afbryde sit/deres barns deltagelse, bliver de bedt om fortsat indsamling af opfølgingsdata, da dette er værdifuld information til forskningen.

En oversigt over undersøgelsen vil være tilgængelig på <https://clinicaltrials.gov> (studienummer: NCT03007147) og i det europæiske kliniske forsøgsregister <https://www.clinicaltrialsregister.eu> (studienummer 2017-000705-20). Disse resumeer indeholder ikke oplysninger, der kan identificere patienter.

Oplysninger om økonomiske forhold

Studiet finansieres af velgørende organisationer i de deltagende lande, herunder af Børnecancerfonden i Danmark. I Danmark vil fondsstøtten blive indbetalt til en forskningskonto, der administreres af hospitalet og som er underlagt Rigsrevisionen. De studieansvarlige er ikke tilknyttet støttegiverne. Fondene har ingen indflydelse på studiets gennemførelse eller på videnskabelige publikationer, der udgår fra studiet. Deltagende personer vil ikke modtage vederlag for deres deltagelse. Studiets finansiering anvendes til at lønne det personale, der informerer patienterne om studiet, registrerer og analyserer de indsamlede patient- og sygdomsdata, samt håndterer prøvemateriale. Ingen af de læger eller sygeplejersker der gennemfører forsøget i Danmark, har nogen økonomisk tilknytning til sponsor eller de fonde som støtter forsøget.

Forsikring og erstatning

Patientskedeforsikringen og Lægemedelforsikringen dækker deltagelsen i studiet.

Rekruttering af forsøgspersoner/ procedure for mundtlig information

Patienterne vil blive inviteret til at indgå i projektet på diagnostidspunktet, hvor patienten / familien får udleveret skriftlig information om studiet samt samtykkeerklæringer af den behandlende læge eller en læge / sygeplejerske knyttet til projektet. Desuden vil patienten / familien blive mundtlig informeret om projektet og vil blive givet mulighed for afklarende spørgsmål. Den mundtlige information vil tage udgangspunkt i den skriftlige information. Samtalen vil finde sted i et uforstyrret rum på patientens sengestue eller andet sted på afdelingen. Informationsmateriale og samtykkeerklæringer følger Videnskabsetisk Komites retningslinjer.

Mundtlig information om dette studie vil blive givet af personale som har mange års erfaring med behandling af børn og unge med cancer, herunder Ph+ALL. Derfor har personalet, udover den faglige viden, også de pædagogiske forudsætninger for at formidle til børn, unge og forældre.

Ph+ALL er en livstruende sygdom. Derfor vil patienten/ familien være nødt til at tage stilling til eventuel deltagelse med en kort tidsfrist, men dette er et grundvilkår ved behandling og forskning i Ph+ALL. Der vil stadig være som minimum 24 timers betænkningstid og tid til eventuelle supplerende spørgsmål før endelig stillingtagen til forsøgsdeltagelse.

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

Databeskyttelsesloven vil blive overholdt. Protokollen er anmeldt til Videnskabsetisk Komite samt til lægemiddelstyrelsen.

Børn, der deltager i studiet, vil få mundtlig information og blive inddraget i samtalerne med forældrene om forsøget i det omfang det pågældende barn eller den unge kan forstå situationen (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.

Unge mellem 15-17 år

Forsøgspersoner i alder 15-17,9 år vil modtage separat mundtlig samt skriftlig information, som er særligt tilpasset til denne aldersgruppe. Studiet kan kun gennemføres hvis både den unge selv, og alle forældremyndighedsindehavere giver skriftligt samtykke hertil.

Offentliggørelse af studieresultater

Studiets resultater vil blive publiceret i nationale og internationale sundhedsvidenskabelige tidsskrifter. Dette vil for en mindre del finde sted, mens der fortsat inkluderes patienter i studiet. De fleste resultater vil dog først blive publiceret, når den sidste patient har afsluttet sin behandling, dvs. ca. 6 år efter at de første patienter er indgået, hvilket vil være i 2024. Både positive, negative og inkonklusive resultater vil blive publiceret.

Videnskabsetisk redegørelse

Dette studie tager udgangspunkt i den aktuelt bedste behandling til børn med Ph+ ALL (EsPhALL2017 kontrolarmen), idet børnekræftlægerne i Danmark har besluttet at denne behandling skal være standardbehandlingen for disse patienter. Børn, der ikke deltager i forsøget, vil således under alle omstændigheder få behandling svarende til EsPhALL2017 standardarmen. Deltagelse i studiet vil indebære

- Registrering af sygdoms- og behandlingsdata for alle patienter.
- Randomisering for de patienter der opfylder kriterierne for standard risiko Ph+ ALL. For disse patienter er hovedspørgsmålet om bivirkningstygden kan reduceres (ved mildere kemoterapi) uden at dette samtidig reducerer helbredelseschancerne. Da tidligere helbredelsesrater for de to behandlinger, der sammenlignes, er meget ens, er der således vægtige argumenter for at gennemføre studiet.

På den baggrund findes projektet, der hviler på informeret samtykke, videnskabsetisk forsvarligt.

Særligt afsnit om begrundelsen for at gennemføre forsøget på børn og unge under 18 år

ALL forekommer langt hyppigst hos børn og unge – og ses sjældent hos voksne. Derimod forekommer Ph+ ALL hyppigere hos unge og voksne. Prognosen hos voksne er imidlertid dårligere end hos børn og sygdommen er således ikke den samme på tværs af aldersgrupper.

Selvom behandlingen af nydiagnosticeret ALL er ens hos børn og unge og yngre voksne, er sygdommens biologi og bivirkninger forskellig hen over aldersspektret, og derfor kan data ikke overføres fra yngre voksne eller unge til mindre børn. Derfor er det nødvendigt at udføre forskning på børn i hele aldersspektret. Den nuværende behandling af Ph+ALL hos børn og unge har en meget høj forekomst af bivirkninger hos nogle af patienterne, og de patienter som oplever tilbagefald af sygdommen, har en væsentlig risiko for at dø af sygdommen.

Man kan *ikke* sige at studiet indebærer minimale risici og gener for barnet og den unge, da behandling af ALL normalt er behæftet både med betydelig risiko og mange bivirkninger. Men disse skønnes at stå i et rimeligt forhold til sygdommens alvor. I forbindelse med behandling af Ph+ALL hos børn og unge bliver der arbejdet målrettet med at minimere smerter, frygt og genet forbundet med barnets sygdom og behandling.

Med venlig hilsen
Professor, overlæge
Kjeld Schmiegelow
BrøneUngeAfdelingen
Rigshospitalet