

Danish Head and Neck Cancer Study group

DAHANCA 10

Undersøgelse af betydningen af Nyt Erythropoiese-Stimulerende Protein (Aranesp®) for effekten af strålebehandling til patienter med primært planocellulært hoved-hals karcinom.

Denne protokol og de til den hørende dokumenter kan findes på DAHANCA hjemmesiden:

<http://www.dahanca.dk>

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 22-5-2002 (registreringsnummer: 2612-1926)
Godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt 8-5-2002 (jour. nr. 20020035)
GCP: GCP-enheden ved Århus Universitetshospital.

Protokol udarbejdet af
DAHANCA Sekretariat
ved
Jens Overgaard
Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bygning 5
DK-8000 Århus C, Danmark

Tlf. +45 8949 2629
Fax +45 8619 7109
E-mail: jens@oncology.dk

Version 3.5.1 (final)

23 maj 2002
(med enkelte rettelser 7 marts 2003, se side 11)

Protokollen aktiveres per 1. juni 2002.

PROTOKOL ORGANISATION

DAHANCA sekretariat
Afd. For Eksp. Klinisk onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bld. 5
8000 Århus C

Principal investigator:
Prof. dr. med. Jens Overgaard

Quality control manager:
Overlæge dr. med. Cai Grau

DELTAGENDE AFDELINGER (Danmark)

Finsencentret, ONK 5073
H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Protokol ansvarlig:
Overlæge dr. med. Hanne Sand Hansen

Onkologisk afd.
Amtssygehuset i Herlev
Herlev Ringvej
2730 Herlev

Protokol ansvarlig:
Overlæge Elo Andersen

Onkologisk afd. R
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

Protokol ansvarlig
Overlæge Lars Bastholt

Onkologisk afd. D
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bld. 5
8000 Århus C

Protokol ansvarlig:
Overlæge Marie Overgaard

Onkologisk afd.
Aalborg Sygehus – afsnit Syd
9100 Aalborg

Protokol ansvarlig:
Overlæge Lisbeth J. Andersen

INDHOLDSFORTEGNELSE

1	UNDERSØGELSENS MÅL	4
2	BAGGRUND OG INTRODUKTION	4
3	UNDERSØGELSENS FORMÅL	6
3.1	Formål	6
3.2	Endpoints	6
3.2.1	Primært endpoint.....	6
3.2.2	Sekundære endpoints	6
4	UNDERSØGELSENS DESIGN	7
4.1	Plan over undersøgelsen	7
4.2	Registrering / inklusion	7
5	FØR BEHANDLING	8
5.1	Kriterier for patientudvælgelse	8
5.2	Klinisk evaluering og laboratorieprøver før behandlingsstart	8
5.3	Inkludering, randomisering og stratificering	10
6	BEHANDLING – TERAPEUTISKE REGIMER OG MODIFIKATIONER	10
6.1	Strålebehandling	10
6.2	Nimorazol/Naxogin	10
6.3	Aranesp®	11
6.3.1	Dosering, administrering og plan.....	11
6.3.2	Dosisjusteringer for Aranesp®	11
6.4	Klinisk evaluering og laboratorieprøver under behandling	12
6.5	Ophør med behandling	13
6.6	Behandling efter protokolafslutning og behandlingssvigt	13
6.7	Halsglandel-dissektion	13

7	EFTER BEHANDLING – KONTROL UNDERSØGELSER.....	14
7.1	En måned efter afslutningen af strålebehandling.....	14
7.2	To måneder efter afslutningen af strålebehandling.....	14
7.3	Efterfølgende kontrol.....	14
7.4	Efter tilbagefald / progression	14
8	KRITERIER FOR EVALUERING	14
8.1	Loko-regionalt behandlingssvigt	14
8.2	Lokalt behandlingssvigt.....	15
8.3	Overlevelse.....	15
8.4	Sygdoms-specifik overlevelse	15
8.5	Akutte bivirkninger	15
8.6	Sene reaktioner.....	15
9	OVERSIGTSTABEL.....	16
10	STATISTISKE OVERVEJELSER.....	17
10.1	Statistisk design.....	17
10.1.1	Patientantal.....	17
10.1.2	Randomisering og stratificering.....	17
10.2	Analyse	17
10.2.1	Patientinklusion.....	17
10.2.2	Tid til analyse af hændelser	17
10.2.3	Tidsramme for rapportering og analyse	18
10.2.4	Overholdelse af protokolbehandling.....	18
10.3	Interim analyser	18
11	ETISKE OVERVEJELSER OG ØKONOMISKE RELATIONER.....	18
12	REFERENCER	19
13	LÆGMANDBESKRIVELSE	21
14	PATIENTINFORMATION	23

1 Undersøgelsens mål

Undersøgelsens primære formål er, i et åbent randomiseret design, at vurdere hvorvidt en Aranesp®-stimuleret kontinuerlig stigning i den effektive hæmoglobinkoncentration kan forbedre effekten af primær kurativ strålebehandling til patienter med planocellulært hoved-hals karcinom og lavt hæmoglobin niveau.

2 Baggrund og introduktion

Det er veldokumenteret, at hypoksi er af væsentlig betydning for tumors stråleresistens, især hos patienter med hoved-hals cancer (1).

Det er ligeledes veldokumenteret fra såvel retrospektive (2,3,5,6,7), som prospektive (8,9) undersøgelser at hæmoglobinkoncentrationen er en vigtig prognostisk faktor for respons overfor strålebehandling af hoved-hals cancer. I en række store studier, der er gennemført af Danish Head and Neck Cancer Study Group (DAHANCA 2, DAHANCA 5, DAHANCA 7) (4), har vi påvist at patienter med lave hæmoglobinværdier (≤ 9.0 mmol/l) har signifikant dårligere loko-regional kontrol ved strålebehandling end hos patienter med højere værdier.

Patienter med lav hæmoglobin har således generelt en dårlig loko-regional tumorkontrol og overlevelse. Selvom dette fænomen kan være forårsaget af adskillige mekanismer, er det specielt blevet forbundet med forekomst af hypoksi i tumorer, og her er der igen en stærk evidens for, at udbredt hypoksi i hoved-hals tumorer er associeret med dårlig kurativ virkning af strålebehandling (11,12). Skønt der ikke er nogen klar sammenhæng mellem "steady state" hæmoglobinkoncentration og graden af tumorhypoksi (13), har resultater fra både eksperimentelle og kliniske undersøgelser vist, at en hurtig stigning i hæmoglobin-koncentrationen ved transfusion kan medføre en øget iltning af tumor, men kun midlertidigt (14,15).

Hoved-hals cancer er en tumor type som er karakteriseret ved en høj grad af hypoksi (11,12,16), med deraf følgende påvirkning af strålefølsomheden. Forsøg på at overvinde den hypoxiske stråleresistens i hoved-hals cancer er blevet søgt løst ved hjælp af forskellige former for modifikation af hypoksi (f.eks. normo- eller hyperbar oxygen, hypoxiske radiosensitizer) og såvel resultaterne fra de randomiserede DAHANCA 2 og DAHANCA 5 studier (17,18) samt fra en meta-analyse har vist, at en sådan modifikation af hypoksi medfører signifikant bedre loko-regional kontrol og sygdoms-specifik overlevelse (1,10).

Det er formodentlig mængden af oxygen, som bringes frem til tumorerne af blodet, der er af betydning for det kurative resultat. Dette vil indebære, at patienter, som ryger i forbindelse med strålebehandling, får en dårligere loko-regional tumor kontrol på grund af mindre iltforsyning til tumorerne (3,19). I forbindelse med korrigerende af hæmoglobin niveauet, må opmærksomheden derfor også rettes mod patienternes rygevaner. Patienter, der inkluderes i nærværende undersøgelse, skal derfor tilrådes at afstå fra rygning.

På grundlag af ovenstående er der foretaget en undersøgelse hvor patienter med lave hæmoglobinværdier blev randomiseret til +/- transfusioner forud for strålebehandling. Dette studie som udgjorde en sub-randomisering i DAHANCA 5 protokollen, viste desværre, at brugen af sådanne transfusioner ikke signifikant forbedrede behandlingsresultatet (18,20). Da transfusionen blev givet flere dage forud for behandlingen, tyder en yderligere undersøgelse af data på at tumorerne muligvis kunne have vænnet sig til det stigende hæmoglobinniveau ved at respondere

med en akut øget vækst af tumorceller, hvorved der er dannet flere vel-iltede tumorceller, mens den hypoksiske fraktion er blevet opretholdt. (Dette støttes også af en tidligere DAHANCA analyse, som påviser, at tumorer af samme volumen er mere resistente, forudsat at de har en lavere hæmoglobinkoncentration, hvilket igen tyder på, at i sådanne tumorer er niveauet af hypoksiske celler højere). Disse kliniske resultater er i overensstemmelse med en velargumenteret hypotese af Hirst (14), som nylig er blevet understøttet af en række prækliniske dyreforsøg.

Samlet peger de hidtidige data således på, at det ikke nødvendigvis er hæmoglobinkoncentrationen i sig selv, der er betydningsfuld, men den omstændighed at en forbedret iltforsyning til tumorer må forventes at finde sted når en gradvis stigende hæmoglobin-koncentration forekommer samtidig med at tumorerne regredierer under strålebehandling. Dette understøttes også af den modsatte observation, hvor en reduktion i hæmoglobinværdien har vist sig at forårsage en øget resistens overfor strålebehandling på grund af manglende ilt. (6). En langsom stigning i hæmoglobinkoncentrationen under strålebehandling må derfor forventes at være gavnlig.

Brugen af humant recombinant erythropoietin (r-HuEPO) giver nye muligheder for at øge hæmoglobinkoncentrationen, og i modsætning til transfusion vil en sådan stigning medføre en gradvis øget ilt-forsyning. Adskillige undersøgelser har vist, at r-HuEPO er i stand til at frembringe en sådan gradvis stigning i hæmoglobinkoncentration hos patienter med hoved-hals cancer uden at interferere med forløbet af deres strålebehandling. (21,22,23).

Indtil videre er effekten af r-HuEPO blevet evalueret hos raske forsøgspersoner såvel som hos patienter med forskellige anæmiske tilstande. r-HuEPO inducerer et markant hæmatologisk respons hos raske frivillige personer, forudsat at der findes tilstrækkelige jernforsyninger til at understøtte øget hæmoglobinsyntese. I de fleste af undersøgelserne er effekten og mulige bivirkninger af r-HuEPO blevet undersøgt med henblik på behandling af kronisk nyresvigt og anæmi ved cancer.

Nyt Erythropoiese-Stimulerende Protein (Aranesp®) (darbepoetin alpha) er skabt ved gen-teknologi i Chinese Hamster Cells (CHO-K1). Det har en biologisk effekt og toksicitetsprofil, der er sammenlignelig med r-HuEPO, med undtagelse af at det frigives langsommere og derfor kan administreres mindre hyppigt uden at miste klinisk effekt.

Aranesp® har været tålt godt i hidtidige studier. Undersøgelser hos patienter med anæmi i forbindelse med cancer har omfattet mere end 800 patienter (per juni 2000). Indenfor disse rammer synes Aranesp® at være sikker og veltolereret. De rapporterede bivirkninger har generelt været lette til moderate og i overensstemmelse med bivirkninger og symptomer hos cancerpatienter med kronisk sygdom i behandling med kemoterapi (dvs. træthed og gastrointestinale symptomer). Den hidtidige kliniske erfaring med Aranesp® er publiceret (24,25,26). Aranesp® er registreret til klinisk brug i Europa og USA, og yderligere enkeltheder (inklusive toksicitetsdata) kan findes i "produktresumé" (findes på <http://www.dshho.suite.dk/dahanca/>).

Foruden det ovenfor nævnte rationale kan den prognostiske effekt af hæmoglobin være mere kompleks og involvere andre spørgsmål end iltning af tumor, da der er tegn på, at der kan findes lignende prognostisk effekt hos kirurgisk behandlede patienter. Dette eliminerer imidlertid ikke betydningen af iltning af tumor, og dermed heller ikke relevansen af hæmoglobinkoncentrationen for modifikationen af denne parameter.

Skønt der ikke er påvist en direkte årsagssammenhæng mellem de forskellige observationer med relation til hæmoglobinkoncentration, iltning af tumor og respons overfor strålebehandling, er det meget sandsynligt, at en sådan sammenhæng eksisterer, og der er således et rationale for at undersøge mulighederne for at bedre udfaldet af strålebehandling hos patienter med lav hæmoglobinkoncentration, der får en serie kurativ strålebehandling for hoved-hals cancer.

På den baggrund vil man vurdere hvorvidt en Aranesp®-stimuleret kontinuerlig stigning i den effektive hæmoglobinkoncentration kan forbedre effekten af primær strålebehandling til patienter med planocellulært hoved-hals karcinom. Da behandlingen indebærer en stigning i hæmoglobin, vil den være begrænset til patienter, som har en relativt lav hæmoglobinværdi forud for strålebehandling (dvs. ≤ 9.0 mmol/l). Man vil til sammenligning desuden registrere og følge patienter med høj hæmoglobin. Undersøgelsen vil blive gennemført som en åben randomiseret undersøgelse.

Undersøgelsens design er udformet som en intergruppe undersøgelse, hvor spørgsmålet undersøges i to samarbejdende grupper (DAHANCA og ARTSCAN), der hver anvender deres egen strålebehandlingsprotokol, således at spørgsmålet, der stilles, kun fokuserer på den overordnede problemstilling om, hvorvidt r-HuEPO hos denne gruppe patienter bedrer sandsynligheden for lokal regional kontrol og deraf følgende overlevelse. Undersøgelsen er også udformet til senere at gøre det muligt at foretage en sammenligning med andre undersøgelser (specielt EORTC 22996 protokollen). Derfor er kriterierne for inklusion og eksklusion, behandling, opfølgning og evaluering gjort sammenlignelige.

Anvendelsen af r-HuEPO til denne type af cancer patienter er etableret og registreret i anden sammenhæng (som støttende behandling), og det er påvist at præparatet kan gives uden signifikante bivirkninger. Det er tværtimod sandsynligt, at patienter kan have gavn af den i form af yderligere forbedret almen tilstand. En evidensbaseret gennemgang af baggrundslitteraturen, samt de svenske rekomendationer findes på Läkemedelverkets hjemmeside . http://www.mpa.se/frame_index.html. (28).

3 Undersøgelsens formål

3.1 Formål

Det primære formål er at evaluere, i en åben randomiseret undersøgelse, hvorvidt en Aranesp®-stimuleret kontinuerlig stigning i den effektive hæmoglobinkoncentration kan forbedre effekten af primær kurativ strålebehandling til patienter med planocellulært hoved-hals karcinom og lavt hæmoglobin niveau..

Et sekundært formål vil være at evaluere, hvorvidt den eksperimentelle behandling kan gennemføres og accepteres.

3.2 Endpoints

3.2.1 Primært endpoint

Strålebehandling er en loko-regional behandling, og derfor vil det vigtigste endpoint for undersøgelsen være loko-regional kontrol (T+N lokalisation) Formålet er at dokumentere en forskel mellem de to behandlingsarme.

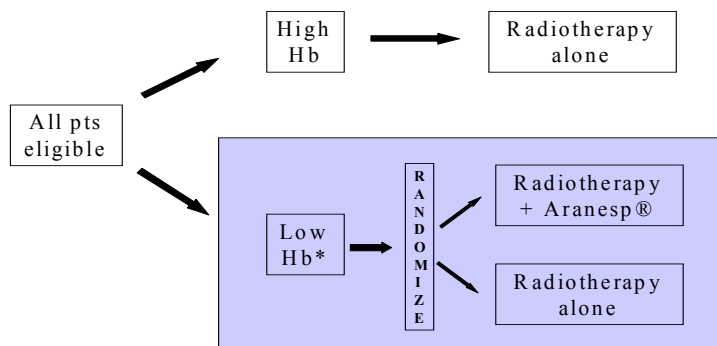
3.2.2 Sekundære endpoints

Sekundære endpoints omfatter:

- ◆ Lokal kontrol (T-lokalisation)
- ◆ Samlet overlevelse
- ◆ Sygdomsspecifik overlevelse
- ◆ Hæmoglobinniveauer under strålebehandling
- ◆ Akutte og sene bivirkninger

4 Undersøgelsens design

4.1 Plan over undersøgelsen



*Low Hb: ≤ 9.0 mmol/l (14.5 g/dl).

4.2 Registrering / inklusion

Patienter, der opfylder kriterierne for egnethed, herunder et lavt hæmoglobin niveau vil blive prospektivt randomiseret til at få standard kurativ strålebehandling (i henhold til DAHANCA eller ARTSCAN protokol) med enten Aranesp® givet subkutant én gang om ugen, eller ingen anden behandling.

Alle patienter, der opfylder kriterierne for inklusion (med undtagelse af hæmoglobinniveau), vil blive bedt om at give informeret samtykke. Hvis patienterne accepterer, og de har en lav hæmoglobin, vil de blive inkluderet i den randomiserede undersøgelse. Hvis patienterne accepterer, men har en høj hæmoglobin, vil de blive registreret, behandlet og fulgt ligesom de randomiserede patienter, men uden randomisering. Dette vil sikre, at der findes en gruppe patienter med høj hæmoglobin til sammenligning.

Mundtlig og skriftlig information om undersøgelsen og mulig randomisering vil blive givet i forbindelse med indledende forundersøgelse (normalt på overlæge eller speciallæge niveau). Randomisering vil finde sted i forbindelse med senere konsultationer i forbindelse med strålebehandlingsplanlægning, hvilket normalt vil give patienten flere dages overvejelsestid.

5 Før behandling

5.1 Kriterier for patientudvælgelse

- ◆ Histologisk påvist planocellulært karcinom (SCC) i cavum oris, larynx, oropharynx eller hypopharynx, klinisk stadium T1, T2, T3 og T4, enhver N, med undtagelse af T1 N0 glottis tumorer. Hoved-hals tumorer stammende fra andre områder (f.eks. nasopharynx) og lymfeknudesygdom fra ukendt primærtumor er ikke egnede.
- ◆ Tidligere ubehandlede patienter hvor der er planlagt kurativ strålebehandling.
- ◆ Ingen fjernmetastaser.
- ◆ Alder over 18 år.
- ◆ WHO performance 0-2.
- ◆ Ingen tidligere behandling i hoved-hals området (terapeutisk kirurgi, neo-adjuverende kemoterapi eller strålebehandling).
- ◆ Ingen konkomitant kemoterapi.
- ◆ Strålebehandling planlagt til at starte indenfor 3 uger fra randomisering.
- ◆ **Hæmoglobinværdi målt** indenfor 10 dage før randomisering.
Hvis der er foretaget flere blodprøver under denne 10 dages periode, skal den seneste måling opfylde de ovenfor nævnte kriterier.
- ◆ Ingen hypertension (diastolisk blodtryk > 100 mmHg), som er refraktær overfor behandling.
- ◆ Ingen symptomatisk kardiovaskulær sygdom eller dyb venetrombose (selv om det ikke kræver antikoagulationsbehandling).
- ◆ Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kunne påvirke behandlingen, evalueringen og udfaldet af den nuværende sygdom og behandling.
- ◆ Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal drøftes med patienten før registrering i undersøgelsen.
- ◆ Kvinder må ikke være gravide eller amme (fertile kvinder skal bruge p-piller eller spiral).
- ◆ Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
- ◆ Ingen aktuelt igangværende behandling med r-HuEPO eller Aranesp®.

5.2 Klinisk evaluering og laboratorieprøver før behandlingsstart

Besøget ved basislinje omfatter evalueringen af patienter med henblik på deres egnethed til deltagelse i undersøgelsen og randomiseringen samt gennemførelse af basislinje vurderinger for egnede patienter.

Følgende udredning er obligatorisk (også for patienter i gruppen med høj hæmoglobin):

- ◆ Informeret samtykke.
- ◆ Egnethed defineret ved ”Kriterier for patientudvælgelse” (pkt. 5.1 se ovenfor).
- ◆ Medicinsk anamnese.
- ◆ Legemsvægt (kg) og Blodtryk (mmHg) i hvile.
- ◆ Klinisk undersøgelse af pharynx og larynx samt relaterede lymfeknudeområder med skitse.

- ◆ Biopsi og histopatologisk diagnose.
- ◆ Røntgenundersøgelse af thorax.
- ◆ CT- (eller MR-) scanning af det primære tumorområde og hals anbefales.
- ◆ Anden samtidig behandling (registreres).
- ◆ Kliniske laboratorieprøver ved basislinie.
 - ◆ Hæmoglobin (mmol/l eller g/dl).
 - ◆ Hæmatokrit (%).
 - ◆ MCV
 - ◆ Se-ferritin.
 - ◆ Se-albumin.
 - ◆ Blodprøve til vurdering af rygning (cotinin og/eller CO-hæmoglobin).
 - ◆ Blodprøve til bestemmelse af erythropoietin niveau (se nedenfor).
- ◆ Evaluering af rygevaner (**Appendix findes på <http://www.dahanca.dk>**) (29).

Ultralyd-undersøgelse af halsen og bronchoskopi er valgfri i henhold til lokal politik.

Med henblik på kvalitetskontrol og yderligere diagnostisk evaluering og identifikation af prognostiske/prediktive parametre skal histopatologiske prøver/snit, evt. nedfrosen tumor og vævsmateriale samt prøve af EDTA-blod skal være tilgængelige og indsamles/registreres i forbindelse med inkludering i studiet.

Med henblik på bestemmelse af EPO (og hvis relevant også cotinin) relaterede parametre på alle inkluderede (også høj-hæmoglobin) patienter tages 2 glas EDTA blod før start af behandling. Alle prøver mærkes med CPR-nummer og dato.

Et glas opbevares i køleskab, og sendes snarest muligt (helst ikke fredag) i dertil udleveret container og adresseret kuvert til DAHANCA sekretariatet.

Det andet glas centrifugeres og plasma og buffy-coat nedfryses ved –80 grader hurtigst muligt (inden for en time) og prøven bør så vidt muligt opbevares koldt forud for denne procedure. Disse prøver vil senere bliver indsamlet.

Der er en række nye analysemetoder under udvikling som forventes at kunne påvise de patienter som måtte have mest nytte af den undersøgte behandling. Da det erfaringsmæssigt er vanskeligt at indsamle sådant materiale retrospektivt (fra patologiske institutter), ønskes dette derfor foretaget samtidig med inklusion i studiet. Undersøgelser der ikke er omfattet af nærværende protokol vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabetiske komite.

5.3 Inkludering, randomisering og stratificering

For alle potentielt egnede patienter udfyldes ”**DAHANCA 10-Inclusion form**” Denne form er en check lister for inklusions- og eksklusionsparametre. Alle felter skal udfyldes, og formen sendes med fax til DAHANCA sekretariatet: **Fax +45 86 19 71 09** (gælder ikke for svenske patienter der randomiseres gennem ARTSCAN sekretariatet)

Såfremt patienter opfylder kriterierne for randomisering vil dette blive angivet på formen, som derefter **retuneres på fax med randomiseringsnummer og behandling.**

Inkluderede patienter vil blive stratificeret efter:

- ◆ Institution
- ◆ Køn
- ◆ Sygdomslokalisering
- ◆ T-klassifikation
- ◆ N-klassifikation og planlagt systematisk halsglandel-dissektion
- ◆ Behandlingstype og gruppe (Nimorazol, randomiseret i andre undersøgelser (f.eks. ARTSCAN)).

Samtidig udfyldes ”**On study form**” som fremsendes snarest muligt til DAHANCA sekretariatet. (for randomiserede patienter skal ”On study form” fremsendes senest 1 uge efter randomiseringen).

DAHANCA sekretariatet
Afdeling for eksperimentel klinisk onkologi
Aarhus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bld. 5
DK - 8000 Århus C

***Bemærk:** Husk at der for alle patienter med larynx, pharynx og cavum oris carcinom, skal der udfyldes en "on study form" for alle patienter, også selvom de ikke opfylder inklusionskravene til denne protokol eller ikke ønsker at deltage i projektet.*

6 Behandling – terapeutiske regimer og modifikationer

Alle patienter følges regelmæssigt under behandling, og udviklingen registreres i skemaet: ”**Kontrol under behandling**”

6.1 Strålebehandling

Alle randomiserede patienter skal have kurativ strålebehandling i henhold til standardiserede retningslinier. Strålebehandlingsretningslinier vil blive beskrevet i enkeltheder i de specifikke retningslinjer for grupperne (DAHANCA, ARTSCAN). (DAHANCA retningslinier findes på <http://www.dshho.suite.dk/dahanca/>)

I begge behandlingsarme skal strålebehandling påbegyndes indenfor 21 dage efter randomisering.

6.2 Nimorazol/Naxogin

- ◆ Den hypotiske radiosensitizer nimorazol (Naxogin) skal gives i henhold til DAHANCA retningslinier.

6.3 Aranesp®

6.3.1 Dosering, administrering og plan *(Bemærk: Dette afsnit er modificeret per 7 marts 2003, da Aranesp fremover kan leveres i sprøjter med forskellige doser.)*

Aranesp® leveres parat til brug i forud-fyldte sprøjter indeholdende henholdsvis **80, 150** eller **300 mikrogram** darbepoetin alfa).

Aranesp® vil blive administreret subkutan (s.c.) i en dosis på **150 mikrogram** (gives med én forud-fyldt sprøjte), uafhængigt af patienternes køn og legemsvægt, med mindre der er foretaget dosismodificering (se nedenfor).

Den første dosis skal gives mellem 0-7 dage før den første strålebehandlingsdag og skal fortsættes én gang om ugen (helst på samme dag i hver uge), indtil strålebehandlingen er gennemført, eller stoppes tidligere, hvis hæmoglobin overstiger 9.6 mmol/l (15.5 g/dl), eller hvis patienter får svære bivirkninger, som formodes relateret til Aranesp® eller i tilfælde af højt blodtryk.

Der planlægges mellem 8 og 10 injektioner med forsøgsmedicin før afslutningen af strålebehandling afhængig af fraktioneringsskema og samlet behandlingstid. I tilfælde af afbrydelse af strålebehandling (f.eks. akut toksicitet/apparatnedbrud) kan man fortsætte med at give Aranesp® én gang (dvs. én injektion uden administrering af strålebehandling). Derefter skal det afbrydes, og behandlingen genstartes sammen med strålebehandling.

6.3.2 Dosisjusteringer for Aranesp®

6.3.2.1 Manglende eller forsinkede doser

Følgende procedure skal følges, hvis Aranesp® ikke kan gives som planlagt:

Der skal gøres alt, hvad der er muligt, for at administrere næste Aranesp® dosis så snart som muligt.

- Hvis en dosis ikke administreres indenfor 3 dage fra den planlagte dosis, vil dosis blive anset for en manglende dosis, og den næste dosis skal administreres den følgende uge i henhold til den oprindelige dosisplan (dvs. samme dag i ugen som tidligere doser).
- Doser skal dog gives med mindst 48 timers interval.

6.3.2.2 Hæmoglobinniveau og modificering af Aranesp®.

- ◆ Hos alle patienter skal hæmoglobinværdien bestemmes ved registrering og før administreringen af hver ugentlig subkutan injektion. Under behandlingen vil følgende modifikationer gælde for Aranesp®):
- ◆ Hvis Hb værdier ≤ 8.7 mmol/l (14.0 g/dl), vil patienten få den sædvanlige planlagte injektion med Aranesp®).
- ◆ Hvis Hb værdier >8.7 mmol/l (14.0 g/dl) og ≤ 9.6 mmol/l (15.5 g/dl), skal der gives injektion med den halve dosis i form af én forud-fyldt sprøjte med **80 mikrogram** Aranesp®).
- ◆ Hvis Hb værdier >9.6 mmol/l (15.5 g/dl), skal injektion med Aranesp®) stoppes.
- ◆ Hvis Hb værdier falder efter administrering af 4 gange 150 mikrogram Aranesp®, skal dosis øges til **300 mikrogram** per uge.

6.3.2.3 Se-ferritin og jerntilskud

Se-ferritin skal monitoreres hos alle patienter ved registrering. Hvis Se-ferritin er < 200 µg/l skal patienten have jerntilskud med et peroralt præparat, der gives i en daglig dosis på 200 mg opløseligt

usammensat jern (ca. 20% af saltet) indtil afslutning af strålebehandling. Hvis peroral indtag er vanskelig kan en ekvivalent intravenøs administration anvendes.

6.3.2.4 Anvendelse af transfusion

Transfusion kan anvendes efter klinisk indikation, idet der anbefales følgende vejledende retningslinier: Patienter kan gives transfusion med erythrocytkoncentrat, hvis hæmoglobin er < 5.0 mmol/l (8.0 g/dl), og hvis der er tegn eller symptomer på anæmi (f.eks. sløvhed, kongestiv hjertesvigt, angina eller dyspnø). Årsagerne til administrering skal registreres. Transfusion med erythrocytkoncentrat anbefales ikke, hvis hæmoglobin koncentrationen er > 5.0 mmol (8.0 g/dl) uden ledsagende tegn og/eller symptomer.

6.3.2.5 Mulig Aranesp®-relateret toksicitet

Hvis de anbefalede kriterier for dosismodificering følges, forventes der ingen særlig toksicitet relateret til anvendelsen af Aranesp®. Forbigående lokale reaktioner, let hududslæt eller lette generelle reaktioner ses sjældent, men skal rapporteres på de relevante formularer. Teoretisk kan man ved høje hæmoglobin værdier dog ikke se bort fra en risiko for nedstående bivirkninger.

Vaskulær sygdom: Behandling med Aranesp® skal definitivt seponeres hos patienter, som får en efter Common Toxicity Criteria (CTC, se 8.5) grad 2 thrombose (dyb venethrombose, der ikke kræver antikoagulationsbehandling) eller større kardiovaskulær hændelse.

Højt blodtryk: Behandling med Aranesp® skal definitivt seponeres hos patienter, som får en CTC grad 2 (recidiverende eller vedvarende eller symptomatisk stigning med > 20 mmHg - diastolisk- eller til > 150/100, hvis det tidligere har været indenfor normalgrænser; ikke behandlingskrævende) eller højere hypertension.

For at sikre korrekt måling skal blodtrykket måles mindst to gange indenfor et 15-20 minutters interval, mens patienten hviler i rygleje og er afslappet.

Allergi: Der er ikke rapporteret om allergiske episoder.

NB: Alle birkninger der medfører seponering af Aranesp® skal inberettes til DAHANCA sekretariatet og alvorlige bivirkninger skal desuden inberettes til lægemiddelstyrelsen (se afsnit 8.5).

6.4 Klinisk evaluering og laboratorieprøver under behandling

Data om behandling og respons skal indsamles hver uge (før evt. indgift Aranesp®) indtil afslutningen af strålebehandling og registreres i relevante skemaer som anført ovenfor.

Som tidligere anført registreres, for samtlige patienter, respons på strålebehandling og evt. Nimorazole på skemaet: "**Kontrol under behandling**"

Registrering af Aranesp® behandling og relaterede parametre foretages på skemaet: "**Hæmoglobin-skema for patienter randomiseret til strålebehandling+Aranesp**".

Dette skema udfyldes hver uge og indeholder oplysninger om:

- ◆ Hæmoglobin (mmol/)
- ◆ Rygevaner og CO-Hæmoglobin.
- ◆ Blodtryk (mmHg)
- ◆ Evt. Bivirkninger ved Aranesp behandling.
- ◆ Evt. dosis af jern
- ◆ Planlagt ugentlig dosis af Aranesp® (hos patienter randomiseret til denne behandling).

For patienter der er randomiseret til strålebehandling alene registreres data på **”Hæmoglobin-skema for patienter randomiseret til strålebehandling alene”**.

Dette skema udfyldes hver uge og indeholder oplysninger om:

- ◆ Hæmoglobin (mmol/)
- ◆ Rygevaner og CO-Hæmoglobin.

6.5 Ophør med behandling

Protokol behandling (strålebehandling, Aranesp®) vil blive afbrudt i tilfælde af

- ◆ Sikkert tegn på tumorprogression under behandling
- ◆ Ekscessiv toksicitet ved behandling, som rapporteret ovenfor
- ◆ Patienten ønsker ikke at fortsætte
- ◆ En anden hændelse som klart ikke er i patientens interesse

6.6 Behandling efter protokolafslutning og behandlingssvigt

Patienter vil blive fulgt uden yderligere behandling og evalueret for loko-regional kontrol tidligst 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling, (med mindre der er klare tegn eller symptomer på sygdomsprogression). I tilfælde af tumorprogression eller tilbagefald (på ethvert tidspunkt), og i tilfælde af persisterende sygdom mindst 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling kan patienten yderligere behandles i henhold til hver afdelings politik. Dette vil ikke blive anset for protokolbehandling, men skal registreres.

6.7 Halsglandel-dissektion

For patienter med store lymfeknudemetastaser (N2/N3) kan der prospektivt planlægges halsglandel-dissektion umiddelbart (indenfor maksimalt 2 måneder) efter afslutningen af strålebehandling (ARTSCAN protokol). Dette skal specificeres, når patienten randomiseres i undersøgelsen og skal bruges som et stratificeringskriterium (Anvendes ikke hos patienter i DAHANCA) .

Ved afslutning af primær behandling udfyldes og indsendes skemaet: **Primær behandling”**

7 Efter behandling – kontrol undersøgelser

7.1 En måned efter afslutningen af strålebehandling

Første kontrol skal finde sted 2 til 4 uger efter afslutningen af strålebehandling **med henblik på at vurdere status for akutte strålebivirkninger**. Hæmoglobinværdi, hæmatokrit, legemsvægt, blodtryk i hvile og rygevaner skal bestemmes.

7.2 To måneder efter afslutningen af strålebehandling

Der planlægges kontrol 7 til 9 uger efter afslutningen af strålebehandling **med henblik på at vurdere loko-regional kontrol** af sygdommen. Der skal foretages klinisk vurdering af tumorkontrol. Hæmoglobinværdi, hæmatokrit, legemsvægt, blodtryk og rygevaner skal bestemmes. (skemaet: **”kontrol under behandling”** afsluttes og indsendes)

7.3 Efterfølgende kontrol

Alle patienter skal følges i mindst 5 år efter behandling. (hertil anvendes skemaet: **”Follow-up”**) Efter ovenstående kontroller, foretages en klinisk evaluering efter 5, 8 og 12 måneder efter behandlingsafslutning. Herefter hver 6. måned det tredje og fjerde år og én gang om året derefter. Bivirkninger, som er forekommet siden det forrige besøg, skal registreres sammen med den eventuelle påkrævede behandling herfor.

Ved mistanke om recidiv eller persistente sygdom udredes med billeddiagnostik (CT, MR, PET o.l.) samt biopsi (der i princippet er obligatorisk) for at bekræfte klinisk mistanke. Fjernmetastaser udredes i henhold til lokal politik.

7.4 Efter tilbagefald / progression

Ved recidiv eller persisterende sygdom (defineret nedenfor) vil patienter blive behandlet i henhold til lokal politik. (angives på skemaet **”Recidiv”**.)

8 Kriterier for evaluering

8.1 Loko-regionalt behandlingssvigt

Loko-regional kontrol vil blive målt fra datoen for randomisering til den første dokumentation for loco-regionalt behandlingssvigt. Lokale og regionale behandlingssvigt skal optimalt dokumenteres med CT-, MR- eller PET-scanning. Det anbefales stærkt at få en histologisk bekræftelse, og dette skal gøres, hvis det overhovedet er muligt. Alle recidiver registreres på **”Recidiv”** skema. Følgende hændelser vil blive anset for loko-regionalt behandlingssvigt:

- ◆ Lokal eller regional sygdomsprogression eller recidiv på ethvert tidspunkt.
- ◆ Vedvarende sygdom i hoved-halsregionen dokumenteret mindst 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling (dvs. ikke vurderet før det andet planlagte kontrolbesøg, der er planlagt 9 til 14 uger fra afslutningen af strålebehandling). Persisterende tumor, der observeres mindre end 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling, anses ikke for loko-regionalt behandlingssvigt.
- ◆ Påvisning af en ny malign lymfeknude.
- ◆ Påbegyndelsen af loko-regional behandling med kurativt sigte efter afslutning af protokolbehandlingen.

Hos prospektivt udvalgte patienter er halsglandel-dissektion umiddelbart efter afslutningen af strålebehandling tilladt. Dette vil ikke blive anset for regionalt behandlingssvigt, hvis det er radikalt, foretaget indenfor 2 måneder fra afslutningen af strålebehandling og blev forudset under patient-registreringsproceduren.

- ◆ Ikke-radikal halsglandel-kirurgi vil blive anset for behandlingssvigt på datoen for operation såfremt der histologisk påvises (rest)tumor.
- ◆ Halsglandel-dissektion (med påvist malignitet) vil blive anset for behandlingssvigt, hvis det foretages mere end 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling, eller hos patienter for hvem det ikke var planlagt og registreret for behandlingsstart.

8.2 Lokalt behandlingssvigt

Da politik for behandling af halsglandler kan være forskellig mellem grupper, vil lokal kontrol blive analyseret som et sekundært endpoint.

Lokal kontrol vil blive målt fra datoen for randomisering til den første dokumentation for lokalt behandlingssvigt. Regionale behandlingssvigt vil ikke blive anset for hændelser for dette endpoint.

8.3 Overlevelse

Død (angives på skemaet: **”Mors”**) af alle årsager vil blive taget i betragtning i analysen af den samlede overlevelse. Den formodede dødsårsag skal rapporteres, herunder anden cancer.

8.4 Sygdoms-specifik overlevelse

Sygdoms-specifik overlevelse vil blive målt fra datoen for randomisering til datoen for død, hvis døden skyldes loko-regional sygdom eller metastaser fra den oprindelige sygdom. Patienter, der dør af andre årsager, vil blive censureret i denne analyse.

8.5 Akutte bivirkninger

Akutte strålebehandlings-relaterede bivirkninger skal registreres i begge arme ved hjælp af DAHANCA scoringssystemet på skemaet **”Kontrol under behandling”**. De skal registreres på en ugentlig basis og 2 og 8 uger efter afslutningen af strålebehandling. Uønskede reaktioner, der forekommer efter det tidspunkt, vil blive anset for sene reaktioner.

Alle akutte alvorlige hændelser/bivirkninger skal rapporteres til DAHANCA sekretariatet, hvad enten de menes at være relateret til strålebehandling eller til behandling med Aranesp®.

Uventede systemiske reaktioner, som muligvis er stof-relaterede, skal registreres ved hjælp af Common Toxicity Criteria (CTC) scoringssystemet (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>), og hændelser der medfører seponering af Aranesp® behandling (se afsnit 6.3.2.5) skal uden forsinkelse indberettes til DAHANCA sekretariatet.

Sådanne alvorlige hændelser (CTC grad 3-4) skal desuden rapporteres til: **Lægemiddelstyrelsen, Medicinsk afdeling, Frederikssundsvej 378, 2700 Brønshøj** Tlf. 44 88 91. Telefax 44 91 73 73. på særligt skema der kan hentes på: <http://www.dkma.dk/laegemiddel/kliniske/skemaer/biv.doc>, (Lægemiddelstyrelsens registreringnr. af projektet er: 2612-1926). Samtidig sendes kopi til DAHANCA sekretariatet.

8.6 Sene reaktioner

Sene strålereaktioner, skal registreres ved hjælp af DAHANCA scoringssystemet på skemaet **”Follow-up”**, mens generelle reaktioner skal registreres ved hjælp af Common Toxicity Criteria (kan findes på <http://ctep.info.nih.gov/CTC3/ctc.htm>).

9 Oversigtstabel

Tid	Indgang	Uger under strålebehandling							Opfølgning (faldende hyppighed)		
		Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7	2 -4 uger efter RT	7 - 9 uger efter RT	Hver efterfølgende kontrol)
Informeret samtykke	x										
Egnethed	x										
Medicinsk anamnese	x										
Legemsvægt	x								X	x	
Blodtryk (£)	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	
Samtidig medicinering	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x
Rygevaner	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x
Objektiv undersøgelse	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x
Biopsi	x										#
CT-scan (el. MR-scan)	\$										#
Thorax-rtg.	x										@
Lab.værdier: - Hb - MCV - Se-ferritin	x x x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Uønskede hændelser		x	x	x	x	x	x	x	X	x	x

= Når som helst det kræves i henhold til lokal politik. Obligatorisk i tilfælde af klinisk mistanke om recidiv.

@ = Når som helst det kræves i henhold til lokal politik.

\$ = Anbefales.

£ = Hvis blodtryk er forhøjet gentages det efter liggende hvile i mindst 15 min.

10 Statistiske overvejelser

10.1 Statistisk design

10.1.1 Patientantal

Denne protokols formål er at undersøge, om tilføjelsen af Aranesp® til standard kurativ strålebehandling af hoved-hals cancer øger den loko-regionale kontrolrate. Det er derfor et design baseret på at vurdere en "forskel". Det primære endpoint er tiden til opståen af et loko-regionalt behandlingssvigt (loko-regional tumor kontrol).

5-års loko-regional kontrolrate er vurderet til at være 50% med standardbehandlingen. Den aktuelle undersøgelse har styrke til at opdage en forskel på ca.12% i 5-års lokal kontrolrate (risiko ratio=0.79), ved hjælp af en to-sidet logrank test ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$). I henhold til de ovenfor anførte parametre vil den endelige analyse blive foretaget, efter at der er observeret loko-regional behandlingssvigt hos 282 (150+132) af de 600 patienter

Den forventede rekrutteringsrate er 200 patienter per år. Undersøgelsen planlægges til at være åben for rekruttering i mindst 3 år, også selv om der inkluderes mere end 600 patienter i denne periode. Man vil som følge heraf være i stand til at foretage den endelige analyse efter yderligere 3.5 års opfølgning, eller tidligere hvis antallet af hændelser er nået. Der vil blive foretaget en formel interim analyse, efter at der er observeret 150 loko-regionale behandlingssvigt.

10.1.2 Randomisering og stratificering

Patienter vil blive randomiseret centralt. Den tilfældige behandlingsallokering vil blive stratificeret som angivet under **afsnit 5.3**.

10.2 Analyse

10.2.1 Patientinklusion

Alle analyser vil blive baseret på 'intention to treat' princippet. Alle randomiserede patienter vil blive inkluderet i alle analyser, uanset om de retrospektivt fandtes at være uegnede, eller hvis protokolbehandlingen aldrig blev påbegyndt eller blev afbrudt før planlagt tid.

10.2.2 Tid til analyse af hændelser

Alle rater for "tid til hændelse" vil blive evalueret ved hjælp af Kaplan-Meier metoden. Terapeutiske regimer vil blive sammenlignet ved hjælp af logrank to-sidet test.

- **Loko-regional kontrol** vil blive målt fra datoen for randomisering til den første dokumentation for loko-regionalt behandlingssvigt. Patienter, der stadig er i live og uden tegn på loko-regionalt recidiv/progression på tidspunktet for analysen, og patienter der er døde eller udvikler metastaser uden evidens for loko-regionalt recidiv/progression, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning, død eller dokumentation for metastaser.
- **Lokal kontrol** i T-position vil blive målt fra randomisering til den første dokumentation for et lokalt behandlingssvigt. Hvis der opstår regionalt behandlingssvigt hos en patient under lokal kontrol, vil patienten fortsætte med at blive fulgt med henblik på lokalt behandlingssvigt.
- **Overlevelse** vil blive målt fra datoen for randomisering til datoen for død (af alle årsager). Patienter, der stadig er i live på tidspunktet for analysen, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning.

- **Sygdoms-specifik overlevelse** vil blive målt fra datoen for randomisering til datoen for død på grund af loko-regionalt behandlingssvigt eller fjernmetastaser fra den primære cancer. Patienter, der stadig er i live på tidspunktet for analysen, og patienter, der dør af andre årsager, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning eller død.
- **Akutte bivirkninger** vil blive registreret som angivet og sammenlignet ved hjælp af en χ^2 -test med henblik på tendens. Den kumulative incidens af svære **sene reaktioner** vil blive vurderet som en funktion af tid ved hjælp af Kaplan-Meier metoden. Terapeutiske arme vil blive sammenlignet ved hjælp af logrank testen. Patienter, som progredierer, vil blive censureret på datoen for første progression.

10.2.3 Tidsramme for rapportering og analyse

Status over behandlingskvalitet og bivirkninger vil blive rapporteret regelmæssigt internt uden formel statistisk afprøvning og uden opdeling i randomiseringsstrata. De vil blive præsenteret ved gruppemøder og drøftet med investigatorene. Sene bivirkninger vil også blive rapporteret, hvis der er observeret mindst én svær hændelse. Effekt på tumor status vil ikke blive inkluderet i disse rapporter.

10.2.4 Overholdelse af protokolbehandling

Andelen af patienter, som får stoppet strålebehandlingen definitivt, før den totale planlagte dosis er blevet administreret, vil blive evalueret i begge terapeutiske arme. Denne andel vil blive sammenlignet ved hjælp af en ikke-justeret χ^2 -test.

Årsager til afbrydelse af Aranesp® skal dokumenteres i alle rapporter. Det laveste hæmoglobinniveau, der er målt under strålebehandling, vil blive sammenlignet mellem behandlings arme ved hjælp af ikke-parametrisk Wilcoxon test.

10.3 Interim analyser

Der vil blive foretaget én interim analyse af alle "tid til hændelse" endpoints, efter at der er observeret halvdelen af de vurderede lokale behandlingssvigt. Med henblik på at bevare styrken af den endelige analyse vil man anvende f.eks. O'Brien-Fleming's sekventielle design (27).

11 Ethiske overvejelser og økonomiske relationer

Undersøgelsen er en åben randomiseret undersøgelse til evaluering af Aranesp® i forbindelse med kurativ strålebehandling. Der forventes ingen uønskede bivirkninger relateret til den anvendte forsøgsmedicin – tværtimod bruges forsøgsmedicinen andre steder som understøttende behandling for cancerpatienter, og hvis der forekommer nogen ændringer, vil disse sandsynligvis være i form af bedret velvære hos patienterne.

Undersøgelsen vil blive gennemført i overensstemmelse med den seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/approvedhelsinki.html>) og ICH Harmonized Tripartite retningslinjerne for God Klinisk Praksis (<http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>).

Protokollen skal godkendes af lokale, regionale eller nationale videnskabsetiske Komitéer.

Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA. Udgiften til Aranesp® refunderes af AMGEN, som desuden bidrager med en del af driftsudgifterne til undersøgelsens infrastruktur, herunder kvalitetssikring (ansættelse af kvalitetsmanager) og datasekretariat. Omfanget af denne direkte

støtte er for den danske del af protokollen ca. 900.000 kr. årligt i 3 år. Derud over støttes DAHANCA sekretariatet og database af Kræftens Bekæmpelse og Århus Universitetshospital.

AMGEN vil i lighed med de involverede afdelinger blive løbende informeret om undersøgelsen, herunder hvorvidt der opstår uventede bivirkninger. Derudover har AMGEN ingen indflydelse, involvering eller rettigheder i forbindelse med undersøgelsen eller dennes publicering.

Forskningsaftalen mellem DAHANCA og AMGEN skal godkendes af Århus Universitet i henhold til gældende regler ved Århus Universitetshospital, og projektets økonomiske tilskud administreres af DAHANCA sekretariatet via en forskningskonto på Århus Kommunehospital.

12 Referencer

1. Overgaard J, Horsman MR. Modification of hypoxia induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Sem. Rad. Oncol.* 1996; 6: 10-21.
2. Overgaard J. Sensitization of hypoxic tumor cells - clinical experience. *Int. J. Rad. Biol.* 1989; 56: 801-811.
3. Grau C, Overgaard J. Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: Molls, M. & Vaupel. P. (eds.). *Medical Radiology: Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors.* Springer-Verlag, Heidelberg, 1997; pp. 101-112.
4. Hansen HS, Overgaard J, Jørgensen K. DAHANCA - 20 års samarbejde. *Ugeskr. læg.* 1998; 821-826.
5. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: A secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:1069-1075.
6. van Acht MJ, Hermans J, Boks DE, et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 1992; 23: 229-235.
7. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al. T1 T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: The influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41:347-353.
8. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996; 201:553-558.
9. Guttenberger R, Lutterbach J, Roth A, et al. Hemoglobin levels predict loco-regional control after post-operative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33, 102-103
10. Saunders M, Dische S. Clinical results of hypoxic cell radiosensitisation from hyperbaric oxygen to accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide. *Br J Cancer* 1996; S27: 271-278
11. Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiotherapy and Oncology* 1996; 41: 31-40.
12. Nordmark M, Overgaard J. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 57: 39-43.
13. Nordmark M, Rudat V, Lartigueau E, Stadler P, Molls M, Becker A, Dunst J, Adam M, Terris DJ, Overgaard, J. Tumor hypoxia is prognostic in survival of patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *ICRO 2001. International Congress on Radiation Oncology, Melbourne, February 2001. Radiotherapy & Oncology, abstract 2001.*
14. Hirst DG. Anemia: A problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12: 2009-2017.
15. C. Parsons (Abstract CARO annual meeting 2001).
16. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38:285-289.

17. Overgaard J, Sand Hansen H, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, Berthelsen A, Jensen RH, Pedersen M. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx. Final report from the DAHANCA 2 study. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 1065-1068.
18. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, Lindeløv B, Jørgensen K. Randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46:135-146.
19. Overgaard J, Nielsen JE, Grau C. Tumor oxygen unloading capacity in patients with squamous cell carcinoma in head and neck. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1992; 22: 407-410.
20. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Grau C, Jørgensen K, Bastholt L, Specht L. : Radndomized trial evaluating the role of blood transfusion prior to radiotherapy in 414 patients with head and neck carcinoma. 1999; Abstract, ECCO 10, Vienna.
21. Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27, 1147-1152.
22. Lavey RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998, 174 S4: 24-30
23. Henke M, Guttenberger A, Barke F, Pajonk F, Pötter R, Fromhold H. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiotherapy and Oncology* 1999; 50: 185-200.
24. Egrie, JC. Brown JK: Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (ARANESP). *Brit J Cancer* 2001; 84: (suppl 1) 3-10.
25. Heathcington AC, Schuller J, Mercer AJ: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (ARANESP) in cancer patients: preliminary report. *Brit J. Cancer* 2001; 84: (suppl 1) 11-16.
26. Glaspy J, Singh Jadaja J, Justice G. et al.: A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (ARANESP) for treatment of anemia I patients receiving multicycle chemotherapy. *Brit. J. Cancer* 2001; 84: (suppl 1) 17-23.
27. Peace, KE (ed) *Biopharmaceutical Sequential Statistical Applications*. 1992. New York NY: Marcel Dekker, Inc. ISBN: 0-8247-8628-9.
28. Behandlingsrekommendation. G-CSF, GM-CSF och erythropoietin inom hematologi och onkologi. Läkemedelsverket, Sverige. http://www.mpa.se/frame_index.html.
29. Hald J, Overgaard J, Grau C. Evaluation of objective measures of smoking status. A prospective clinical study in a group of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol* (in press).

13 Lægmandsbeskrivelse

DAHANCA 10.

Undersøgelse af betydningen af Nyt Erythroipoese-Stimulerende Protein (Aranesp®) for effekten af strålebehandling til patienter med primært planocellulært hoved-hals karcinom.

De fleste patienter med kræft i hoved-halsregionen behandles i Danmark med stråleterapi. Dette skyldes, at denne behandlingsform opfattes som den mest skånsomme, da man kan forhindre en operation, som ofte medfører fjernelse af stemmebåndene. Gennem årene er strålebehandlingen blevet forbedret ved anvendelse af regimer, der er karakteriseret af kortere behandlingstid samt anvendelse af såkaldte hypoksiske strålesensitisere. Denne udvikling har fundet sted på grundlag af række randomiserede studier, der er udført på landsplan i den danske hoved-halskræftgruppe (DAHANCA). Samlet har disse undersøgelser medført, at helbredelsen efter strålebehandling for avanceret hoved-halskræft er ca. fordoblet over de sidste 20 år.

Som nævnt anvender man ”hypoksiske strålesensitisere”, der bliver brugt fordi virkningen af strålebehandling ved denne svulsttype er meget afhængig af tilstrækkelig iltforsyning til svulsterne. Ilt indgår i den strålekemiske reaktion, og manglende ilt gør cellerne modstandsdygtige over for strålebehandling. Da der ofte er en dårlig blodforsyning til hurtigt voksende svulster, vil de som følge heraf være iltfattige, og man har bl.a. undersøgt mulighederne for at forbedre iltningensgraden eller den tilsvarende virkning ved at anvende stoffer, som virker ligesom ilt i den strålekemiske proces, såkaldte ”hyposiske strålesensitisere”. Dette har medført forbedret helbredelse, men der er stadig mulighed for yderligere at forøge denne, og en af måderne er ved at øge mængden af røde blodlegemer, der fører ilten frem til svulsten. Vi har i en tidligere undersøgelse vurderet hvorvidt man kunne opnå dette ved hjælp af blodtransfusion, men tilsyneladende uden effekt. Årsagen hertil skyldes formodentligt, at blodtransfusionen blev givet før start af strålebehandling, hvorfor svulsterne kompenserede ved en hurtigere vækst på grund af den forøgede iltningensgrad. Dette vil ikke ske, hvis man i stedet for langsomt lader mængden af røde blodlegemer (dvs. blodprocenten) stige i forløbet af strålebehandlingen, idet den første strålebehandlingsfraktion umiddelbart hæmmer cellernes mulighed for at kompensere med øget vækst.

En sådan langsom stigning i blodprocenten kan opnås ved hjælp af EPO (erythropoietin) eller EPO-lignende stoffer. EPO er et naturligt forekommende hormon som regulerer mængden af røde blodlegemer i kroppen. Dyreeksperimentelt har man i svulster kunnet påvise at man med en sådan stigning i blodprocenten kan øge muligheden for at få svulster til at forsvinde efter strålebehandling, og formålet med nærværende protokol er derfor at vurdere, i et randomiseret studie, hvorvidt behandling med **Aranesp**, (som er et stof hvis aktive del er EPO), vil øge helbredelsen efter strålebehandling til patienter med hoved-halskræft.

Populært sagt er der tale om en slags ”mild” blodddoping, som det desværre kendes fra sportens verden. Den store forskel er imidlertid at vores undersøgelse er der ikke tale om at få en så høj blodprocent som muligt (vi overstiger ikke normal værdierne), men et ønske om at få en jævnt stigende blodprocent fra den lave ende af normal værdien til den høje.

Samtlige egnede patienter i Danmark, der er kandidater til helbredende strålebehandling, vil få tilbudt behandlingen, men da der skal være en vis mulighed for at øge blodprocenten, er det kun patienter, der har en relativ lav blodprocent før behandlingen, der kan indgå. Patienter med høj blodprocent vil blive fulgt af kontrolhensyn for at have en fornemmelse af hvordan denne gruppe responderer på strålebehandling alene. Undersøgelsen vil således randomisere patienter med lav blodprocent til behandling med Aranesp eller ingenting i forbindelse med deres strålebehandling.

Behandlingen med Aranesp forventes ikke at give nogen bivirkninger af betydning, men man kan ved meget høje blodprocentværdier have en øget risiko for blødninger, hvorfor man vil stoppe behandlingen ved den øvre normale grænse. I virkeligheden anvendes Aranesp som en støttende behandling til mange kræftpatienter, og alt andet lige må man formode, at behandlingen udover den mulige virkning på

strålebehandlingens effektivitet samtidig vil øge patienternes velvære og fysiske formåen. Stoffet bruges til dette formål i en lang række lande, selvom det endnu ikke er registreret med den indikation her i Danmark.

Patienterne vil få den samme strålebehandling, som de ellers ville få tilbudt, og den eneste ændring er behandlingen med Aranesp, der gives som en ugentlig lille indsprøjtning under huden i forbindelse med sædvanlig kontrolundersøgelse. Der vil blive udført nogle få ekstra blodanalyser, men blodprøverne vil blive taget på samme tid, som det i øvrigt finder sted i forbindelse med normal rutinebehandling jævnfør DAHANCA's retningslinier. Patienter med lavt jernindhold vil dog få ekstra jerntilskud i forbindelse med behandlingen.

Det er planlagt at inkludere mindst 600 patienter i protokollen i løbet af 3 år, men en del af disse vil komme fra Norge og Sverige, idet protokollen også vil blive anvendt i et svensk multicenterstudie samt ved behandling af patienter i Oslo.

Der er en række nye analysemetoder under udvikling som forventes at kunne påvise de patienter som måtte have mest nytte af den undersøgte behandling. Det er erfaringsmæssigt er vanskeligt at indsamle sådant materiale efter at undersøgelsen er afsluttet (fra patologiske institutter) og det vil derfor blive foretaget løbende. Det drejer sig om vævsnit fra de vævsblokke der er udtaget til mikroskopisk undersøgelse, samt en blodprøve. Eventuelle senere undersøgelser der ikke er omfattet af nærværende protokol vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabetiske komite.

Protokollens design er i øvrigt næsten parallelt med et internationalt studie med et tilsvarende andet produkt, der udføres i regi af det europæiske kræftforskningssamarbejde EORTC. Når vi ikke deltager i denne protokol, skyldes det dels at der har været problemer med tilgængeligheden på det danske marked af den type EPO, der anvendes i denne protokol, samt at vi vil foretrække et randomiseret åbent design, der ikke anvender placebo (hvad den anden protokol gør). Det er dog hensigten når begge studier er færdige at lave en samlende vurdering.

Kræft i hoved-halsregionen er meget stærkt associeret med tidligere tobaksforbrug, og i forbindelse med behandlingen vil vi gerne registrere patienternes rygevaner samt aktivt hjælpe rygere til ophør. Vi ved fra tidligere erfaringer, at patienter, der ryger under strålebehandling, klarer sig dårligere, og bl.a. medfører det også at iltmængden til svulsterne bliver nedsat (dvs. har en modsat virkning af Aranesp).

Sammenfattende er der tale om et simpelt studie, hvor man ved randomiseret behandling vil vurdere effekten af et EPO-lignende stof som mulig strålesensitizer i forbindelse med et øget tilbud af ilt til svulster hos patienter, der får strålebehandling for hoved-halscancer. Det er muligt, at patienterne, der får aktivt stof, vil opfatte denne som en yderligere støttende behandling, der vil øge deres velvære, og der forventes ingen akutte eller langtidsbivirkninger ved anvendelsen af Aranesp. Undersøgelsen er planlagt til at inkludere patienter over ca. 3 år, og disse vil i øvrigt blive behandlet og fulgt efter gældende retningslinier for danske patienter med hoved-halskræft.

Undersøgelsen vil finde sted på de fem onkologiske centre i Danmark der behandler denne sygdom, og udføres i regi af DAHANCA og udføres desuden i samarbejde med tilsvarende afdelinger i Norden.

14 Patientinformation

Undersøgelse af EPO's betydning for effekten af strålebehandling mod kræft i hoved-hals regionen

Vi vil hermed spørge, om De vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af Deres sygdom.

Ved de undersøgelser, De har fået foretaget, har vi konstateret en kræftsvulst i halsregionen. Den bedste måde at behandle denne sygdom på er at give en kombination af strålebehandling og medicin (Naxogin-tabletter). Naxogin-tabletter øger effekten af strålebehandlingen og tages 1½ time før strålingen. Strålebehandlingen gives med én eller to behandlinger hver dag. Det er vigtigt, at den planlagte strålebehandling gives med så få pauser som muligt.

Det er kendt, at personer med høj blodprocent opnår bedre virkning af strålebehandling end personer med lav blodprocent. Ilt-tilbudet til svulstcellerne kan øges på flere måder. Vi vil undersøge, om en slags "mild blodddoping" med et stof som hedder Aranesp® og som indeholder erythropoitin (EPO) kan øge blodprocenten og dermed bedre effektiviteten af behandlingen.

Behandlingen med Aranesp® forventes ikke at give nogen bivirkninger af betydning, men man kan ved meget høje blodprocentværdier have en øget risiko for blødninger, hvorfor man vil stoppe behandlingen ved den øvre normale grænse. I virkeligheden anvendes Arranesp som en støttende behandling til mange kræftpatienter, og alt andet lige må man formode, at behandlingen udover den mulige virkning på strålebehandlingsens effektivitet samtidig vil øge patienternes velvære og fysiske formåen.

Strålebehandlingen er den samme som De ellers ville få tilbudt, og den eneste ændring er behandlingen med Aranesp, der gives som en ugentlig lille indsprøjtning under huden i forbindelse med sædvanlig kontrolundersøgelse. Der vil blive udført nogle få ekstra blodanalyser, men blodprøverne vil blive taget på samme tid, som det i øvrigt finder sted i forbindelse med normal rutinebehandling. Hvis jernindholdet i blodet er lavt vil man give et få ekstra jerntilskud i forbindelse med behandlingen.

Såfremt Deres blodprocent viser sig at ligge lavt i normalområdet, vil der ske en udvælgelse ved tilfældighedsprincip (lodtrækning), hvorved halvdelen af patienterne bliver tilbudt indsprøjtning af EPO én gang ugentlig, medens alle får samme strålebehandling.

Blodprocenten vil løbende blive kontrolleret og EPO-indsprøjtningerne vil kun fortsætte, indtil der er opnået en blodprocent højt i normalområdet.

De bivirkninger, der normalt opstår i forbindelse med strålebehandling, vil ikke blive øget eller ændret af EPO-indsprøjtningerne. Vi vil løbende kontrollere effekten og bivirkninger af behandlingen. Hvis det bliver nødvendigt, vil vi som sædvanligt give supplerende behandling for at mindske bivirkningerne.

En anden måde at øge tilbudet af ilt til svulstcellerne er totalt ophør med tobaksrygning. Uanset om De deltager i undersøgelsen vil vi derfor indtrængende henstille, at De hjælper til med at forbedre behandlingens effektivitet ved ikke at ryge i strålebehandlingsperioden. Det gælder såvel cigaretter, cerutter, cigarer som piberygning.

Undersøgelsen foregår i et samarbejde med Kræftafdelinger i hele Norden og er planlagt til at omfatte 600 patienter. Oplysninger om effekt og eventuelle gener vil blive registreret og benyttet i videnskabelig opgørelse. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, der vil kunne personificeres.

Nogle af de vævsprøver, der allerede er taget, beder vi om tilladelse til at opbevare med henblik på fremtidig supplerende undersøgelser, ligesom vi også vil bede om tilladelse til nedfrysning af blodprøver med henblik på senere videnskabelige undersøgelser af Deres sygdom og behandling.

Sådanne undersøgelser vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabetiske komite. Der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger, som vil kunne personificeres.

Det anvendte EPO præparat hedder Aranesp®. Firmaet der fremstiller Aranesp® betaler for stoffet og afdelingen får udgifter forbundet med undersøgelsen delvis refunderet. Ingen af de involverede læger i afdelingen har nogen økonomisk gevinst af undersøgelsen, der udelukkende er videnskabelig med henblik på at forbedre behandlingsmulighederne.

Undersøgelsen udføres i Danmark med støtte fra bl.a. Kræftens Bekæmpelse, Århus Amt, samt medicinalfirmaet AMGEN som bidrager med ca 900.000 kr i 3 år samt gratis lægemiddel.

Først når dette er gennemlæst og en af afdelingens læger har givet Dem mundtlig information, kan De afgøre, om De vil give Deres samtykke til at deltage i undersøgelsen.

Det skal understreges, at det er frivilligt at deltage, og at De på ethvert tidspunkt kan trække Dem ud af forsøget, uden at det får indflydelse på den øvrige behandling af sygdommen.

Hvis de har yderligere spørgsmål, vil De til enhver tid kunne rette henvendelse til personalet i [afdelingens navn], tlf., eller i aften- og nattetimerne til vagthavende på sengeafdelingen, tlf.

[navn]
Ansvarshavende overlæge

[navn]
Orienterende læge

Samtykkeerklæring/fuldmagt

Jeg bekræfter hermed, at jeg efter at have modtaget ovenstående information, såvel mundtligt som skriftligt, indvilliger i at deltage i den beskrevne undersøgelse. Jeg er klar over, at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst og uden begrundelse kan trække mit tilsagn om deltagelse tilbage.

Jeg giver fuldmagt til, at min patientjournal kan blive set af en medarbejder autoriseret dertil, og/eller Lægemiddelstyrelsen i indtil 15 år efter forsøgets afslutning (jf. lov om patienters retstilling, lov nr. 482). Denne fuldmagt gælder kun oplysninger som har relation til forsøget og kan til enhver tid tilbagekaldes. Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt.

Udfyldes af patienten:

Dato: _____ Patientnavn (blokbogstaver) _____

Patientunderskrift: _____

Udfyldes af lægen:

Dato: _____ Lægenavn (blokbogstaver): _____

Lægeunderskrift: _____

Jeg bekræfter hermed, at der vil kunne foretages supplerende analyser af de vævsprøver samt blodprøver, der er udtaget. (Der vil ikke blive taget flere prøver end normalt.)

Dato: _____ Patientunderskrift: _____

For yderligere oplysninger, herunder vedrørende tavshedspligt, aktindsigt, klageadgang, erstatning og kompensation henvises til vedlagte folder fra Forskningsministeriet: "Før du beslutter dig" der er udlevet sammen med denne vejledning. Findes også på http://www.forsk.dk/cvk/publ/infmat/folder_1.pdf

Erklæringen underskrives i **3 eksemplarer** (et til patienten, et bevares i journalen, et til afdelingens projektmappe)