

## **DAHANCA 30**

### **Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profilvejledt nimorazolbehandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-halskarcinomer**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02661152  
Eudra CT nr: 2015-004133-27

Denne protokol og de til den hørende dokumenter kan findes på DAHANCA hjemmesiden:  
[www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)

Godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Midt (Sagsnr. 1-10-72-280-15)  
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen (Sagsnummer: 2016023920)  
Godkendt af Datatilsynet (J.nr. 2013-58-0026; J.nr. 1-16-02-249-14)  
Forskningsbiobank J.nr. 2014-41-3510

Approved by the Norwegian Medicines Agency (Ref: 16/06964-10)

Protokol udarbejdet af DAHANCA Sekretariat  
ved  
Kasper Toustrup/Jens Overgaard  
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi  
Aarhus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, Bygning 5  
DK-8000 Aarhus C, DK  
E-mails: [jens@oncology.au.dk](mailto:jens@oncology.au.dk), [kasper@oncology.au.dk](mailto:kasper@oncology.au.dk)

**Version 1.16 - final**

**10. februar 2017 DK / 14. august 2016 NO**  
*Aktiveret 24 august 2016*

*Projektet er støttet af Kræftens Bekæmpelse*

## **INDHOLD:**

- 1. Protokolorganisation:**
  - 1.1. Deltagende danske afdelinger
  - 1.2. Deltagende norske afdelinger
- 2. Synopsis:**
- 3. Introduktion:**
  - 3.1. Baggrund
  - 3.2. Titel
- 4. Mål:**
  - 4.1. Formål med studiet
  - 4.2. Endepunkter
- 5. Studiedesign:**
  - 5.1. Studietype
  - 5.2. Design
  - 5.3. Patienter, diagnose og inklusionskriterier
  - 5.4. Antal patienter og statistiske overvejelser
- 6. Behandlingsplan:**
  - 6.1. Hypoxi-klassifikation
  - 6.2. Inklusion
  - 6.3. Randomisering
  - 6.4. Behandling
    - 6.4.1 Strålebehandling
    - 6.4.2 Nimorazol
    - 6.4.3 Cisplatin
  - 6.5. Klinisk evaluering og laboratorieprøver under behandling
  - 6.6. Ophør med behandling
  - 6.7. Recidiv, behandling efter protokolafslutning og død.
- 7. Klinisk evaluering, laboratorieprøver og opfølgning:**
  - 7.1. Inden behandlingsstart
  - 7.2. Under behandling
  - 7.3. Efter behandling
  - 7.4. Kvalitetskontrol
- 8. Øvrige forhold:**
  - 8.1. Bivirkninger, risici, ulemper og hændelser
  - 8.2. Hændelser og rapportering af bivirkninger
  - 8.3. Data
  - 8.2. Øvrige formelle/juridiske aspekter
  - 8.3. Økonomi
  - 8.4. Etik
  - 8.5. Tidsramme
  - 8.6. Publikation
  - 8.7. Referenceliste

## **9. Appendiks**

- 9.1. Protokolresume/lægmandsbeskrivelse
- 9.2. Patientinformation
- 9.3. Samtykkeerklæring DAHANCA 30
- 9.4. Inklusionsformular DAHANCA 30
- 9.5. DAHANCA 30: Flowchart
- 9.6. Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30
- 9.7. PROM (Patient Reported Outcome Measure)
- 9.8. DAHANCA 30: vejledning til patolog
- 9.9. Samtykkeerklæring mhp fremskyndet fremsendelse af vævsblok
- 9.10 Skema: SAE/SUSAR (DK patienter)
- 9.11 Log over SAE undtaget straks rapportering
- 9.12 Behandling

## 1. PROTOKOLORGANISATION

DAHANCA sekretariat  
Afd. For Eksp. Klinisk onkologi  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bld. 5, 8000 Aarhus C  
Tlf +45 78462620, Fax +45 86197109

Forsøgsansvarlig investigator:  
Prof. Jens Overgaard  
[jens@oncology.au.dk](mailto:jens@oncology.au.dk)  
tlf. +45 78462629 mobil +45 40272629

Protokolmanager:  
Læge Kasper Toustrup  
[kasper@oncology.au.dk](mailto:kasper@oncology.au.dk), tlf. +45 28775990

DAHANCA Clinical Trial Safety Committee:  
v/ Overlæge Jesper Grau Eriksen  
Odense Universitets hospital  
[jesper@oncology.au.dk](mailto:jesper@oncology.au.dk) tlf: +45 22579559.

DAHANCA´s kvalitetskontrolgruppe  
(vedrørende strålebehandling):  
v/Prof. Cai Grau, Aarhus Universitetshospital  
[caigrau@dadlnet.dk](mailto:caigrau@dadlnet.dk), tlf. +45 29135966

GCP-enheden ved Aalborg og Aarhus Universitetshospitaler  
Olof Palmes Allé 15  
8200 Aarhus N  
v/cand.scient.san/M.Sc Birgitte Horst  
[HORST@clin.AU.DK](mailto:HORST@clin.AU.DK) tlf: + 45 78413951

### Hypoxi-klassificering og randomisering:

#### Hypoxi-klassificering

EKO (Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi).  
Kontakt: Mogens Johansen, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitetshospital,  
Nørrebrogade 44, Bygn.5,2sal, 8000 Århus C.  
Tel: +45 78462603/+45 78462604, [auh.dahanca@rm.dk](mailto:auh.dahanca@rm.dk)

#### Randomisering:

DAHANCA sekretariatet står for registrering og randomisering.  
Kontakt: Lene Skovlund, [skovlund@oncology.au.dk](mailto:skovlund@oncology.au.dk), tlf:+45 78462620, Fax:+45 86197109

**1.1 DELTAGENDE DANSKE AFDELINGER**

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

Protokolansvarlig investigator:  
Afdelingslæge Anita Birgitte Gothelf  
[anita.birgitte.gothelf.01@regionh.dk](mailto:anita.birgitte.gothelf.01@regionh.dk), tlf: 35451760

Onkologisk afd.  
Amtssygehuset i Herlev  
Herlev Ringvej, 2730 Herlev

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Elo Andersen  
[elo.andersen@regionh.dk](mailto:elo.andersen@regionh.dk), tlf: 38682709

Onkologisk afd. R  
Odense Universitetshospital  
Søndre Blvd. 29, 5000 Odense C

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Jørgen Johansen  
[j.johansen@dadlnet.dk](mailto:j.johansen@dadlnet.dk), tlf: 21541156

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

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Hanne Primdahl  
[hannprim@rm.dk](mailto:hannprim@rm.dk), tlf: 78461690

Onkologisk afd.  
Aalborg Sygehus  
Hobrovej 18-22, 9100 Aalborg

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Maria Andersen  
[maria.andersen@rn.dk](mailto:maria.andersen@rn.dk), tlf: 97661413

Onkologisk afd.  
Næstved Sygehus  
Ringstedgade 61, 4700 Næstved

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Zahra Taheri Kadkhoda  
[ztk@regionsjaelland.dk](mailto:ztk@regionsjaelland.dk), tlf: 56513250

**1.2 DELTAGENDE NORSKE AFDELINGER**

Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet  
Postboks 4953 Nydalen,  
0424 Oslo

Protokolansvarlig investigator:  
Overlege Åse Bratland  
[BRT@ous-hf.no](mailto:BRT@ous-hf.no), tlf: +47 91502770

Haukeland Universitetssjukehus  
Postboks 1400  
NO-5021 Bergen

Protokolansvarlig investigator:  
Lege Åsa Karlsdottir  
[asa.karlsdottir@helse-bergen.no](mailto:asa.karlsdottir@helse-bergen.no), tlf.: +47 55975000

St. Olavs Hospital  
Postbox 3250 Sluppen,  
NO-7006 Trondheim

Protokolansvarlig investigator:  
Overlæge Hanne Tøndel  
[hanne.tondel@ntnu.no](mailto:hanne.tondel@ntnu.no) tlf.: +47 81555850

Universitetssykehuset Nord-Norge  
Hansine Hansens vei 67,  
NO-9019 Tromsø

Protokolansvarlig investigator:  
Overlege Oddveig Rikardsen  
[Oddveig.Rikardsen@unn.no](mailto:Oddveig.Rikardsen@unn.no), tlf.: +47 91507766

## 2. SYNOPSIS:

### DAHANCA 30:

**Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profilvejledt nimorazolbehandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-halskarcinomer.**

#### Baggrund:

Nimorazol (Nimoral) er en peroral hypoxisk radiosensitizer, som givet konkomitant med stråleterapi er vist at forbedre stråleeffekten i iltfattige kræftknuder i hoved-halsregionen (1).

Præparatet gives i dag til næsten alle strålebehandlede patienter med planocellulære hoved-halskarcinomer (undtagen små glottis tumorer), velvidende at det formentlig kun er virksomt hos en undergruppe med de mest ilt-fattigesvulster. Denne gruppe patienter har man hidtil ikke været i stand til særskilt at identificere.

- Med en udviklet hypoxi gen-profil tyder det på, at det nu er muligt at udpege såvel de iltfattige svulster, der har gavn af nimorazol (respondere), som de iltrige svulster, hvor nimorazol ikke har væsentlig betydning (non-respondere) (2, 3).

- Ved at undlade brug af nimorazol hos gruppen af non-respondere kan disse patienter spares for bivirkninger til præparatet. Bivirkningerne er hovedsageligt kvalme og madlede, hvilket har relevans hos patientgruppen, hvis ernæringssituation i forvejen er belastet under kemo-strålebehandling (4, 5).

#### Primære formål med undersøgelsen:

At eftervise, hvorvidt hypoxi gen-profilen kan udpege patienter som skønnes ikke at have gavn af hypoxisk modifikation med nimorazol under strålebehandling.

#### Diagnose og inklusionskriterier:

Alle patienter med planocellulær hoved-halskarcinom, hvor der i henhold til DAHANCA's retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimorazol under primær strålebehandling, og som ikke deltager i konfliktende protokoller.

#### Metode og studiedesign:

Klinisk randomiseret non-inferiority studie.

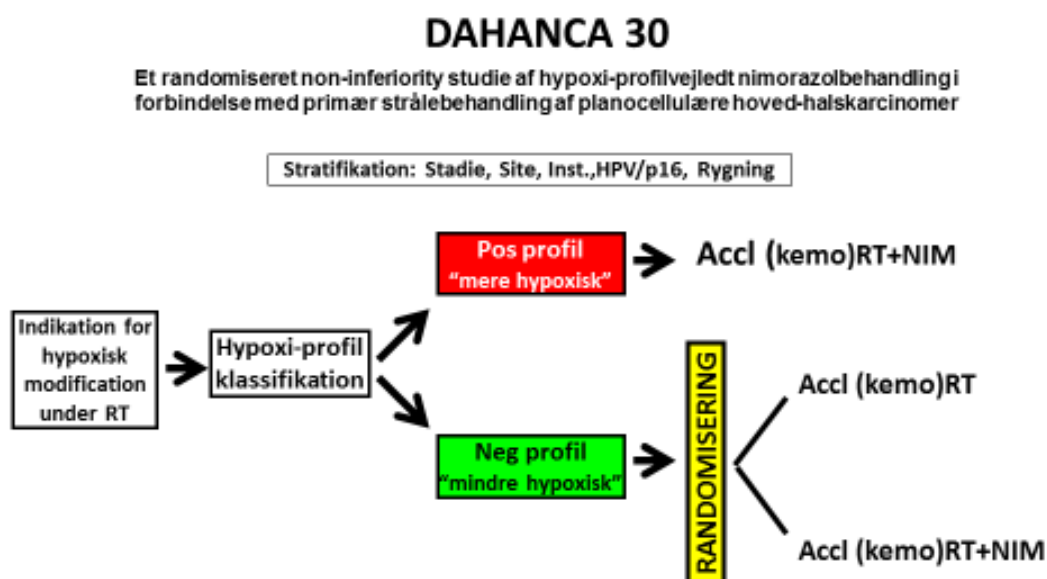


Fig.1.

**Behandlingsplan (appendiks 9.5. DAHANCA 30 flowchart):**

- a. Hvis planocellulært karcinom (HNSCC) påvises i biopsi fra primærtumor i hovedhalsregionen, og der findes indikation for strålebehandling inkluderende nimorazol, er patienten potentielt kandidat til DAHANCA 30. Skriftlig information om DAHANCA 30 udleveres/fremsendes inden første fremmøde på onkologisk afdeling.
- b. Hvis patienten overholder inklusionskriterierne for DAHANCA 30 skal denne ved **første fremmøde på onkologisk afdeling** informeres mundtligt om DAHANCA 30 studiet og tilbydes inklusion. Patienten accepterer eller afviser indgang i studiet.  
-Hvis patienten ikke ønsker inklusion i studiet, vil der blive behandlet med nimorazol efter vanlige DAHANCA retningslinjer.  
-Hvis informeret samtykke, arrangeres fremsendelse af tumorsnit til EKO (afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitetshospital) mhp hypoxi gen-profilering og klassifikation.
- c. Ved **opfølgende samtale**, hvor stråleplanen er færdig, bør status fra hypoxi gen-profilen foreligge.  
-DAHANCA 30 inklusionsformular udfyldes, og DAHANCA sekretariatet kontaktes mhp randomisering og angivelse af, om strålebehandlingen skal suppleres med nimorazol eller ej.
- d. Patientens strålebehandling gives som vanligt efter DAHANCA's nationale retningslinjer (<https://www.dahanca.dk/>) (fraset den supplerende nimorazol behandling, der stratificeres og randomiseres i henhold til hypoxisk gen-klassifikation).

**Evaluering og statistiske overvejelser:**

*Primære endepunkt:* Loko-regional kontrol efter stråleterapi.

*Sekundære endepunkter:* Sygdomsfri overlevelse, overlevelse, akut og sen morbiditet.

Studiet forventes at forløbe, indtil der er 631 patienter randomiseret i hver studie-arm (n=1262).

Der planlægges interimanalyse efter 12 og 24 måneder eller efter 400 og 800 inkluderede patienter (hvad der end måtte komme først). Såfremt analyserne viser signifikant dårligere loko-regional kontrol i gruppen, der randomiseres til ÷ nimorazol, skal studiet afbrydes, og tidligere DAHANCA retningslinjer vedrørende nimorazolbehandling genoptages.

### 3. INTRODUKTION:

#### 3.1. Baggrund

Hovedhalskræft (head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) er den 5. hyppigste kræftform på verdensplan, og hyppigheden er stigende. HNSCC er associeret med en række risikofaktorer som inkluderer rygning, overforbrug af alkohol samt tidligere infektion med human papilloma virus – HPV (6). Sygdommen er oftest loko-regional, og spredning ses hyppigst svarende til halsens lymfeknuder, hvorimod fjernmetastaser er mindre hyppigt. Afhængigt af lokalisation, tumorstadiet og spredning er behandlingen stråleterapi (med eller uden kemoterapi), kirurgi eller en kombination af disse modaliteter.

Strålebehandlingen og dens biologiske effekt er gennem tiden, ved en række modificerende tiltag, optimeret, hvilket er vist at have forbedret loko-regional kontrol, sygdoms specifik og samlet overlevelse. De biologisk modificerende tiltag inkluderer ændret fraktionering (accelerering og hyperfraktionering) (7, 8), hypoxisk modifikation (9) og konkomitant kemo-radioterapi (10). Disse modifikationer er særskilt testet i en lang række randomiserede studier og yderligt evalueret i metaanalyser, hvorfor der i dag antages at være level 1a evidens for deres effekt.

Alle tre behandlingsprincipper har også været undersøgt i kliniske DAHANCA protokoller, og det er i DAHANCA regi påvist, at alle tre behandlingsmodaliteter signifikant forbedrer effekten af strålebehandlingen. Af samme årsag anvendes i Danmark alle tre tiltag ved strålebehandlingen af HNSCC, når indikationerne og patientens tilstand i øvrigt tillader det.

Hvor modifikation i form af accelereret stråleterapi og konkomitant kemostråleterapi har vundet bredt indpas i internationale behandlingsregimer, har anvendelsen af hypoxisk modifikation haft en langt mindre udbredelse. Et af de mest omfattende studier af hypoxisk modifikation har været det randomiserede DAHANCA 5 studie, som påviste, at den hypoxiske stråle sensitizer nimorazol (Nimoral) signifikant forbedrede effekten af stråleterapi ved HNSCC. På det grundlag blev nimorazol indført som standardbehandling i Danmark (og Norge) i 1990'erne.

Selv om en meta-analyse fra 2011 har påvist, at hypoxisk modifikation af strålebehandling ved HNSCC har signifikant positiv virkning på loko-regional tumorkontrol og overlevelse (9), har man været tilbageholdende med at indføre denne behandling internationalt, formodentlig fordi behandlingen kan være vanskelig og bivirkningsfyldt, og flere internationale (mindre) kliniske forsøg med hypoxiske sensitizere eller hypoxiske toxiner har været inkonklusive (11).

En mulig årsag til disse inkonklusive internationale studier kan være, at man ikke har haft mulighed for præ-terapeutisk at udpege de mest hypoxiske tumorer og dermed selektivt at vurdere effekt af hypoxisk modifikation i de tumorer, hvor effekten forventes at være størst. Hvis en relativt stor andel af patienterne i de inkonklusive studier har haft ikke-hypoxiske tumorer og derfor været non-responsive til behandlingen, kan det have influeret på resultaterne og maskeret en reel effekt af hypoxisk modifikation.

Heller ikke i DAHANCA 5 studiet havde man kendskab til præ-terapeutisk hypoxisk status. Studiet var imidlertid af en sådan størrelse, at en samlet signifikant effekt af interventionen (nimorazol) kunne detekteres selv med en isoleret effekt hos en subgruppe af de inkluderede patienter (ca 1/3).

En klinisk anvendelig vurdering af tumors hypoxiske status er blevet mulig med en nyligt udviklet hypoxi gen-profil (2,3,18-20). Princippet bag gen-profilen er, at den enkelte tumors hypoxiske sta-



tus vurderes og klassificeres på baggrund af det samlede udtryk af en række hypoxi-responsive geners aktivitet i tumor (målt med qPCR). Dermed klassificeres en tumor som hypoxisk, hvis dens metabolisme er forenelig med vækst under hypoxiske forhold (2,3,12).

Udviklingen af denne profil har været mulig med baggrund i et klinisk datamateriale, hvor man havde adgang til korresponderende ilt-elektrode målinger og gen-expressionmåling fra 58 HNSCC(13). Hypoxi gen-profilen er uafhængigt testet i det oprindelige DAHANCA 5 studie, hvor testen/prøven kunne afgrænse og udpege en undergruppe på ca. 1/3 af tumorerne, hvor patienten havde gavn af nimorazol sammen med strålebehandlingen (Fig.2A og C). De resterende 2/3 havde statistisk set ikke gavn af nimorazol (Fig.2B og D). Ved interaktions-analyse var der signifikant forskel på respons på nimorazol i de to grupper, og ikke mindst var resultatet sammenlignelig i gruppen af forventede non-respondere uanset nimorazol eller ej (2).

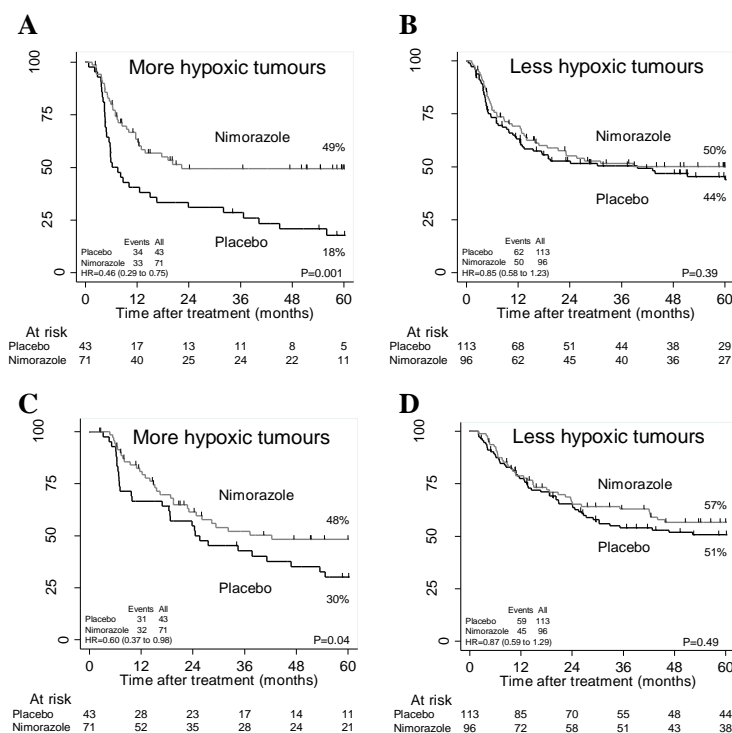


Fig.2.

At hypoxi gen-profilen udviser prediktive egenskaber mht. at klassificere tumorer, hvor patienten har gavn af hypoxisk modifikation med nimorazol såvel som at identificere tumorer, hvor patienten ikke har gavn af præparatet, har givet anledning til overvejelsen, om nogle patienter overbehandles og får unødvendige bivirkninger, når nimorazol gives til alle som del af standardbehandlingen. Dette forhold har ikke mindst relevans, da kemostråleterapi i sig selv allerede er belastende for mange patienter (4,5).

Værdien af hypoxi-profilen som en prediktiv test bliver for øjeblikket undersøgt i to internationale kliniske studier (EORTC 1219/DAHANCA 29 (se [www.DAHANCA.dk](http://www.DAHANCA.dk)), hvor patienter med HPV-negativ HNSCC randomiseres til accelereret kemostråleterapi +/- konkomitant nimorazol, og NIMRAD (16), der er en gentagelse af det oprindelige DAHANCA 5 studie). Begge disse studier vurderer indikationen for nimorazol i forbindelse med stråleterapi.

I Danmark er situationen imidlertid den, at vi allerede giver nimorazolbehandling, og nærværende DAHANCA 30 studie har derfor til hensigt at vurdere, hvorvidt nogle af de danske patienter kan undvære nimorazolbehandling uden at deres helbredelsesmuligheder forringes.

I EORTC 1219/DAHANCA 29 studiet indgår ikke HPV/p16-positive oropharynxtumorer. Da HPV/p16-positive oropharynxtumorer imidlertid udgør en stadig stigende andel af nydiagnosticerede tilfælde af hoved-halskræft og ofte er karakteriseret af hypoksi (21) er der behov for et yderligere studie, hvor de prediktive egenskaber, hvad angår udpegning af non-respondere, eftervises uanset HPV/p16-status. Formålet med DAHANCA 30 studiet er derfor ikke at eftervise, hvorvidt hypoxi gen-profilen kan udpege respondere til nimorazol-behandling, hvilket gøres i EORTC-1219/DAHANCA 29. Derimod ønskes det afklaret hos både HPV/p16-positive og HPV/p-16 negative tumorer, hvorvidt non-respondere kan identificeres, så denne patientgruppe kan spares for nimorazol og dens bivirkninger.

Bivirkningerne til nimorazol er væsentligst kvalme og madlede, hvilket især kan skabe problemer i form af et afledt vægttab og behov for sondeernæring. Med baggrund i bivirkningerne er fuld compliance til nimorazol under strålebehandling fundet at være ca. 60% (4). Dette niveau er ikke optimalt. Et yderligere mål med DAHANCA 30, udover at spare de forventede non-respondere for unødvendige bivirkninger, er derfor at øge compliance i den patient gruppe, der gen-klassificeres som forventede respondere.

Hvis DAHANCA 30 studiet viser, at hypoxi-profilen risikofrit kan prediktere respondere/non-respondere til nimorazol-behandling, vil en yderligere afledt effekt være økonomisk besparelse på medicinudgiften til nimorazol hos gruppen af non-respondere.

Der arbejdes i øvrigt sideløbende på billeddiagnostisk udvikling af en række hypoxiske tracere (14). Men disse har indtil nu væsentligst vist prognostisk anvendelighed, og den prediktive kliniske værdi er fortsat uafklaret (17).

### **3.2. Titel:**

#### **Dansk:**

DAHANCA 30: Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profilvejledt nimorazolbehandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-halskarcinomer

#### **Engelsk:**

DAHANCA 30: A randomized non-inferiority trial of hypoxia-profile guided hypoxic modification with nimorazole during radiotherapy/chemoradiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck.

## 4. MÅL

### 4.1. Formål med studiet:

*Primære formål:* At vise sammenlignelig behandlingsrespons og overlevelse hos en gruppe patienter med hoved-halskræft, hvor en hypoxisk gen-profil har klassificeret tumorerne som forventelig (formodentlig) non-respondere til nimorazol ("less hypoxic"), og hvor patienterne efterfølgende er randomiseret til +/- nimorazol under strålebehandling/kemo-strålebehandling.

Dvs. at vise, at en gruppe patienter, som kan selekteres via en gen-profil, risikofrit kan spares for bivirkningerne til nimorazol.

*Sekundære formål:*

a) At vise reduceret væggtab, reduceret brug af sonde og reduceret patientrapporteret kvalmebelastning under strålebehandlingen hos gruppen, der randomiseres til ikke at få nimorazol sammenlignet med de, som får nimorazol.

b) At registrere compliance til nimorazol.

### 4.2. Endepunkter:

*Primære endepunkt:* Loko-regional tumorkontrol efter stråleterapi (ikke inkluderende evt. salvage behandling).

*Sekundære endepunkter:* lokal kontrol (T-site), regional kontrol (N-site), fjernmetastaser, lokoregional kontrol efter salvage, samlet overlevelse (overlevelse, sygdomsfri overlevelse, sygdoms-specifik overlevelse), akut og sen morbiditet.

*Loko-regional tumorkontrol* vil blive målt fra datoen for randomisering til den første dokumentation for loko-regionalt behandlingssvigt. Dette skal optimalt dokumenteres med CT-, MR- eller PET-scanning og skal verificeres histologisk såfremt dette er muligt.

Følgende hændelser vil blive anset for loko-regional behandlingssvigt:

- Vedvarende sygdom i hoved-halsregionen dokumenteret mindst 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling. Persisterende tumor, der observeres mindre end 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling, anses ikke for loko-regional behandlingssvigt.
- Lokal eller regional sygdomsprogression eller recidiv på ethvert tidspunkt
- Påbegyndelsen af loko-regional (recidiv)behandling med kurativt sigte efter afslutning af protokolbehandlingen.
- Lymfeknude-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.

Lokalt og regionalt behandlingssvigt registreres desuden hver for sig.

*Overlevelse* (dvs. død af alle årsager) vil blive målt fra datoen for randomisering til datoen for død.

*Sygdomsfri overlevelse* vil blive målt fra datoen for randomisering til datoen for den første af følgende hændelser: død (af alle årsager), loko-regional sygdom eller fjernmetastaser.

*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.

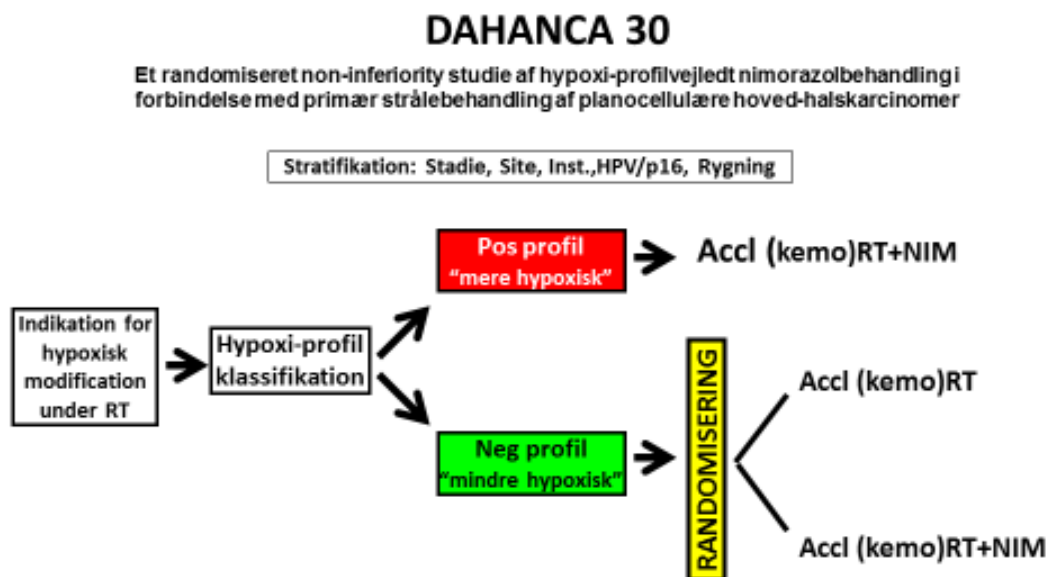
*Akut og sen morbiditet* registreres i henhold til DAHANCA retningslinier (se: "kontrol under behandling" og "follow-up"). Bivirkninger til Nimoral registreres som angivet under pkt. 6.4.2.

## 5. STUDIEDESIGN

### 5.1. Studietype:

Klinisk randomiseret non-inferiority studie.

### 5.2. Design:



### 5.3. Patienter, diagnose og inklusionskriterier:

*Patienter med planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til DAHANCA's retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimorazol under den primære strålebehandling. Herudover:*

- Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
- Informeret samtykke i henhold til lovgivning.
- Strålebehandling planlagt til at starte inden 3 uger fra inklusion.
- Hypoxisk status ved gen-profil skal foreligge senest ved start af strålebehandling.
- Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende follow-up.
- Patienten må ikke deltage i konfliktende protokoller.
- Patienten skal være minimum 18 år gammel
- Kvinder må ikke være gravide eller amme (fertile kvinder skal bruge p-piller eller spiral).

#### 5.4. Antal patienter og statistiske overvejelser:

Baseret på nedenstående antagelser vil der forekomme en statistisk signifikant forskel, hvis der er mere end 5% forskel på den loko-regionale kontrol (LRC) i de to grupper:

- 900 potentielle kandidater til inklusion årligt.
- 600 patienter accepterer indgang i studiet årligt.
- 2/3 af disse har "less hypoxic" gensignatur
- → 400 patienter randomiseres årligt til +/- nimoral.
- Efter lidt mere end 3 år vil der være 631 patienter i hver randomiseringsgruppe (total 1262).
- Der antages LRC på 85% efter 3 år med baggrund i data fra stadie III-IV sygdom (5) samt endvidere inklusion af patienter med lavere stadie og forventet bedre LRC.
- Power beregning: [www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/](http://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/), power (1-beta) 80%  
-Efter lidt mere end 3 år og 1262 inkluderede patienter forventes power til at en forskel  $\geq 5\%$  imellem grupperne vil være signifikant.

Der planlægges interimanalyse efter 12 og 24 måneder eller efter 400 og 800 inkluderede patienter (hvad der end måtte komme først). Såfremt analyserne viser signifikant dårligere loko-regional kontrol i gruppen, der randomiseres til ÷ nimorazol, skal studiet afbrydes, og tidligere DAHANCA retningslinjer vedrørende nimorazolbehandling genoptages.

Studiet og analyserne vil blive justeret for:

Institution

Sygdomslokalisering

TNM-klassifikation

Behandlingsretningslinje

p16-status vurderet ved immunhistokemi og

Rygeanamnese.

## 6. BEHANDLINGSPLAN (se også DAHANCA 30: Flowchart (se appendiks 9.5))

### 6.1 Hypoxi-klassifikation:

Hvis der foreligger biopsi-verificeret planocellulært karcinom fra primær tumor i hoved-hals-regionen, inklusionskriterierne er opfyldt og patienten har afgivet skriftligt informeret samtykke til DAHANCA 30 (se appendiks 9.3), skal der skæres 3 ufarvede tumorsnit (formalin fixerede, paraffin indstøbte (FFPE)) fra den allerede indhentede diagnostiske biopsi, som fremsendes til adressen:

**DAHANCA 30,  
Att: Mogens Johansen, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi (EKO),  
Aarhus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, Bygn.5, 8000 Århus C.**

Dette mhp hypoxi gen-profil klassifikation (se detaljeret beskrivelse af baggrund, validering og bestemmelse på [https://www.dahanca.oncology.dk/Brows\\_Web\\_Protokol](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Protokol)). Tumors hypoxi-status bør dermed foreligge, når patients stråleplan er færdig og de møder til opfølgende samtale og start af behandling (størstedelen af prøver er analyseret indenfor 5 dage efter modtagelse). Vævsmaterialet analyseres altså med det samme. Evt. restvæv vil blive opbevaret i DAHANCA's forskningsbiobank (J.nr. 2014-41-3510), eller returneret til oprindelsesland (Norge) efter studiets afslutning såfremt dette kræves.

Samtidig med fremsendelse af væv skal der sendes besked herom på [auh.dahanca@rm.dk](mailto:auh.dahanca@rm.dk).

### 6.2. Inklusion:

#### MDT-konference:

Efter MDT-konference skal onkologisk speciallæge anføre i visitationsnotat, om patienten er potentiel inklusionskandidat.

Patienten skal inden første fremmøde på onkologisk afd. modtage patientinformation om DAHANCA 30 og bedes tage stilling til dette inden eller i forbindelse med fremmødet. Patienten skal informeres om, at det ikke vil få indflydelse på behandlingen, hvis patienten ikke ønsker at indgå i undersøgelsen (eller: ikke accepterer). I så fald vil blive behandlet med nimorazol efter vanlige DAHANCA retningslinjer. Såfremt patient indgår i DAHANCA 30, randomiseres til ikke at skulle have nimorazol og fortryder under behandlingen, vil den resterende behandling blive suppleret med nimorazol efter vanlige DAHANCA retningslinjer.

#### Første fremmøde på onkologisk afdeling:

Patienten modtager standardinformation om strålebehandlingen og såfremt denne også

- opfylder inklusionskriterier i henhold til "Inklusionsformular DAHANCA 30"
- efter skriftligt og mundtligt information, underskriver "samtykke erklæring DAHANCA 30"

kan patienten inkluderes.

Investigator eller en person udpeget af denne formidler den mundtlige information og skal efterfølgende kontakte relevante patolog mhp skæring og fremsendelse af vævsmateriale til EKO snarest muligt (se ovenstående adresse).

-Se evt *Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30, appendiks 9.6.*

Såfremt logistikken gør, at tidlig fremsendelse af vævsblok er nødvendig, for at have hypoxi-analysen klar til første strålebehandling (fremsendelse inden mundtlig og skriftlig accept af inklusion i DAHANCA 30). Så vil samtykke erklæring (appendiks 9.9.) vedrørende fremsendelse af vævsblok til EKO, kunne anvendes lokalt (eksempelvis allerede når patienten informeres om diagnosen og at

der henvises til kurativt intenderet strålebehandling). Skæring og hypoxi-analyse vil dog først blive foretaget, når der foreligger fuldt informeret skriftligt samtykke til inklusion i DAHANCA DAHANCA 30 og *rekvisition af vævssnit til udførelse af Hypoxi-genprofil inden opstart af strålebehandling* er udfyldt (appendiks 9.8.) og faxet til DAHANCA sekretariatet (+4586197109).

#### **Opfølgende samtale på onkologisk afdeling:**

Når stråleplanen er færdig, bør status fra hypoxi gen-profilen foreligge.

Patient randomiseres efter fremsendelse af udfyldt "Inklusionsformular DAHANCA 30" til EKO.

Ved "less" hypoxic tumor kan patienten randomiseres til +/- nimorazol. Ved "more" hypoxic tumor skal pt have nimorazol.

-Patienterne og informerende læge vil ikke blive informeret om, hvorvidt den enkelte kræftknode blev klassificeret som vel-iltet eller iltfattig, før efter endt strålebehandling. Dette for at opretholde bedst mulig blinding og compliance under strålebehandlingen.

**6.3. Randomisering:**-Ved inklusion skal der udfyldes **DAHANCA 30 inklusion form** (appendix 9.4.), der skal faxes til DAHANCA sekretariatet på **fax nr. +45 86197109**, som vil varetage randomisering og returnere med randomiseringsnummer og behandling.

Randomiseringen foretages på DAHANCA sekretariatet ved hjælp af programmet MINIM (23) der tilstræber en balanceret fordeling på grund af en "minimisation" der tilstræber ligelig vægtning i forhold til tumorstadiet, lokalisation, HPV-status og institution.

#### **6.4. Behandling:**

-Patientens **behandling** skal følge tumorlokalisering og sygdomsstadium som vanligt efter DAHANCAAs nationale retningslinjer (<https://www.dahanca.oncology.dk/>) fraset nimorazolbehandling, som stratificeres i henhold til hypoxisk gen-klassifikation og randomisering.

- De, som klassificeres "more hypoxic", skal have nimorazol efter vanlige DAHANCA retningslinjer.

- De, som klassificeres "less hypoxic", randomiseres til +/- nimorazol.

- Alle, som behandles med nimorazol, skal have dette administreret efter vanlige retningslinjer (**appendix 9.12**).

##### **6.4.1. Strålebehandling**

(se **appendix 9.12**, eller [https://www.dahanca.oncology.dk/Brows\\_Web\\_Guidelines](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Guidelines) )

Alle patienter skal have kurativt intenderet strålebehandling i henhold til DAHANCAAs retningslinjer. Behandlingen skal gives enten som accelereret radioterapi (66-68Gy, 6 fraktioner/uge, 33-34 fraktioner over 5½ uge) eller som accelereret hyperfraktioneret radioterapi (76Gy, 10 fraktioner/uge, i alt 56 fraktioner over 5½ uge).

##### **6.4.2. Nimorazol/Nimoral**

Den hypoxiske radiosensitizer nimorazol (Nimoral) skal gives i henhold til DAHANCA retningslinjer (**appendix 9.12** eller [https://www.dahanca.oncology.dk/Brows\\_Web\\_Guidelines](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Guidelines) )

**Administration/dosis.** Nimoral (Azanta)leveres som tabletter i blisterpakninger (4 x 12 stk).

Nimoral skal gives 90 minutter (+/- 30 min) før hver strålebehandlingsfraktion.

Dosis ca. 1.2 g/m<sup>2</sup> kropsoverflade (Tabel 1). Tabletter udleveres til en uges behandling ad gangen.

Total dosis over den samlede strålebehandlingsperiode bør være ca 36 g/m<sup>2</sup> og bør ikke overstige 40 g/m<sup>2</sup> eller totalt set 75 g. Denne dosis forventes at resultere i maximum ”radiotherapy enhancement ratio” og er maksimalt tolerable dosis.

Tabel 1:

Krops overflade areal	Dosis nimorazol ved 1. dgl behandling	Dosis nimorazol ved en evt. 2. dgl behandling
< 1.6 m <sup>2</sup>	1.5 g (3 tabletter)	1.0 g (2 tabletter)
1.6-1.9 m <sup>2</sup>	2.0 g (4 tabletter)	1.0 g (2 tabletter)
>1.9 m <sup>2</sup>	2.5 g (5 tabletter)	1.0 g (2 tabletter)

Sammen med tabletterne udleveres skriftlig instruktion om dosis og forholdsregler i tilfælde af bivirkninger, samt skema til registrering af indtagelse af tabletterne.

Ved udlevering af Nimoral skal der dobbelt checkes (dvs. af 2 personer) at den udleverede medicin og markeringen er korrekt.

Ved hver behandling skal personalet checke, hvorvidt medicinen er taget og notere dette på patientens deltagerkort og nimorazol skema (skemaet lægges i patientes journal efter end behandling)..

**Afvielser fra den medicinske behandling** skal registreres med omhu. Eksempelvis:

- (1) Ikke givet strålebehandling efter indtagelse af tabletter → Fortsæt Nimoral behandlingen efter planen.
- (2) Glemmt indtagelse af tabletter → fortsæt strålebehandlingen som planlagt.
- (3) Opkastning af tabletterne → Gentag ikke før ved næste fraktion.
- (4) Ved seponering p.g.a. bivirkninger → Fortsæt med strålebehandling alene.

**BEMÆRK:** Afvielser eller afbrydelser af den planlagte behandling medfører ikke eksklusion af patienten, men denne skal følge protokollen i det omfang det er muligt.

### Bivirkninger:

Disse registreres på skemaet ”**kontrol under behandling**” og i journalen.

De hyppigste er:

- (a) **Kvalme.** Antiemetika kan anvendes, ligesom tabletterne evt. kan indtages i forbindelse med et let måltid. Obs andre oplagte årsager til kvalme? Ved opkastninger kan registreres som ”Anden reaktion” og beskrives som *opkast* under ”bemærkning”.
- (b) **Flushing.** En subjektiv følelse af varme og utilpashed, men normalt uden objektive fund (blodtryks-ændringer, etc.) kan opstå kort tid efter indtagelse af tabletterne og vil normalt forsvinde efter få minutter eller (sjældent) timer. Symptomerne er forbigående, og patienterne bør fortsætte behandlingen om muligt. Kan registreres som ”Anden reaktion” og beskrives som *flushing* under ”bemærkning”.
- (c) **Hududslæt.** Nogle patienter kan få hud udslæt. Tabletterne bør seponeres, hvis der er mistanke om, at disse er årsagen til udslættet. Kan registreres som ”Anden reaktion” og beskrives som *hudreaktion udenfor strålefelt* under ”bemærkning”.
- d) Ved nytilkommen **perifer neuropati** bør seponering/pausering overvejes (skal dog vurderes om evt. samtidig cisplatinbehandling kan være årsag). Kan registreres som ”Anden reaktion” og beskrives som *perifer neuropati med mistænkt baggrund i nimorazol* under ”bemærkning”.



**Interaktion:**

Visse stoffer har potentiel interaktion med nimorazol. Det drejer sig især om andre nitroimidazoler (f.eks. metronidazol), og aminoglycosider (f.eks. streptomycin og gentamycin).

**6.4.3. Behandling med konkomitant Cisplatin**

(Se **appendix 9.12** eller [https://www.dahanca.oncology.dk/Brows\\_Web\\_Guidelines](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Guidelines) )

Relevante patienter skal modtage 5-6 serier cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> (max 70 mg) med en uges mellemrum under strålebehandlingen i henhold til DAHANCA's retningslinier for konkomitant cisplatin behandling.

Første serie kemoterapi skal gives i samme uge som strålebehandlingen påbegyndes.

Behandlingerne kan gives under indlæggelse eller ambulant.

• Prednisolon og antihistaminer bør undgås som premedicin. Såfremt det alligevel gives skal det klart fremgå af behandlingsskemaet.

**Dosisjustering for Cisplatin.** Ved leukocytter under 2,5x10<sup>9</sup>/l eller trombocytter under 50 x 10<sup>9</sup>/l på behandlingsdagen gives dosis 0. Hvis der ved to på hinanden følgende kemobehandlingsdage er givet dosis 0, reduceres dosis næste gang til 75 % (max. dosis 55 mg). I tilfælde af febril leukopeni reduceres dosis ligeledes til 75 % i de følgende behandlinger.

Efter tre behandlingsserier foreslås gentaget Cr-EDTA-clearance men dette er op til de enkelte afdelinger.

**Mulig cisplatin-relateret toksicitet.** En væsentlig komplikation til konkomitant kemoradioterapi i hoved-halsområdet er akut mucositis, som kan nødvendiggøre gastrostomi-/nasogastrisk sonde. Hørenedsættelse samt kronisk dysfagi er de alvorligste senkomplikationer, men synes ikke at være væsentligt øget ved de kombinerede regimer.

**6.5. Klinisk evaluering og laboratorieprøver under behandling**

Data vedrørende om behandling og respons skal indsamles hver uge indtil afslutningen af strålebehandling og registreres i relevante DAHANCA skemaer.

Ved afslutning af primær behandling indtastes skemaet: **Primær behandling** i DAHANCA's web-database.

Som tidligere anført registreres, for samtlige patienter, respons på strålebehandling og evt.

Nimorazole på skemaet: ”**Kontrol under behandling**”

**6.6. Ophør med behandling**

Protokolleret behandling (strålebehandling, kemoterapi og nimorazol) vil blive afbrudt i tilfælde af:

- a) Sikkert tegn på tumorprogression under behandling
- b) Intolerabel toksicitet ved behandling, som rapporteret ovenfor.
- c) Patienten ønsker ikke at fortsætte
- d) Anden hændelse som klart ikke er i patientens interesse

**6.7. Recidiv, behandling efter protokolafslutning og død.**

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 2 måneder efter afslutningen af strålebehandling skal skemaet **Recidiv** udfyldes. Patienten kan yderligere behandles i henhold til DAHANCA eller lokale retningslinier. Dette vil ikke blive anset for protokol-behandling, men skal registreres.

I tilfælde af død udfyldes skemaet **Mors**.

## 7. KLINISK EVALUERING, LABORATORIEPRØVER OG OPFØLGNING

### 7.1. Inden behandlingsstart:

Besøg ved baseline omfatter evaluering og vurdering af patienternes egnethed til at indgå i studiet.

Følgende udredning er obligatorisk:

-Mundtligt og skriftligt informeret samtykke.

-Inklusionskriterier opfyldt.

-Hypoxi-genprofilstatus skal foreligge inden pt. kan randomiseres. Denne skal så vidt muligt foretages på baggrund af den tumorbiopsi med relativt størst mængde tumorceller.

-TNM-stadieindeling version 8 og billeddiagnostik i henhold til udredningsprogram.

-Vanlig udfyldelse af **On study form** i DAHANCA databasen bør være indtastet inden inklusion og registrering (evt. patientnummer der tildeles ved on study registrering skal påføres **Inklusionsformular DAHANCA 30**).

### 7.2. Under behandling:

Patienten ses efter lokal procedure under strålebehandlingen og vanligt DAHANCA-skema **Kontrol under behandling** med registrering af bivirkninger udfyldes. Kvalme, brug af ernæringssonde og tobaksforbrug under behandlingen er specielt vigtige registreringer i forhold til den videre analyse af studiet.

Pt. varetager selv udfyldelse af et evt. PROM-skema.

### 7.3. Efter behandling:

Patienten ses om muligt ca. 14 dage efter afsluttet stråleterapi og igen til første statusvurdering efter 2-3 måneder. Patienten følges efter vanlige DAHANCA retningslinjer med kliniske opfølgingsbesøg og vurdering af senmorbidity (**Follow up skema**) efter afsluttet strålebehandling

- Såfremt ”kontrolskema under behandling” og ”follow up” skema ikke er tilstrækkeligt udfyldt, forsøges de manglende registreringer indhentet via journalgennemgang.

### 7.4. Kvalitetskontrol:

Kvalitetskontrol af studiet vil blive foretaget af DAHANCA's kvalitetskontrolgruppe (vedrørende strålebehandling), DAHANCA Clinical Trial Safety Committee og GCP-enheden ved Århus universitetshospital.

Kontrollen vil være planlagt i henhold til, at der er tale om en allerede kendt og etableret behandling. Initialt planlægges en risikobaseret monitorering med kontrol af de første 3 inkluderede patienter fra hvert center, og herefter hver 10 patient. Monitoreringsplanen vil blive udformet før initieringen. Fokus vil især være på, om patienterne er korrekt medicineret med nimorazol.

Der planlægges interimanalyse efter 12 og 24 måneder eller efter 400 og 800 inkluderede patienter (hvad der end måtte komme først). Resultatet indberettes til myndighederne. Såfremt analyserne viser signifikant dårligere loko-regional kontrol i gruppen, der randomiseres til ÷ nimorazol, skal studiet afbrydes, og tidligere DAHANCA retningslinjer vedrørende nimorazolbehandling genoptages.

## 8. ØVRIGE FORHOLD

### 8.1. Bivirkninger, risici, ulemper og hændelser:

Standard strålebehandling af inklusionsrelevante patienter i Danmark har igennem en årrække inkluderet konkomitant nimorazol. Derfor forventes der ikke øgede bivirkninger ved inklusion i protokollen. Tværtimod forventes gruppen, der randomiseres til ÷ nimorazol, at undgå nimorazols bivirkninger, som væsentligst er kvalme, madlede og deraf afledt væggtab. Kendte og relevante bivirkninger registreres på follow up skema under og efter behandling.

-Væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man biologisk set er responder til nimorazol, men fejlklassificeres som non-responder ("less hypoxic") og yderligere randomiseres til ÷ nimorazol.

Der foreligger ikke andre prediktive tests for effekt af nimorazol, som kan reducere denne risiko.

- Den udviklede hypoxiprofil har ved interaktionstest signifikant vist prediktive egenskaber, hvad angår tilføjelsen af nimorazol til konventionel strålebehandling(3). Efterfølgende er profilen normaliseret til nyere formalinfikserede parafinindstøbte (FFPE) biopsier og samtidig fundet at kunne klassificere ensartet, hvis der klassificeres flere biopsier fra samme tumor (22). Risikoen for fejlklassifikation vurderes derfor minimeret mest muligt.

### 8.2 Hændelser og rapportering af bivirkninger.

#### Definitioner

**Hændelse:** Enhver uønsket hændelse hos en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse. Det inkluderer hændelser som optræder fra første studie relaterede aktiviteter, efter at deltager har underskrevet informeret samtykke og indtil gennemført behandlings periode, som defineret i protokollen.

**Bivirkning:** Enhver skadelig, generende eller uønsket reaktion på et lægemiddel/strålebehandling uanset dosis.

**Alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning (SAE)/(SUSAR- hvis uventet):** En hændelse eller bivirkning, som uanset dosis, resulterer i død, er livstruende\*, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller misdannelse.

\*En livstruende tilstand i definitionen af alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning referer til en event, hvor deltageren risikerer at dø. Det indeholder ikke en event, som hypotetisk kunne have resulteret i død, hvis den havde været alvorlig nok.

#### Hvilke kendte hændelser/bivirkninger registreres på vanlige DAHANCA skemaer:

##### Relateret til strålebehandling:

**Under behandling** registreres med interval i henhold til DAHANCA's retningslinjer: Brug af analgetika, dysfagi, sondeernæring, tracheostomi, slimhindeødem, mucosareaktion, hudreaktion, kvalme og evt. anden reaktion.

I **follow-up** perioden registreres med interval i henhold til DAHANCA's retningslinjer (aktuelt: 2, 6, 12, 18 og 24 måneder efter behandlingsafslutning samt efterfølgende årligt indtil 5 år): Sonde, dysfagi, tørhed af mund/hals, hæshed, ødem af larynx, slimhindeatrofi, fibrose på hals, perikondrit, markant øget karies, neurologiske symptomer, osteoradionekrose samt tracheostomi, laryngektomi pga morbiditet eller evt. anden senreaktion.

**Relateret til cisplatinbehandling:** En del bivirkninger til cisplatinbehandling kan ikke adskilles fra bivirkningerne til strålebehandling og registreres derfor under dette.

**Relateret til nimorazol:** Under strålebehandlingen og indtil første follow up registreres kvalme samt væggtab, der har relevans som potentielle bivirkninger til nimorazol (også evt perifer neuropati eller huderytem registreres som "Anden reaktion" og specificeres nærmere under "Bemærkning"). Da cisplatin og nimorazol ofte gives concomitant og deler nogle af disse som potentiel bivirkning, kan det være uklart, fra hvilket præparat bivirkningen stammer.

**Hvad skal rapporteres til sponsor og hvornår:**

*Alle alvorlige hændelser/bivirkninger (SAE), som skønnes relaterede til behandlingen med nimorazol, skal rapporteres inden 24 timer via fax til DAHANCA sekretariatet (Fax +45 86197109), (udfyld skema appendiks 9.10 (også tilgængeligt på DAHANCA's hjemmeside)).* Eksempelvis indlæggelser grundet kvalme/opkast, hududslæt (udenfor strålefelt) eller meget alvorlige hændelser.

*Uventede alvorlige hændelser/bivirkninger (SUSAR), som skønnes relaterede til behandlingen med nimorazol skal rapporteres inden 24 timer til DAHANCA sekretariatet via fax (+4586197109), til protokol manager Kasper Toustrup tlf: 28775990 (udfyld skema appendiks 9.10 (også tilgængeligt på DAHANCA's hjemmeside)) og desuden rapporteres til: **Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1 · 2300 Kbh. S · Tlf. 44889595 · Fax 44889599**, via linket <https://blanket.laegemiddelstyrelsen.dk/Forms/ESUSARForm/ReportDetails/?languageid=4>*

Ovenstående SAE/SUSAR rapportering gælder patienter i DAHANCA 30 uanset om de er randomiserede til nimorazol eller ej.

**Undtaget fra rapportering:**

Indlæggelser som ikke vurderes relaterede til nimorazol, men som er kendte som almindelige årsager til indlæggelse under et strålebehandlingsforløb for hoved- halskræft. Til eksempel kan det være indlæggelser grundet **forlænget hydrering** i forbindelse med cisplatin, indlæggelser der finder sted af **praktiske/sociale årsager**, indlæggelser der finder sted på baggrund af allerede kendte bivirkninger til standardbehandlingen, såsom **ernæringsproblemer/ anlæggelse af gastrostomisonde eller tracheostomi, febril leukopeni eller andre cisplatin-relaterede bivirkninger**. Sådanne bivirkninger kan registreres på skemaerne kontrol under behandling eller follow-up, men medfører ikke registrering som SAE eller straksrapportering.

Alle andre SAEer (end de to ovenstående kategorier) registreres på **Log over SAE undtaget straks rapportering** (appendiks 9.11).

Loggen udfyldes på det enkelte center og sendes en gang årligt ind til Sponsor/sekretariatet/Kasper, så sponsor kan bruge den til den årlige sikkerhedsrapportering til Myndighederne( LMST og VEK).

**Hvad skal rapporteres til myndighederne:**

**VEK-LMS:** *Uventede og alvorlige formodede bivirkninger (SUSAR = Suspected unexpected serious adverse reaction), som skønnes relaterede til behandlingen med nimorazol, skal af investigator/sponsor omgående indberettes til Lægemiddelstyrelsen.*

*Dødelige eller livstruende SUSAR's indberettes senest 7 dage efter, at sponsor har fået kendskab til*

dem, og senest 8 dage efter indberetningen skal sponsor meddele Lægemiddelstyrelsen alle relevante oplysninger om opfølgningen. *Alle andre uventede* og alvorlige formodede bivirkninger, skal indberettes til samme myndigheder senest 15 dage efter, at sponsor har fået kendskab til disse.

Sponsor vurderer om en SAE er en SUSAR.

En gang årligt indberettes alle alvorlige, formodede bivirkninger (SAR = serious adverse reaction) af sponsor til Lægemiddelstyrelsen. Indberetningen skal også indeholde en rapport over forsøgspersoners sikkerhed.

Alle relevante hændelser, der ikke er afsluttet under forsøget, vil have en maksimal opfølgningsperiode indtil stabilisering, eller svarende til den planlagte 5 års follow-up-periode.

**Vedrørende norske patienter:** SAE, SUSAR og SAR rapporteres af lokal investigator i henhold til ovenstående til DAHANCA sekretariatet via fax (+4586197109), til protokol manager Kasper Toustrup tlf: +4528775990. Desuden **rapporterer den lokal investigator** til ”The Norwegian Medicines Agency” i henhold til Norsk regulering (FOR-2009-10-30-1321).

### 8.3. Data:

Data vurderes på baggrund af indberetninger til DAHANCA databasen, som der skal foretages for den enkelte patient under og efter behandlingen på vanlige follow up skemaer (se www.DAHANCA.dk).

Deltagende patienter bliver informeret om, at alle observationer bliver arkiveret elektronisk og håndteret fuldt fortroligt. Deltagerne bliver identificeret i al dokumentation.

Investigator er forpligtet til at holde alle studiedata og informationer fortrolige.

Data vil indgå i DAHANCA's eksisterende database, hvortil der forligger tilladelse fra datatilsynet.

### 8.4. Øvrige formelle/juridiske aspekter:

Patientinformationer og informeret samtykke: Patienterne opfordres til at medbringe bisidder ved både indledende og opfølgende samtale. Investigator eller en person udpeget af denne, giver den enkelte patient både mundtlig og skriftlig information om studiet – herunder dets formål og evt risici i forbindelse med at deltage. Det vil blive understreget, at deltagelse er frivillig, og at patienten på et hvilket som helst tidspunkt er berettiget til at afbryde yderligere deltagelse i protokollen. Dette vil ikke få indflydelse på patientens videre forløb, som så vil være vanlig standardbehandling.

Alle patienter skal underskrive informeret samtykke efter behørig betænkningstid, før de kan registreres som deltagere i studiet. Dette mest oplagt i forbindelse med det første fremmøde, for at Hypoxi-profilen kan foreligge inden behandlingsstart.

Deltagende læger: De deltagende læger skal udføre studiet i henhold til denne protokol og skal kontrollere og verificere at de informationer, der rapporteres, er så præcise og nøjagtige som muligt.

Det er de deltagende lægers ansvar at udfylde dataark, at registrere alle data, der er relevante for den kliniske undersøgelse, og at indhente skriftligt informeret samtykke fra patienterne forud for deres deltagelse i studiet.

Underretning af myndighederne: Studiet startes, så snart de relevante godkendelser foreligger.

Liste over SAR indsendes årligt til myndighederne med en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed. (se punkt 8.1).

Ved afslutning af forsøget rapporteres dets resultat snarest muligt og senest inden 1 år i EudraCT. Data vil herefter blive offentliggjort på [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Forsikring: Patienter i denne undersøgelse, er dækket af de nationale retningslinjer for forsikring.

### 8.5. Økonomi:

Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA og udgifter til hypoxi-klassificering på baggrund af gen-profilen afholdes af forskningsbevillinger til DAHANCA.

Skæring og fremsendelse af vævssnit forventes finansieret lokalt (iht at der er lokal besparelse på nimorazol). DAHANCA fremsender Eppendorf-rør mhp opbevaring under transport.

DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske del af studiet.

Hvis 1.893 prøver kommer til analyse på 3 år, med en estimeret pris på 900 kr stk forventes omkostninger på 1.703.700 kr. Dette beløb forventes væsentligt reduceret ved samkøring af prøver fra andre studier eller accept af inklusion på over 2/3 af patienterne. Herudover besparelse på nimorazol til de lokale afdelinger.

Der påregnes desuden udgift til GCP.

Projektet støttes af Kræftens Bekæmpelse (sagsnr: R107-A7061) med 1.255.500 kr.

Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabsetisk komite/relevante sundhedsmyndigheder. Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation.

### 8.6. Etik:

Tidligere studier indikerer, at kun en undergruppe af de mest hypoxiske hovedhals tumorer har gavn af hypoximodificerende nimorazol under deres strålebehandling (3). Dette har de til gengæld i betydelig grad. I Danmark suppleres den kurativt intenderede strålebehandling med nimorazol, da det hidtil ikke har været muligt at adskille hypoxiske tumorer fra mindre hypoxiske tumorer (respondere fra ikke-respondere).

Bivirkningsmæssigt forårsager nimorazol kvalme og madlede, der hyppigt optræder i en grad, så compliance til fuld behandling er vist kun at være ca 60% (4). Netop kvalme er en alvorlig bivirkning hos disse patienter, som i forvejen er ernæringstruede grundet tumorenes lokalisation i halsen og strålebehandlingens øvrige bivirkninger (og mere end halvdelen af patienterne ender med et operativt indgreb/ PEG-sondeanlæggelse med henblik på ernæring under behandlingen (5)).

Med udviklingen af en 15 gens hypoxiprofil via først *in vitro* studier, *in vivo* xenograft studier og dernæst ved hjælp af flere kliniske datasets (5, 13, 21) har man nu et veldokumenteret bud på præ-terapeutisk hypoxisk status (2, 3, 12, 15). Denne status har statistisk set vist sig at være prediktiv for effekt af nimorazol ved konventionel strålebehandling af hoved- halskræft og forventes derfor at kunne bidrage til en mere individualiseret strålebehandling i fremtiden.

Formålet med indeværende randomiserede non-inferiority studie er at vise, at en undergruppe af hovedhals tumorer, som kan identificeres med hypoxi gen-profilen, ikke har gavn af hypoxisk modifikation med nimorazol. Denne gruppe kan derfor potentielt risikofrit undgå bivirkningerne til præparatet.

Da man ud over gen-profilen ikke har andre metoder til at udpege, hvem der har gavn af nimorazol, er det ikke muligt at beregne sensitivitet og specificitet ved metoden.

Den væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man er responder til nimorazol, men fejlklassificeres som non-responder ("less hypoxic") og yderligere randomiseres til ikke at få nimorazol. Dette forhold bør ses i lyset af:

- at den nuværende compliance til fuld nimorazoldosis under strålebehandlingen er ca. 60%, og kun ca. 70% af patienterne får mere end 80% af den fulde dosis (4). Baggrunden for denne ikke optimale compliance skyldes bivirkninger.
- Herudover anvendes nimorazol ikke internationalt, hvorfor man i tilfælde af en potentiel fejlklassifikation fortsat vil få strålebehandling svarende til bedste international standard.

Efter udviklingen af hypoxi-profilen har man internationalt fundet fornyet interesse i nimorazol, og aktuelt er to internationale randomiserede studier iværksat. Det ene (NIMRAD) forsøger at eftervise effekten af nimorazol med strålebehandling alene, og det andet (EORTC 1219) undersøger, hvorvidt nimorazol kan forbedre kemostrålebehandling. Hypoxi-profilen indgår i vurderingen af begge studier.

Hypoxi-profilen forventes at være en vigtigt prediktiv analyse til yderligere individualiseret behandling. Nationalt set vil der være tale om at reducere bivirkningsbelastningen for en større undergruppe af patienterne, og internationalt set er der tale om at forbedre den aktuelle behandling for en stor gruppe patienter.

Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag, og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet og fremgår tydeligt af afdelingens standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.

Generelt vil undersøgelsen herunder information og indhentning af samtykke blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) og IHC Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<http://www.ihc.org/LOB/media/MEDIA482>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Protokollen er anmeldes til Datatilsynet og [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), og er indsendt primært til den Regionale Videnskabetiske komité i Region Midt.

### **8.7. Tidsramme:**

Som beskrevet i det statistiske afsnit forventes et tilstrækkeligt antal patienter inkluderet efter ca. 3 år.

### **8.8. Publikation:**

Studiet vil blive forsøgt publiceret i et peer-reviewed tidsskrift med investigatorerne andre aktivt involverede som forfattere.

Både positive, negative og inkonklusive resultater vil blive publiceret, uanset om studiet fuldføres, eller afbrydes, før det planlagte antal patienter er inkluderet.



## 8.9. REFERENCER:

1. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al.: A 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. *Radiother Oncol* 46: 135-146, 1998
2. Toustrup K, Sorensen BS, Nordsmark M, et al.: Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res* 71: 5923-5931, 2011
3. Toustrup K, Sorensen BS, Lassen P, et al.: Gene expression classifier predicts for hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Radiother Oncol* 102: 122-129, 2012
4. Metwally MA, Frederiksen KD, Overgaard J: Compliance and toxicity of the hypoxic radiosensitizer nimorazole in the treatment of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Acta Oncol* 53: 654-661, 2014
5. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG, et al. Locally advanced Head and Neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the Dahanca 18 phase II study. *Acta Oncol* 54: 1001-1007, 2015.
6. Lassen P: The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol*, 95: 371-380, 2010.
7. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis of 15 randomized trials. *Lancet* 368: 843-854, 2006.
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362: 933-940, 2003
9. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer – a systematic review and meta-analysis. *Radiother* 100: 22-32, 2011.
10. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100: 33-40, 2011
11. Overgaard J: Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 25: 4066-4074, 2007.
12. Sørensen BS, Toustrup K, Horsman MR, et al.: Identifying pH independent hypoxia induced genes in human squamous cell carcinomas in vitro. *Acta Oncol* 49: 895-905, 2010.
13. Nordsmark 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. *Radiother Oncol* 57:39-43, 2000

14. Mortensen LS, Buus S, Nordmark M, et al.: Identifying hypoxia in human tumors: A correlation study between 18F-FMISO PET and the Eppendorf oxygen-sensitive electrode. *Acta Oncol* 49: 934-940, 2010
15. Sørensen BS, Alsner J, Overgaard J, et al.: Hypoxia induced expression of endogenous markers in vitro is highly influenced by pH. *Radiother Oncol* 83: 362-366, 2007
16. Thomson D, Yang H, Baines H, Miles E, Bolton S, West C, Slevin N. NIMRAD - a phase III trial to investigate the use of nimorazole hypoxia modification with intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Clin Oncol* 26: 344-347, 2014.
17. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol*. 9: 674-687, 2012.
18. Sørensen BS, Busk M, Overgaard J, Horsman MR, Alsner J. Simultaneous hypoxia and low extracellular pH suppress overall metabolic rate and protein synthesis in vitro. *Plos One* 10: e0134955, 2015.
19. Sørensen BS, Knudsen A, Wittrup CF, et al. The usability of a 15 gene hypoxia classifier as a universal hypoxia profile in various tissue types. *Radiother Oncol* (in press).
20. Toustrup K, Sørensen BS, Alsner J, Overgaard J. Hypoxia Gene expression Signatures as Prognostic and Predictive Markers in Head and Neck Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 22: 119-27, 2012.
21. Mortensen LS, Johansen N, Kallehauge J, et al. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol* 105: 14-20, 2012
22. Toustrup K, Sørensen BS, Metwaly MH, Tramm T, Mortensen LS, Overgaard J, Alsner J. Validation of a 15-gene hypoxia classifier in head and neck cancer for prospective use in clinical trials. *Acta Oncol* 2016 [Epub ahead of print]
23. Altman DG, Bland JM. Treatment allocation by minimisation. *BMJ* 330:843, 2005.

## 9. APPENDIKS

### 9.1. Protokolresume/lægmandsbeskrivelse

**Titel:** DAHANCA 30: Et klinisk randomiseret non-inferiority studie afdækkende hypoxi-profil vejledt +/- nimorazol ved primær strålebehandling af planocellulære hoved-hals karcinomer

**Forsøgsansvarliges/sponsors navn og forsøgssted:** DAHANCA (Den Danske Hoved-Halscancer Gruppe) v/Professor Jens Overgaard og læge Kasper Toustrup, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn. 5, 8000 Århus C

**Formål:** At eftervise, hvorvidt en udviklet hypoxi (dvs. lavt iltniveau) gen-profil kan udpege patienter med hoved halskræft, som ikke har gavn af medicinen nimorazol under deres strålebehandling.

Dette med henblik på at en større gruppe patienter kan undgå bivirkningerne til præparatet. Nimorazol gives i dag til næsten alle hoved-halskræft patienter under deres strålebehandling, da man hidtil ikke har haft metoder til at skelne imellem de patienter, hvor præparatet forbedrer behandlingen og de patienter, hvor det ikke har betydning. Bivirkningerne til præparatet er væsentligst kvalme og madlede, som er et problem hos disse patienter, hvor selve strålebehandlingen af halsen i forvejen kompromitterer ernæringssituationen.

**Forsøgets metode, herunder oplysning om evt forskningsbiobank:** Nimorazol øger strålernes ødelæggende effekt i iltfattige svulster, der ellers er mere modstandsdygtige over for strålebehandling. Hypoxi gen-profilen har i et tidligere studie vist at kunne skelne statistisk signifikant imellem iltfattige svulster, hvor patienten under strålebehandlingen havde gavn af nimorazol, og iltrige svulster hvor der ikke var betydning af stoffet. Hidtil har næsten alle patienter med hoved halskræft i Danmark fået stoffet under strålebehandlingen, da der ikke har været metoder til at skelne imellem de iltrige og iltfattige svulster. Det er studies formål at eftervise, at behandlingen med nimorazol fremadrettet kan udvælges/skræddersyes på baggrund af gen-profilen. Profilen klassificerer svulsterne som henholdsvis "iltrige" og "iltfattige" ved måling af 15 ilt-følsomme geners aktivitet. Måling og klassificering sker på baggrund af 3 tynde vævsnit fra den vævsprøve, der allerede forligger og som har dannet baggrund for diagnosen, og som patienterne har skrevet under på at den kan anvendes til forskningsmæssig brug .

Evt. restvæv vil blive opbevaret i DAHANCA´s forskningsbiobank (J.nr. 2014-41-3510).

Hvis gen-profilen klassificerer patientens svulst som iltfattig, tilbydes patienten som vanligt nimorazol. Hvis profilen klassificerer svulsten som iltrig, formodes det, at patienten ikke har gavn af nimorazol. Derfor foretages randomisering (lodtrækning) af patienterne i denne gruppe til enten at få strålebehandling suppleret med nimorazol eller alene (dvs. uden nimorazol). Det ønskes dermed bekræftet, at det ikke går dårligere for patienterne med iltrige svulster, hvis nimorazol undlades.

Patienterne vil blive fulgt med vanlige kontroller, og der vil årligt blive lavet analyser, således at forsøget kan stoppes, hvis det går dårligere for de patienter, der ved lodtrækning ikke får nimorazol.

#### **Forsøgspersoner, herunder inklusions- og eksklusionskriterier:**

*Inklusionskriterier:* Alle patienter med hoved-halskræft, hvor der i henhold til nationale retningslinjer skal behandles med nimorazol under strålebehandlingen.

- a) Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
- b) Informeret samtykke i henhold til lovgivning.
- c) Strålebehandling planlagt til at starte inden 3 uger efter inklusion.

- d) Hypoxisk status (ildrig/ilftfattig) skal foreligge senest ved start af strålebehandling.
- e) Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende opfølgning.
- f) Patienten må ikke være inkluderet i konfliktende protokoller.
- g) Patienten skal være minimum 18 år gammel
- h) Kvinder må ikke være gravide eller amme (fertile kvinder skal bruge p-piller eller spiral).

**Bivirkninger, risici og ulemper:** Standard strålebehandling af inklusionsrelevante patienter i Danmark inkluderer i dag behandling med nimorazol. Derfor forventes der ikke øgede bivirkninger ved deltagelse i studiet. Tværtimod får gruppen der lodtrækkes til ÷ nimorazol ikke nimorazols bivirkninger, som væsentligst er kvalme, madlede og deraf afledt væggtab.

-Den væsentligste "risiko" ved at deltage i studiet er, hvis man biologisk ville have haft gavn af nimorazol, men at svulsten fejklassificeres som en, der ikke forventes at have gavn af nimorazol og herudover lodtrækkes til den gruppe, der ikke får nimorazol. Der foreligger ikke andre tests for effekt af nimorazol, som kan hindre/reducere denne hypotetiske risiko.

-Den udviklede hypoxi gen-profil har ved relevante statistiske tests vist at kunne udpege de patienter, der har behov for nimorazol sammen med strålebehandlingen. Profilen er fundet at klassificere ensartet, hvis den bestemmes på flere biopsier fra samme svulst, og risikoen for fejklassifikation vurderes derfor minimeret mest muligt.

**Økonomiske forhold:** Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA og udgifter til skæring af vævs-snit, forsendelse og hypoxi-klassificering på baggrund af gen-profilen afholdes af forskningsbevillinger til DAHANCA. DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske del af studiet.

-Hvis 1.893 prøver til analyse på 3 år, med en estimeret pris på 900 kr stk forventes omkostninger på 1.703.700 kr. Dette beløb forventes væsentligt reduceret ved samkøring af prøver fra andre studier eller accept af inklusion på over 2/3 af patienterne. Herudover besparelse på nimorazol til de lokale afdelinger.

-Der forventes udgift til GCP.

-Projektet støttes af Kræftens Bekæmpelse (sagsnr: R107-A7061) med 1.255.500 kr.

Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabetisk komite/relevante sundhedsmyndigheder. Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation.

**Hvervning af deltagere:** Egnede patienter vil blive informeret om studiet i forbindelse med information om afdelingens standardbehandling med kemoterapi og strålebehandling.

**Offentliggørelse af forsøgsresultater:** Studiet planlægges offentliggjort i et internationalt peer reviewed tidsskrift med de involverede læger og andre relevante investigatore som forfattere, uanset udfaldet af studies resultater.

**Videnskabetisk redegørelse:** Tidligere studier tyder på, at kun en undergruppe af patienter med de mest ilftfattige hovedhals svulster har gavn af stoffet nimorazol under deres strålebehandling, men dette til gengæld i betydelig grad. I Danmark suppleres strålebehandling med nimorazol hos de fleste patienter med hovedhals kræft, da det hidtil ikke har været muligt at adskille mellem ilftfattige og iltrige svulster.

Bivirkningsmæssigt forårsager nimorazol kvalme og madlede, der hyppigt optræder i en grad så kun ca. 60% af patienterne gennemfører fuld nimorazol-dosis under strålebehandlingen. Netop kvalme er en alvorlig bivirkning hos disse patienter, som i forvejen er ernæringstruede på grund af svulster-nes lokalisation i halsen og strålebehandlingens øvrige bivirkninger (mere end halvdelen får anlagt ernæringssonde i forbindelse med strålebehandlingen).

Med udviklingen af en 15 gen hypoxi profil, hvor iltfølsomme geners aktivitet måles har man nu et velbegrunder bud på svulstens iltmæssige status inden strålebehandling. Denne status er, i et tidligere klinisk dataset, påvist at kunne udpege både de svulster, hvor patienten havde gavn af supplerende nimorazol under strålebehandlingen, og også de svulster, hvor patienten ikke havde gavn af nimorazol. Profilen forventes derfor at kunne danne basis for en mere individualiseret/skræddersyet strålebehandling.

Formålet med studiet er at vise, at en undergruppe af patienter med hovedhals iltrige svulster, som kan identificeres med hypoxi gen-profilen, ikke har gavn af nimorazol. Denne patientgruppe kan derfor potentielt risikofrit undgå bivirkningerne til præparatet.

Da man ud over gen-profilen ikke har metoder til at udpege, hvem der er følsomme/ikke-følsomme for nimorazol, er det ikke muligt at beregne sensitivitet og specificitet ved metoden.

Væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man er følsom for nimorazol, men fejlklassificeres som ikke følsom og yderligere lodtrækkes til ÷ nimorazol under strålebehandlingen.

Dette forhold bør ses i lyset af:

- at data tyder på at kun ca. 60% (4) af patienterne gennemfører fuld nimorazoldosis under strålebehandlingen. Baggrunden for dette ikke optimale niveau skyldes væsentligst bivirkninger.
- Herudover anvendes nimorazol ikke rutinemæssigt internationalt (udover Norge). Af samme årsag vil patienter, der randomiseres til ikke at skulle have nimorazol i forbindelse med DAHANCA 30 studiet, trods risikoen for fejlklassifikation få tilbudt en strålebehandling af internationalt set højeste standard.

Hypoxi gen-profilen, vil potentielt være en vigtigt ”udpegende” analyse til yderligere skræddersyet behandling. I Danmark forventes det at man kan reducere bivirkningsbelastningen hos en gruppe der udgør mere end halvdelen af de patienter der i dag får behandlingen.

Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet og fremgår tydeligt af afdelingens standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.

Undersøgelsen, herunder information og indhentning af samtykke, vil blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) og IHC Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<http://www.ihc.org/LOB/media/MEDIA482>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Denne undersøgelse anmeldes til [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) og Datatilsynet. Protokollen indsendes primært til den Regionale Videnskabetiske komité i Region Midt.

## **9.2. PATIENTINFORMATION**

### **TIL PATIENT**

#### **Information til patienter om deltagelse i et forskningsprojekt (Indeholder samtykkeerklæring/fuldmagt)**

### **DAHANCA 30**

**Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profilvejledt  
nimorazolbehandling i forbindelse med primær strålebehand-  
ling af planocellulære hoved-halskarcinomer**

**eller med andre ord**

**”Biopsivejledt tabletbehandling som supplement til strålebehandling/kemo-strå-  
lebehandling af kræft i hoved-halsregionen”**

**Onkologisk afdeling XX**

## Indledning

Ved de undersøgelser du har fået foretaget, har vi konstateret en kræftsvulst i hoved/halsregionen, som skal behandles med stråler. Vi vil spørge dig, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af din kræftsygdom. Udover strålebehandling suppleres i nogle tilfælde med kemoterapi og oftest med tabletten nimorazol, som gør nogle kræftceller mere følsomme for strålebehandling.

I det følgende er beskrevet, hvad forsøget går ud på, og hvad det indebærer for dig.

Først når du er blevet informeret af en læge og har læst og forstået denne information, samt folderen ”Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt”, kan du afgøre, om du vil deltage i forsøget.

Du er velkommen til at tage et familiemedlem eller en ven med til den planlagte samtale i afdelingen. Her vil det være muligt at stille spørgsmål til behandlingen og forsøget. Du har ret til betænkningstid, inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget.

Undersøgelsen finder sted på alle danske afdelinger, der behandler kræft i hoved-hals regionen med strålebehandling. Undersøgelsen ledes af den danske hoved-halskræft gruppe (DAHANCA).

## Baggrund og formål med forsøget

Tidligere videnskabelige undersøgelser tyder på, at kun en undergruppe (ca. 1/3) af de mest iltfattige kræftsvulster har gavn af, at man supplerer strålebehandlingen med stoffet nimorazol, der gives som tablet inden hver strålebehandling. Hidtil har vi dog ikke haft metoder til at skelne de iltfattige svulster fra de iltrige svulster, og derfor har behandlingen med nimorazol været tilbudt alle patienter under strålebehandling. Behandling med nimorazol er forbundet med bivirkninger bl.a. i form af kvalme og madlede, som hos nogle medfører ophør af tabletbehandlingen inden strålebehandlingen er afsluttet. En undersøgelse har vist, at kun ca. 60% af patienterne gennemfører fuld nimorazol behandling under deres stråleforløb, hvilket skyldes bivirkninger.

Vi har i Danmark udviklet en metode til at adskille iltfattige fra iltrige svulster. Dette ved hjælp af en gen-profil, hvor der måles på udtrykket af en række ilt-følsomme gener i den biopsi, som er baggrund for kræftdiagnosen. Gen-profilen har i et videnskabeligt studie vist at kunne skelne imellem svulster, hvor patienten havde gavn af nimorazol som supplement til strålebehandlingen og svulster, hvor stoffet ikke havde betydning. Perspektivet med denne gen-profil er altså at vi kan målrette nimorazol kun til de ca. 1/3 af patienterne som har gavn af behandlingen og dermed spare de øvrige ca. 2/3 af patienterne, som ikke har gavn af behandlingen, for dens potentielle bivirkninger.

I denne undersøgelse har vi fokus på de patienter, som vi mener ikke har gavn af stoffet. Derfor vil vi vurdere din biopsi med gen-profilen. Hvis gen-profilen tyder på en iltrig svulst, hvor vi vurderer at der ikke er gavn af nimorazol, vil du ved lodtrækning blive udvalgt til enten at skulle have nimorazol under strålebehandlingen eller stoffet vil blive undladt (og dets potentielle bivirkninger dermed undgået). Hvis gen-profilen tyder på at svulsten er iltfattig, skal du helt sikkert have nimorazol som supplement til strålebehandlingen. Du vil først kunne få information om hvad gen-profilen viste, når din strålebehandling er ovre.

Undersøgelsen skal vise om vi på baggrund af gen-profilen kan målrette supplementet med nimorazol under strålebehandling så gruppen af patienter med iltrige svulster fremover risikofrit kan undvære stoffet og dermed også undgå dets bivirkninger.

## **Nytte, fordele og ulemper ved at deltage i forsøget**

Formålet med forsøget er at eftervise, at vi kan målrette den supplerende behandling med nimorazol til kun de patienter, som har gavn af behandlingen.

Da stoffet hidtil har været en del af standardbehandlingen, forventes du ikke at få øgede bivirkninger sammenholdt med den nuværende standardbehandling.

-Fordele ved at indgå i forsøget kan være at undgå bivirkningerne til nimorazol, hvis du vurderes at have en iltrig svulst og ved lodtrækning ikke skal have nimorazol.

-En potentiel ulempe kunne være, hvis du, trods vores vurdering med baggrund i gen-profilen, alligevel ville have haft gavn af nimorazol. I så fald er det vigtigt at vide, at den øvrige standard stråle-/kemostrålebehandling af danske patienter (dvs kemostrålebehandling uden nimorazol) i sig selv er fuldt på niveau med standarden i Europa. Du vil altså stadig få strålebehandling af internationalt set højeste standard. Stoffet nimorazol anvendes nemlig ikke i det øvrige Europa udover Norge, da man i andre lande ikke har haft tilstrækkelig tiltro til dets betydning under strålebehandlingen.

## **Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget**

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få tilbudt afdelingens standardbehandling, som inkludere supplerende nimorazol under strålebehandlingen.

## **Behandlingen**

Selve behandlingen er beskrevet i det øvrige standard patientmateriale, som du har fået udleveret. Eneste forskel kan være, at du ikke skal have nimorazol før hver strålebehandling, hvis du vælger at deltage i forsøget, vurderes at have en iltrig svulst og lodtrækkes til ikke at skulle have supplerende nimorazol.

Efter behandlingen vil du blive fulgt med opfølgingsbesøg efter vanlige retningslinjer, som det også fremgår af den øvrige patientinformation.

## **Afbrydelse af forsøget**

I tilfælde af alvorlig sikkerhedsrisiko eller krav fra myndighederne kan forsøget stoppes før forventet afslutning. Du vil straks blive informeret om dette, og vi vil drøfte mulighederne for den fremtidige behandling med dig.

## **Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre**

Det er vores håb, at resultatet af forsøget kan medvirke til at forbedre behandlingen af den sygdom, som du lider af. Dette har vi først svar på, når resultaterne er gjort op. Du får således ikke selv med sikkerhed gavn af undersøgelsen, men bidrager til, at vi opnår viden, der vil komme fremtidige patienter med samme sygdom til gode.

## **Registrering og brug af oplysninger i undersøgelsen**

Alle oplysninger bliver registreret og anvendt i en videnskabelig opgørelse. Den protokolansvarlige investigator, sundhedspersoner udpeget af denne, monitor, GCP-enheden samt Lægemiddelstyrelsen vil kunne få videregivet oplysninger fra din journal vedrørende dit helbred, din strålebehandling og dit behandlings/bivirkningsforløb. Dette med henblik på analyse, kontrol og inspektion. Ved en evt. kontrol af repræsentanter fra udenlandske myndigheder, skal samme oplysninger være tilgængelige. Dine personlige data vil blive behandlet strengt fortroligt, og ingen oplysninger som kan henføres til dig personligt vil blive udleveret til personer udenfor den videnskabelige undersøgelsesgruppe. Alle personer i forsøgsgruppen har tavshedspligt. Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage, vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen,



at data, indsamlet inden du trækker dit samtykke tilbage, stadig indgår i forsøgets datamateriale. Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

## **Økonomi**

Forsøget udføres af den danske hoved-hals kræft gruppe (DAHANCA).

De ekstra udgifter til fremsendelse af biopsi-materiale og gen-profilering afholdes af afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitets Sygehus samt en bevilling fra ”Knæk Cancer”-kampagnen 2014. DAHANCA sekretariatet står for lodtrækningsproceduren samt opsamling af information i database. Ingen af de involverede læger har nogen direkte økonomisk gevinst af undersøgelsen, der udelukkende er videnskabelig med henblik på at forbedre behandlingsmulighederne.

Du får som forsøgsperson intet vederlag.

## **Erstatning og klagegang**

Som ved al hospitalsbehandling er du under den videnskabelige undersøgelse dækket af Patienterstatningen, og du har mulighed for at søge erstatning, hvis der opstår skader i forbindelse med den videnskabelige undersøgelse. Skulle der opstå en skade, beder vi dig hurtigst muligt henvende dig til den behandlende læge. Hvis du ønsker at klage over behandlingen, kan dette ske ved henvendelse til Patientombuddet. Du kan få yderligere information og de nødvendige blanketter hos personalet i Onkologisk afdeling.

## **Det er frivilligt at deltage i forsøget**

Meningen med denne skriftlige information er, at du skal overveje deltagelse i forsøget og drøfte det med dine nærmeste. Det er vores ønske, at du har overvejet, om du vil deltage, når du møder til samtale om strålebehandlingen i ambulatoriet. I denne forbindelse kan du også få svar på eventuelt uddybende spørgsmål.

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Vælger du at deltage, kan du til enhver tid og uden begrundelse trække dig ud af forsøget. Uanset om du siger ja, nej eller senere fortryder, vil vi give dig den bedst mulige behandling af din sygdom.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under på samtykke og fuldmagt.

Efter forsøgets afslutning kan du kontakte din læge, hvis du ønsker at få informationer om resultaterne.

Med venlig hilsen

Onkologisk afdeling

**Kontaktperson:** \_\_\_\_\_

Lokal protokolansvarlig investigator

## Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

---

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide at:

- Din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen
- Du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- Du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- Du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- Oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- Opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- Der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- Der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Hvis der under forsøget skulle opstå en skade kan du henvende dig til Patienterstatningen, se nærmere på [www.patienterstatningen.dk](http://www.patienterstatningen.dk).

*Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabetiske komitésystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et konkret projekt skal rettes til projektets forsøgsansvarlige. Generelle spørgsmål til forsøgspersoners rettigheder kan rettes til den komité, som har godkendt projektet.*

De Videnskabetiske Komiteer for Region  
Hovedstaden (6 komiteer)  
Tlf. 38 66 63 95  
E-mail: [vek@regionh.dk](mailto:vek@regionh.dk)  
Hjemmeside: [www.regionh.dk/vek](http://www.regionh.dk/vek)

Den Videnskabetiske Komité for Region  
Sjælland  
Tlf. 24 52 59 52 / 57 87 52 44  
E-mail: [RH-komite@regionsjaelland.dk](mailto:RH-komite@regionsjaelland.dk)  
Hjemmeside: [www.regionsjaelland.dk/videnskabetisk-komite](http://www.regionsjaelland.dk/videnskabetisk-komite)

De Videnskabetiske Komiteer for Region  
Syddanmark (2 komiteer)  
Tlf. 20 59 89 30 / 29 20 22 51 /  
29 20 22 52 / 29 20 12 03  
E-mail: [komite@rsyd.dk](mailto:komite@rsyd.dk)  
Hjemmeside: [www.regionsyddanmark.dk/komite](http://www.regionsyddanmark.dk/komite)

De Videnskabetiske Komiteer for Region  
Midtjylland (2 komiteer)  
Tlf. 78 41 01 81 / 78 41 01 82 /  
78 41 01 83  
E-mail: [komite@rm.dk](mailto:komite@rm.dk)  
Hjemmeside: [www.komite.rm.dk](http://www.komite.rm.dk)

Den Videnskabetiske Komité for Region  
Nordjylland  
Tlf. 97 64 84 40  
E-mail: [vek@rn.dk](mailto:vek@rn.dk)  
Hjemmeside: [www.vek.rm.dk](http://www.vek.rm.dk)

Den Nationale Videnskabetiske Komité  
Tlf.: +45 72 26 93 70  
E-mail: [dketik@dketik.dk](mailto:dketik@dketik.dk)  
Hjemmeside: [www.dnvk.dk](http://www.dnvk.dk)

### 9.3. Samtykkeerklæring DAHANCA 30

CPR nr: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ (evt label)

**Projekttitle:** DAHANCA 30: Et klinisk randomiseret non-inferiority studie afdækkende hypoxi-profil vejledt +/- nimorazol ved primær strålebehandlede planocellulære hoved-hals karcinomer

#### Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved det er frivilligt at deltage, og at jeg kan trække mit samtykke tilbage uden at miste min nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg accepterer at personoplysninger kan videregives til Lægemiddelstyrelsens eller evt. repræsentanter fra udenlandske myndigheder som skal kontrollere forsøget.

Patientnavn:	_____
	Blok bogstaver
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

#### Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:	_____
	Blok bogstaver
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

9.4. Inklusionsformular DAHANCA 30:

**DAHANCA-30 Inklusion Form**

Randomisering og registrering (erstatte ~~ikke~~ On Study Form)

Patnummer  (genereres af databasen når patientens On Study er indtastet)

**Checkliste for in- og eksklusionskriterier (skal afkrydses)**

Histologisk påvist plancellulært karcinom (SCC) i cavum oris, larynx, oropharynx eller hypopharynx  
 Er der i henhold til DAHANCA retningslinjer indikation for primær kurativ strålebehandling med Nimorazol  
 Alder over 18 år  
 Strålebehandling planlagt til at starte indenfor 3 uger fra randomisering  
 Deltager patienten i et konfliktende studie (hvis Ja, angiv): .....  
 Samtidig eller tidl. maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfaldet af nuv. sygdom  
 Tilstedeværende psykologiske, familære, sociologiske eller geografiske forhold, som kunne hindre opfølgning  
 Er i stand til at gennemføre behandling, planlagte follow-up besøg og undersøgelser  
 Informeret samtykke til deltagelse i DAHANCA 30 (underskrevet patientinformation)  
 For fertile kvinder:  
 Graviditet eller amning  
 Anvender sikker antikonception (p-piller, spiral eller lign)

<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja

Er der fremsendt vævssnit til hypoxi-klassificering ved gen-profil (hvis JA, dato): .....  
 Hvis Nej, og patienten opfylder inklusionskriterierne skal væv fremsendes snarest muligt

**Stratifikationsparametre (skal udfyldes før randomisering eller registrering):**

Institution 1:Finsen; 2:Herlev; 3:Odense; 4:Århus; 5:Ålborg; 6: Næstved  
 7:Oslo; 8:Bergen; 9:Trondheim; 10: Tromsø

Køn mand  1  
 kvinde  2

T-klassifikation (UICC TNM 2007) T1-T2  1  
 T3-T4  2

N-klassifikation (UICC TNM 2007) N0  1  
 N+  2

Planlagt strålebehandling:  
 Accelereret strålebehandling  1  
 Accelereret strålebeh. med ugl. cisplatin  2  
 Anden strålebehandling (angiv)  3

Sygdomslokalisering Larynx  1  
 Oropharynx  2  
 Hypopharynx  3  
 Cavum Oris  4  
 Anden lokalisering (angiv)  5

p16 positiv (kun oropharynx)  Ja 1  
 p16 negativ (kun oropharynx)  Nej 2  
 Ikke oropharynx  3

Tobak: aldrig ryger  1  
 tidligere ryger  2  
 ryger fortsat  3

Dato (dd-mm-yy)   
 d d m m y y

Godkendt af: Underskrift \_\_\_\_\_

Retur fax no: ..... (blokbogstaver) \_\_\_\_\_  
 ..... Faxes til DAHANCA sekretariatet +45 80197109

**Randomisering (udfyldes af DAHANCA sekretariatet og faxes retur)**

Der foreligger klassificering af hypoxi-gen profil:  Ja  Nej, derfor standardbehandling med nimorazol

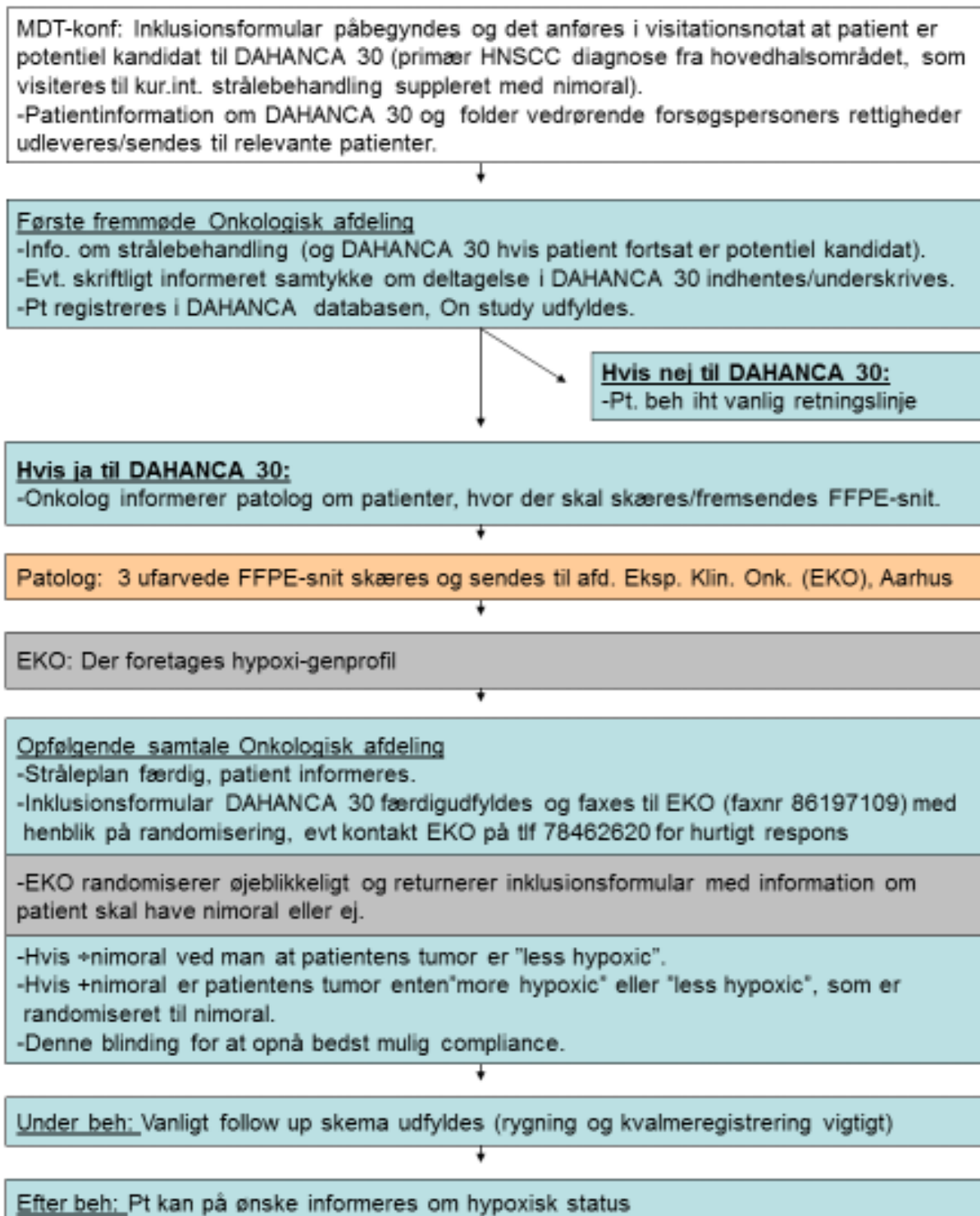
Randomiseringsdato

Behandlings gruppe: Ingen Nimorazol  1  
 Nimorazol  2

Randomiseringsnr: Samme som Patnummer

## 9.5. DAHANCA 30: Flowchart

## DAHANCA 30: Flowchart

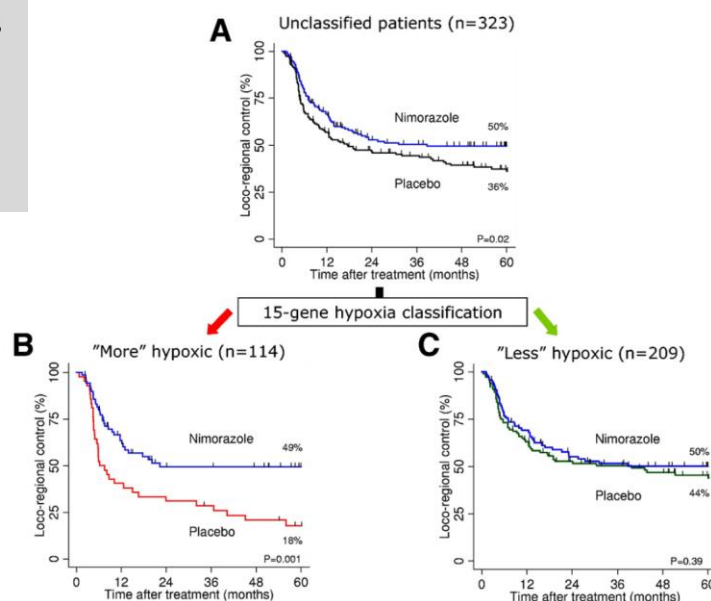


EKO: Nørrebrogade 44, Bygn.5, 3 sal, 8000 Århus C, Tlf: 78462620

### 9.6. Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30.

- Det forudsættes at lægen har læst DAHANCA 30-protokol og inklusionskriterierne er overholdt samt at patienten har modtaget og læst ”Patientinformation om DAHANCA 30”.
- Inklusionskriterier:
  - Overordnet set alle planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til DAHANCA’s retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimorazol under den primære strålebehandling. Herudover:
    - a) Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
    - b) Informeret samtykke.
    - c) Strålebehandling planlagt at starte inden 3 uger fra inklusion.
    - d) Hypoxisk status ved gen-profil forventes at foreligge ved opstart af strålebehandling.
    - e) Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende follow-up.
    - f) Patienten må ikke være indrullet i konfliktende studie eller være yngre end 18 år.
    - g) Kvinder må ikke være gravide eller amme (fertile kvinder skal bruge p-piller eller spiral).
- Pt. informeres om, at vi vil tilbyde dem at være med i en undersøgelse (DAHANCA 30), hvor supplerende tabletbehandling med nimorazol under strålebehandlingen guides af en gen-udtryks undersøgelse på deres kræftbiopsi (en Hypoxi gen-profil).
  - Nimorazol øger effekten af strålebehandlingen, ved kræftknuder med lavt ilt-indhold.
  - Vi har hidtil ikke kunnet måle/identificere de knuder, som er kendetegnet ved lavt ilt-indhold, hvorfor præparatet i dag gives til alle, velvidende, at nogle ikke har gavn af det, og derfor kun risikerer de kendte bivirkninger som væsentligst er kvalme og madlede.
  - I Danmark har vi udviklet en gen-profil, hvor knudens ilt-status klassificeres i henhold til om kræftcellerne udtrykker tegn på at vokse under iltfattige eller iltrige forhold.
  - I en undersøgelse af genprofilen, hvor patienterne var udtrukket til nimorazol eller ej, har gen-profilen vist at kunne skelne imellem de patienter, som havde gavn af at få nimorazol, og de, som ikke havde gavn af denne ekstra-behandling (se figur 2).

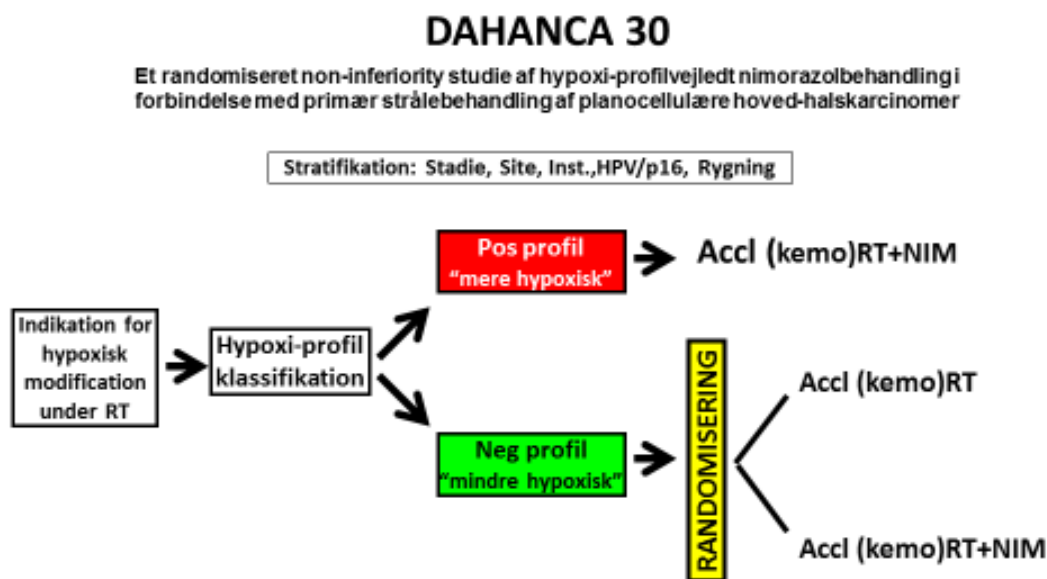
Hvis denne figur anvendes som forklaring, bør der informeres om forbedret resultatet ved moderne stråle/kemostråleterapi!



**Figure 2** (A) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazol if tumors have not been classified as "more" or "less" hypoxic. (B) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazol if tumors have been classified as "more" hypoxic with the 15-gene hypoxia classifier. (C) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazol if tumors have been classified as "less" hypoxic with the 15-gene hypoxia classifier.

I DAHANCA 30 bliver patienternes behandling med nimorazol vejledt af denne gen-profil. Dvs.: Vi har fokus på de patienter, som vi mener ikke har gavn af stoffet. Vævsprøven fra kræftknuden vil derfor blive vurderet med gen-profilen.

- Hvis gen-profilen tyder på en iltrig svulst, hvor vi vurderer at der ikke er gavn af nimorazol, vil patienten ved lodtrækning blive udvalgt til enten at skulle have nimorazol under strålebehandlingen eller stoffet vil blive undladt (og dets potentielle bivirkninger dermed undgået).
- Hvis gen-profilen tyder på at svulsten er iltfattig, skal patienten helt sikkert have nimorazol som supplement til strålebehandlingen.
- Patienten vil først kunne få information om hvad gen-profilen viste, når strålebehandlingen er ovre for at opretholde bedst mulig compliance.



**Formål:** At vise om vi på baggrund af gen-profilen kan målrette supplementet med nimorazol under strålebehandling så patienter med iltrige svulster fremover risikofrit kan undvære stoffet og dermed også undgå dets bivirkninger.

**Fordele:** Ved at indgå i forsøget er det muligt at undgå bivirkningerne til nimorazol, hvis patienten vurderes at have en iltrig svulst og ved lodtrækning trækkes ud til ikke at skulle have nimorazol.

**Ulemper:** En potentiel ulempe kan være, hvis patienten, trods vores vurdering med baggrund i gen-profilen, alligevel ville have haft gavn af nimorazol. I så fald er det vigtigt at oplyse, at den øvrige standard stråle-/kemostråle behandling af danske patienter (dvs. kemostrålebehandling uden nimorazol) i sig selv er fuldt på niveau med den højeste standard i Europa. Patienten vil altså stadig få strålebehandling af internationalt set højeste standard. Stoffet nimorazol anvendes nemlig ikke i det øvrige Europa ud over Norge, da man i andre lande ikke har haft tilstrækkelig tiltro til dets betydning under strålebehandlingen.

Hvis patient vælger at sige nej før eller under strålebehandlingen, vil de få vanlig standardbehandling, som inkluderer nimorazol under strålebehandlingen.

**Husk:** Hvis patient afgiver mundtligt og skriftligt informeret samtykke: Kontakt patolog mhp fremsendelse af væv til hypoxi klassifikation på EKO så profilen foreligger inden opf. samtale.

## **9.7. PROM (Patient Reported Outcome Measure)**

Under udarbejdelse...



### 9.8. DAHANCA 30: Vejledning til patolog

Materiale: FFPE vævsprøve med planocellulært karcinom fra hoved-hals området.  
Eppendorf rør (steril Skruelåg, mikrorør, Sarstedt, 72.692.005).

- Procedure:
1. Patolog verificerer invasivt planocellulært karcinom i vævsprøve fra hoved-hals.
  2. Hvis kun én vævsprøve med karcinom vælges denne.
  3. Hvis flere vævsprøver med karcinom fra samme patient vælges den mest optimale til videre analyse ud fra følgende kriterier:
    - Højt relativt indhold af invasivt karcinom.
    - Minimal nekrose.
    - Størst mulige biopsi.
  4. Hvis muligt anføres relative tumorindhold i procent på ”DAHANCA 30: Rekvisitions-seddel”.
  5. Fra vævsprøven skæres 3 snit (ca. 7µm), der skal fremsendes i hvert sit separate Eppendorfrør.
  6. Umiddelbart før skæring tørres arbejdsområde og instrumenter af med RNaseZAP (Ambion), sterilt vand og ethanol.
  7. Hvis muligt opbevares snittene ved 0-4°C indtil fremsendelse.
  8. ” DAHANCA 30: Rekvisitions-seddel” udfyldes og sendes sammen med Eppendorf rør med følgende tekst:

DAHANCA 30  
Att: Mogens Johansen  
Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi  
Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Bygn.5,2sal,  
8000 Århus C.  
Tel: 78462603/78462604

9. Samtidig med at vævets sendes, skal det adviseres på mail til: [auh.dahanca@rm.dk](mailto:auh.dahanca@rm.dk).

**DAHANCA 30:****Rekvisition af vævssnit til udførelse af Hypoxi-genprofil inden opstart strålebehandling**

Patientnavn: \_\_\_\_\_ CPR nr: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Denne patient har givet skriftligt samtykke til inklusion i DAHANCA 30 og jeg vil bede jer hurtigst muligt fremsende vævssnit fra tumorbiopsien (se "DAHANCA 30: Vejledning til patolog").

Venlig hilsen: \_\_\_\_\_ (læge) Faxes til Pat.afd: \_\_

Mail sendt til afd. Eksperimentel Klinisk Onkologi (EKO) vedr. denne rekvisition ([auh.dahanca@rm.dk](mailto:auh.dahanca@rm.dk)). Ja Nej **Returinformationer: Udfyldes af patologisk afdeling og vedlægges de fremsendte vævssnit**

Vævssnit fra tumorbiopsien skæres og sendes iht "DAHANCA 30: Vejledning til patolog". **Dette snarest muligt**, da de videre analyser skal foreligge inden opstart strålebehandling.

Rekv.nr: \_\_\_\_\_

Evt. relativ andel tumorceller i vævssnittet: \_\_\_\_\_ %

Der er sendt mail til adressen: [auh.dahanca@rm.dk](mailto:auh.dahanca@rm.dk) med patient navn, cpr nr. samt information om at snit er sendt og på vej.

Ved spørgsmål kontakt: Brita Singers Sørensen (afd. EKO): Tlf: 23350508 Mail: BSIN@oncology.au.dk

**Sendes til:**

DAHANCA 30

Att: Mogens Johansen

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Aarhus Sygehus, Nørrebrogade 44, Bygn.5, 2. sal,

8000 Århus C.

Dato: \_\_\_\_\_ Navn: \_\_\_\_\_

Blokbogstaver

Underskrift

## 9.9 Samtykkeerklæring til fremsendelse af vævsblok

### Tilladelse til indhentning og flytning af vævsmateriale

CPR nr: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ (evt label)

I forbindelse med din strålebehandling på Kræftafdelingen, vil du blive tilbudt at deltage i et forskningsprojekt (DAHANCA 30), som kræver at vi laver supplerende undersøgelse på den vævsprøve, der har dannet grundlag for din diagnose.

Denne undersøgelse skal foreligge allerede inden start af strålebehandlingen, hvorfor vi allerede nu anmoder om tilladelse til at anvende materiale fra den diagnostiske vævsprøve og fremsende det til foreløbig opbevaring på det laboratorium, hvor undersøgelsen foretages.

Vi vil senere informere dig mundtligt og skriftligt om projektet og du vil blive bedt om enten at afvise eller acceptere deltagelse.

Hvis du afviser deltagelse vil det ikke påvirke din videre behandling, og vævsmaterialet vil ikke undergå yderligere undersøgelser.

Forskningsprojektet DAHANCA 30 er godkendt af den Videnskabetiske Komite og anmeldt til Datatilsynet.

---

Materiale fra min diagnostiske vævsprøve må foreløbigt flyttes og opbevares indtil jeg er informeret om og har taget stilling til om det må undergå yderligere analyser.

Ja       Nej

Dato: \_\_\_\_\_ Navn: \_\_\_\_\_

Blok bogstaver

Underskrift

## 9.10 DAHANCA 30: SKEMA SAE/SUSAR TIL DANSKE PATIENTER

### Hændelser og rapportering af bivirkninger, opsummeret (se 8.2 for fuld information):

#### Hvad skal rapporteres til sponsor og hvornår:

Alle alvorlige hændelser/bivirkninger (SAE), som skønnes relaterede til behandlingen med nimorazol, skal rapporteres inden 24 timer via fax til DAHANCA sekretariatet (Fax +45 86197109), (udfyld skema appendiks 9.10 (også tilgængeligt på DAHANCA's hjemmeside)).

Eksempelvis indlæggelser grundet:

- kvalme/opkast
- hududslæt (udenfor strålefelt)
- meget alvorlige hændelser

Uventede alvorlige hændelser/bivirkninger (SUSAR), som skønnes relaterede til behandlingen med nimorazol skal rapporteres inden 24 timer til DAHANCA sekretariatet via fax (+4586197109), til protokol manager Kasper Toustrup tlf: 28775990 (udfyld skema appendiks 9.10 (også tilgængeligt på DAHANCA's hjemmeside)) og desuden rapporteres til: **Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1 · 2300 Kbh. S · Tlf. 44889595 · Fax 44889599**, via linket

<https://blanket.laegemiddelstyrelsen.dk/Forms/ESUSARForm/ReportDetails/?languageid=4>

Ovenstående SAE/SUSAR rapportering gælder patienter i DAHANCA 30 uanset om de er randomiserede til nimorazol eller ej.

#### Undtaget fra rapportering:

Indlæggelser som er kendte som almindelige årsager til indlæggelse under et strålebehandlingsforløb for hoved- halskræft.

Eksempelvis indlæggelser grundet:

- forlænget hydrering i forbindelse med cisplatin
- praktiske/socialt årsager
- ernæringsproblemer/ anlæggelse af gastrostomisonde
- tracheostomi
- febril leukopeni
- formodede cisplatin-relaterede bivirkninger

Sådanne bivirkninger kan registreres på skemaerne kontrol under behandling eller follow-up, men medfører ikke registrering som SAE eller straksrapportering.

Alle andre SAEer (end de to ovenstående kategorier) registreres på **Log over SAE undtaget straks rapportering** (appendiks 9.11).

Loggen udfyldes på det enkelte center og sendes en gang årligt ind til Sponsor/sekretariatet/Kasper, så sponsor kan bruge den til den årlige sikkerhedsrapportering til Myndighederne (LMST og VEK).

**DAHANCA 30: SAE/ SUSAR til rapportering**

Label/cpr.nr

**Del 1: SAE/SUSAR rapport fra investigator til sponsor****Del 2: Sponsors SAE vurdering** (forventet/uventet)

EudraCT number: 2015-004133-27

Protocol title: DAHANCA 30: Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profilvejledt nimorazolbehandling I forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-halskarcinomer

**Del 1 (udfyldes af lokal investigator)****Dato:** \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ **Dato for rapportering:** \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
DD MM YYYY DD MM YYYY**Patient data:**

Patient	Cpr nr.	Køn	Højde:
Patnummer (se inkl. Form)	__ - __ - ____ DD MM YYYY	M <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	Vægt:

**Hændelse:**Dato for hændelse: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
DD MM YYYYHændelse fortsat Hændelse afsluttet  Dato: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
DD MM YYYY

SAE/SUSAR: (Diagnose/symptomer/beskrivelse)

Alvorlighed		Outcome		Nimorazol	
Patient døde Dato: __-__-____ DD MM YYYY	<input type="checkbox"/>	Afventes	<input type="checkbox"/>	Dosis uændret	<input type="checkbox"/>
Livstruende	<input type="checkbox"/>	Afklaret/løst uden sequelae	<input type="checkbox"/>	Dosis reduceret Dato: __-__-____ DD MM YYYY	<input type="checkbox"/>
Medførte betydelige sequelae	<input type="checkbox"/>	Afklaret/løst med sequelae	<input type="checkbox"/>	Nimorazol seponeret Dato: __-__-____ DD MM YYYY	<input type="checkbox"/>
Medførte hospitalisering/ forlænget hospitalisering	<input type="checkbox"/>	Ukendt	<input type="checkbox"/>		
Andet	<input type="checkbox"/>				

### Sammenhæng med Nimorazol

Ikke sammenhæng:   
Formodet sammenhæng:

### Mistænkt medicin

Navn Medicin:	Daglig dosis(mg)
Batch nr:	
Dato første dosis: __-__-____ DD MM YYYY	Dato sidste dosis: __-__-____ DD MM YYYY

### Anden Medicin relevant for hændelsen

--

### Kontakt information

Investigator (lokal)	Reporter (hvis anden end local investigator)
Navn	Navn
Profession	Profession
Signatur & dato	Signatur & dato

**Udfyld ovenstående og fax til DAHANCA sekretariat +45 86197109:**

**Ved meget alvorlig SAE eller mistanke om SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) kontakt protokolmanager Kasper Toustrup tlf: +4528775990**

Dato og signatur for modtagelse af rapport (sponsor):

Dato \_\_\_\_\_ Signatur (sponsor) \_\_\_\_\_

**Del 2: (Udfyldes af sponsor)****Sammenhæng vurderet ved Sponsor**

Ikke sammenhæng med nimorazol vurderet ved investigator og sponsor (SAE) → Intet yderligere (Skal dog være indeholdt i årlig sikkerheds rapport)	<input type="checkbox"/>
Ikke sammenhæng med nimorazol vurderet ved investigator, men relateret vurderet ved sponsor (SAR) → Se nedenstående	<input type="checkbox"/>
Sammenhæng med nimorazol vurderet ved investigator, men ikke ved sponsor (SAR) → Se nedenstående	<input type="checkbox"/>
Sammenhæng med nimorazol vurderet ved investigator og sponsor (SAR) → Se nedenstående	<input type="checkbox"/>

**Vurdering ved sponsor**

Forventet i henhold til reference document (SAR) → Intet yderligere (Skal dog være indeholdt i årlig sikkerheds rapport)	<input type="checkbox"/>
Uventet i henhold til reference document (SAE/SUSAR) → Hurtig afrapportering	<input type="checkbox"/>

**Samlet vurdering**

SAE (SAE vurderes ikke relateret til nimorazol)	<input type="checkbox"/>
SAR (SAE vurderes relateret, men ikke uventet)	<input type="checkbox"/>
SUSAR (SAE vurderes både relateret til nimorazole og uventet)	<input type="checkbox"/>

**Sponsors kommentar**

Sponsor dato og signatur:

Dato

Signatur

**9.11 DAHANCA 30: LOG OVER SAE UNDTAGET FRA STRAKS RAPPORTERING**

Protokol: DAHANCA 30

Center:

Investigator:

Rapporteringsperiode:

Pt ID	SAE term	Dato for opståen	Dato for evt. afslutning	SAE kriterium*	Relation til nimorazol	Evt. bemærkning

\*SAE kriterier (1. død, 2. er livsstruende, 3. medfører hospitalsindlæggelse eller forlænget aktuelt hospitalsophold, 4. vedvarende eller betydelige sequelae.

**Investigator:** (udfyldes ved rapportering til sponsor)\_\_\_\_\_  
Navn\_\_\_\_\_  
Dato\_\_\_\_\_  
Signatur



## **9.12 DAHANCA retningslinjer for behandling**

Efterfølgende findes følgende dokumenter:

**Retningslinier for behandling med den hyposiske strålesensitizer  
Nimorazol (Nimoral).**

**Retningslinier for anvendelsen af Cisplatin som strålesensitizer ved  
behandling af hoved-hals cancer.**

**Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA 2013.  
Revideret 22. maj 2014**

Alle guidelines findes under ”Til fagfolk” på DAHANCA hjemmeside:

**[www.DAHANCA.dk](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Guidelines)** ( [https://www.dahanca.oncology.dk/Brows\\_Web\\_Guidelines](https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Guidelines) )