

**Health Effects of CArdiac FluoRoscropy and MOderN Radlotherapy in
PaediatriCs (HARMONIC) – Radiotherapy (WP2 / WP4 / WP5)**

HARMONIC

Sponsor Danmark: Dansk Center for Partikelterapi (DCPT), CVR 21190925.

Kontakt (PI): Overlæge Yasmin Lassen, DCPT

Inholdsfortegnelse

1. Formål.....	3
2. Metode.....	5
3. Statistiske Overvejelser	9
4. Forsøgspersonerne	9
5. Risici, bivirkninger og ulemper på kort og lang sigt.....	10
6. Udtagning af nyt biologisk material	10
7. Oplysning fra patientjournalerne.....	13
8. Behandling af personoplysninger i projektet.....	14
9. Økonomi	17
10. Vederlag eller godtgørelse af andre goder til forsøgspersonerne	17
11. Rekruttering af forsøgspersonerne	17
12. Offentliggørelse af resultaterne	18
13. Videnskabsetisk afsnit	18
14. Erstatningsordning.....	18
15. Særkrav: Forskning med børn	18
16. Appendix.....	19

1. Formål

1.1. Forsøgets problemformulering, hypotese, endepunkter og rationale

Se venligst også originalprotokol

HARMONIC er et consortium bestående af 24 europæiske institutioner som undersøger helbredsrelaterede følger efter røntgennemlysning af hjertet eller strålebehandling hos børn. I Danmark deltager vi kun i delen, som undersøger senfølger efter strålebehandling hos børn. Denne er beskrevet i originalprotokollen HARMONIC-Radiotherapy (HARMONIC-RT) som omfatter HARMONICs forskning i WP (workpackage) 2 og delene i WP 4 og 5, som undersøger data fra børn efter strålebehandling. Data fra de danske patienter vil indgå i forskningen af WP2, 4 og 5, derudover er forskerne på AUH også ansvarlige for den neurovaskulære del af forskningen indenfor WP2. Tabel 1 giver et overblik over centrene i HARMONIC som vi arbejder sammen med og deler data med.

Center	HARMONIC WP	Opgave
AUH (Aarhus Universitets-hospital), Aarhus, Danmark	WP2	Indsamling af data fra de danske patienter Dataanalyse neurovaskulær toksisitet i HARMONIC kohorten
AU (Aarhus Universitet), Aarhus, Danmark	WP2	Dataanalyse neurovaskulær toksisitet i HARMONIC kohorten
UKE (Universitätsklinikum Essen), Essen, Tyskland	WP2	Indsamling af data fra behandlede patienter Dataanalyse endokrin toksisitet i HARMONIC kohorten
GR (Institut Gustave Roussy), Paris, Frankrig	WP2	Indsamling af data fra behandlede patienter Dataanalyse kardiovaskulær toksisitet i HARMONIC kohorten
CRFB (Centre Regional Francois Baclesse), Caen, Frankrig	WP2	Indsamling af data fra behandlede patienter Dataanalyse af spørgeskemaundersøgelserne i HARMONIC kohorten
KUL (Katolieke Universiteit Leuven), Leuven, Belgien	WP2	Indsamling af data fra behandlede patienter

		Dataanalyse om sekundærcancer i HARMONIC kohorten
WPE (Westdeutsches Protonenzentrum), Essen, Tyskland	WP4	Dosimetrisk analyse af stråleplaner (Monte Carlo beregning af den absorberede stråledosisfordeling i hele kroppen af patienten, på fantom og CT)
UZ , Universität Zürich, Zürich, Schweiz	WP4	Dosimetrisk analyse af stråleplaner (Ekstension af patientens CT med hjælp af et tilpasset antropomorfe fantom, analytiske beregninger af den absorberede stråledosisfordeling i hele kroppen af patienten)
CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), Paris, Frankrig	WP4	Dosimetrisk analyse af stråleplaner (Monte Carlo beregning af den absorberede stråledosisfordeling i hele kroppen af patienten ved billedundersøgelser foretaget under strålebehandlingen)
SCK.CEN (Studiecentrum voor Kernenergi/Centre d'étude de l'énergie nucléaire), Bruxelles, Belgien	WP4	Dosimetrisk analyse (Monte Carlo beregning af den absorberede stråledosisfordeling i hele kroppen af patienten beregnet ved fantom)
SU (Stockholms Universitet), Stockholm, Sverige	WP5	Biologisk forskning (protein profilering og analyse af oxidativ stress) Forskningsbiobank til fremtidig forskning
IFC-CNR (Institute of Physiology – Consiglio Nazionale delle Ricerche), Pisa, Italy	WP5	Biologisk forskning Telomere længde og Micro RNA undersøgelser fra biologisk materiale
UNICAEN (Caen Universitet, Caen, Frankrig)	WP5	Biologisk forskning

		Protein modifikation analyse (RPPA)
GR (Institut Gustave Roussy), Paris, Frankrig	WP5	Biologisk forskning Protein modifikation analyse (RPPA)
IS Global (Fundacion Privada Instituto de Salud Global, Barcelona, Spanien)	Alle WPs	HARMONIC projekt koordinator
INSERM (Institut national de la santé et recherche médicale), Paris, Frankrig	WP2	Databaseansvarlig

Tabel 1: Oversigt over centre i HARMONIC som vi arbejder sammen med og deler data med

I HARMONIC-RT opbygger man et europæisk register om senfølger efter strålebehandling hos børn, korreleret til stråledoser og stråleteknikker, HARMONIC-RT undersøger derudover specifikt fem helbredsrelaterede områder:

- endokrin dysfunktion
- kardiovaskulær morbiditet
- neurovaskulær morbiditet
- udvikling af sekundærcancer
- patientens livskvalitet, fatigue og skolegang efter strålebehandling

I det følgende omtaler vi HARMONIC-RT som HARMONIC.

1.2. Kort litteraturgennemgang og litteraturliste

Se venligst originalprotokol.

2. Metode

2.1. Design, analysemetoder samt brug af evt. kontrolgrupper, randomisering og placebo

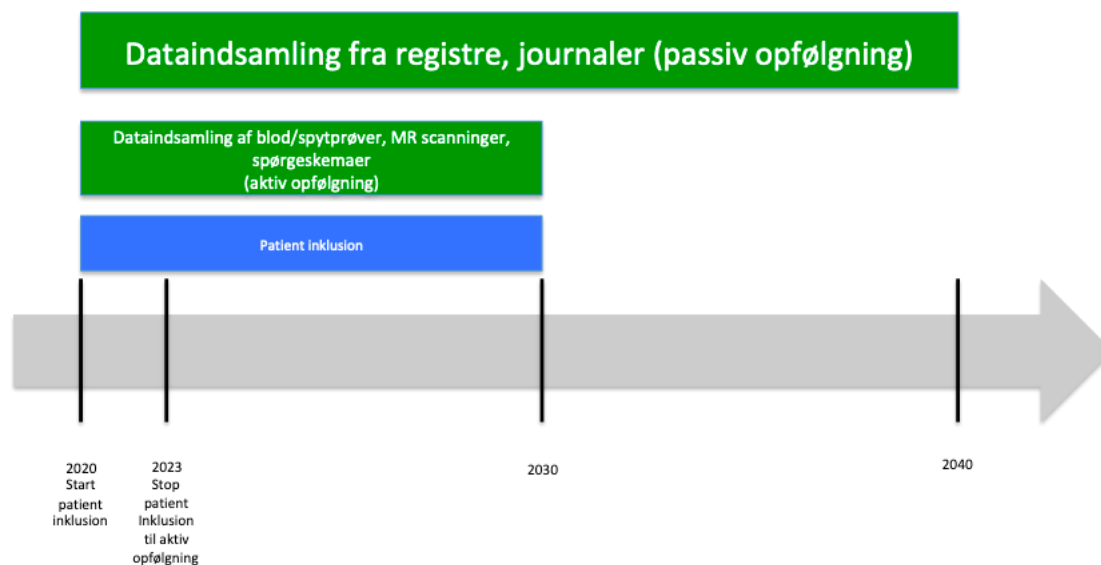
Se venligst originalprotokol.

2.2. Praktisk gennemførelse og undersøgelser

Alle danske patienter bliver prospektivt inkluderet i studiet, dvs. inden eller ved starten af stråleterapien. Hos alle patienter bliver der indhentet samtykke fra patientens forældre/værge og fra patienten når denne er fyldt 18 år.

Der indsamles kliniske data på specifikke tidspunkter over en 10-20-årig periode i opfølgningen efter strålebehandlingen (se figur 1).

- 1) passiv opfølgning: der indsamles materiale fra journaler inklusive stråleplaner, og danske registre
- 2) aktiv opfølgning: der indsamles blod-og spytkprøver, MR scanninger og spørgeskemaer



Figur 1: Tidslinje for indsamling af data i HARMONIC i Danmark.

Projektet forventes at starte med inklusion af patienter i 2020. Inklusion til den passive del af protokollen er 10 år, inklusion til den aktive del er 3 år. Hvis der findes yderligere økonomisk støtte til undersøgelsen, kan inklusion til den aktive del forlænges til 10 år. Patienterne følges i op til 20 år.

I Danmark vil patienter med tilknytning til Aarhus Universitetshospital (AUH) i deres opfølgning blive tilbudt at deltage med indsamling af alle data. Patienter med tilknytning til andre hospitaler i deres opfølgning vil blive tilbudt at deltage i den passive opfølgning samt spørgeskemaundersøgelserne. Hvis en patient i løbet af studiet flytter opfølgningsklinik fra AUH til et andet hospital, vil vi fra dette tidspunkt afslutte den aktive opfølgning bortset fra spørgeskemaundersøgelserne. Hvis en patient i løbet af studiet flytter opfølgningsklinik fra et andet hospital til AUH, vil vi stadigvæk kun indsamle data om den passive opfølgning og spørgeskemaerne. Afdelingen som henviser patienten til stråleterapien og bopæl af patienten vil blive set som indikator for opfølgningsklinikken.

Indsamlingen af data til den passive opfølgning i Danmark (se også tabel 1)

Journaldata: Der indsamles helbredsoplysninger hos patienterne inden starten af strålebehandlingen og løbende i opfølgningen. (se også punkt 7.)

Registerdata: Der indsamles data fra danske sundhedsregistre og kvalitetsdatabaser (CPR-Register, Landspatientregister, Dødsårsagsregister, Dansk Cancer Register, Dansk Børnecancerregister, Dansk Hjerteregister, Dansk Stroke Register). Informationerne vil løbende blive indhentet fra 2024 indtil 2040. Indsamling af data udover dette vil kræve en amendment til protokollen.

Data om stråledoser og det bestrålede væv: Stråleplanerne viser på en CT-scanning stråledosisfordelingen i patienternes væv. Derudover indsamles der hos patienter med opfølgning på AUH også røntgenbilleder og andre scanninger foretaget i forbindelse med strålebehandlingen. De beskrevne data indsamles i DICOM (digital Imaging and Communication in Medicine) format efter afsluttet strålebehandling.

Indsamling af data til den aktive opfølgning i Danmark (se også tabel 2)

De aktive data vil blive indsamlet så vidt muligt når patienten alligevel skal komme til AUH til behandling eller rutine opfølgning af svulsten, så patienten undgår at have flere hospitalsbesøg pga. forskning. Spørgeskemaerne kan bekvemt blive udfyldt elektronisk hjemmefra. De kan også udfyldes i en papirversion, vi vil dog anbefale vores patienter at udfylde dem elektronisk.

Blod- og spytpøver til biobank: I HARMONIC undersøges der blod- og spytpøver af patienten på molekylære forandringer efter strålebehandlingen. Man undersøger for vaskulære biomarkører og biomarkører for carcinogenesen. Dette gøres ved SU, GR, UNICAEN og IFC-CNR. Blod- og spytpøverne bliver indsamlet hos patienterne med opfølgning på AUH og kun hos patienter efter bestråling af hjernen, hals- eller thoraxregionen. Blodprøverne tages så vidt muligt i forbindelse med at patienten skal have taget andre kliniske blodprøver til enten behandling eller rutinemæssige opfølgning af svulsten. Dermed undgår man at barnet skal have et ekstra stik.

Blodprøver til hormonundersøgelse: I HARMONICs endokrinprojekt indgår der blodprøver som ikke er omfattet af den rutinemæssige nationale endokrinologiske opfølgning efter stråleterapi. Disse blodprøver vil derfor tages i forskningsmæssig sammenhæng. Blodprøverne til hormonerne tages kun hos patienter med opfølgning på AUH og kun hos patienter efter bestråling af hjernen, hals eller øvre thoraksregion. Blodprøverne til hormonundersøgelse tages så vidt muligt i forbindelse med at patienten skal have taget andre kliniske blodprøver til enten behandling eller rutinemæssig opfølgning af svulsten. Dermed undgår man at barnet skal have et ekstra stik. Blodprøverne til hormonundersøgelser undersøges omgående på biokemisk afdeling, AUH og gemmes ikke i en biobank.

Kardiovaskulære blodprøver: I HARMONICs kardiovaskulære projekt indgår der blodprøver som ikke er omfattet af den rutinemæssige opfølgning efter stråleterapi. Disse blodprøver vil derfor tages i forskningsmæssig sammenhæng. Kardiovaskulære blodprøver tages kun hos patienter med opfølgning på AUH og kun hos patienter efter bestråling af en del af thoraxområdet. Blodprøverne tages så vidt muligt i forbindelse med at patienten skal have taget andre kliniske blodprøver til enten behandling eller rutinemæssige opfølgning af svulsten. Dermed undgår man at barnet skal have et ekstra stik. Kardiovaskulære blodprøver undersøges omgående på biokemisk afdeling, AUH og gemmes ikke i en biobank.

Ekkokardiografi (beskrevet i originalprotokollen i det kardiovaskulære projekt): tages ikke i Danmark

MR scanninger: I HARMONICs neurovaskulære projekt indgår der neurovaskulære MR scanningssekvenser som ikke er en del af rutine MR scanningerne taget i forbindelse med behandlingen og opfølgningen af svulsten. Specifikke neurovaskulære MR scanningssekvenser er nødvendige for bedre at kunne visualisere de cerebrale blodkar. Ved bestemte MR scanninger taget i forbindelse med rutine opfølgningen for svulsten, vil der blive taget ekstra neurovaskulære sekvenser. Dermed vil MR scanningstiden blive forlænget. To neurovaskulære sekvenser, TOF (Time of Flight) og SWI (Susceptibility weighted Images) vil forlænge MR scanningen med 7 minutter. I Danmark vil vi også undersøge om en tredje neurovaskulær sekvens, Black Blood, eventuelt endnu bedre kan vise forandringer i blodkarrenes vægge efter strålebehandling. Denne sekvens vil forlænge MR scanningen med yderligere 7 minutter. MR scanninger med neurovaskulære sekvenser tages kun hos patienter med opfølgning på AUH efter strålebehandling i hjernen. De neurovaskulære sekvenser vil altid tilføjes til en rutine MR scanning som patienten skal have til behandling eller opfølgning af svulsten. Hos børn i anæstesi vil sekvenserne kun tilføjes hvis anæstesen gennemføres i sedering uden intubation. MR scanninger 10 år eller senere efter afsluttet strålebehandling kan gennemføres hvis der foretages en amendment i protokollen.

Spørgeskemaundersøgelser: Patienter fra 2 år vil blive tilbudt at deltage i spørgeskemaundersøgelsen med tre spørgeskemaer (PedQL om livskvalitet, PedQL om fatigue og et generelt spørgeskema om skolegangen) Forældrene besvarer alle tre spørgeskemaer indtil barnet er fyldt 18 år. Barnet udfylder PedQL om livskvalitet og PedQL om fatigue når de er fyldt

fem år, de har dog ofte behov for hjælp til det fra deres forældre. Efter at patienterne er fyldt 18 år, er det kun dem som udfylder alle tre spørgeskemaer i det videre forløb.

Konsultationer hos lægen: Hos patienter med opfølgning på AUH med indsamling af blodprøver for hormoner vil man også regelmæssigt i deres opfølgning måle siddehøjde, abdominalomfang og hoftestørrelse. Målingerne vil blive noteret i patientens journal. Hos patienterne med opfølgning på AUH med indsamling af svar på spørgeskemaundersøgelser vil man også spørge til patientens uddannelse og aktuelt arbejde, svarene vil blive noteret i patientens journal.

	Stråle-område	B0	passiv* og aktiv** opfølgning (måned efter sidste bestrålingsfraktion)						
			M0	M12	M24	M36	M48	M60	M120
Samtykke	Alle	X							
Stråleplan – DICOM*	Alle		X						
Andre DICOM undersøgelser*			X						
Registerinformationer*	Alle					X		X	X ¹
Journalinformationer*	Alle	X	X	X	X	X	X	X	X
Forlængede konsultationer**	Alle	X	X	X		X		X	X
MR scanninger**									
To neurovaskulære sekvenser, TOF + SWI (+ 7 min)	Hjerne	X		X		X		X	X ²
En neurovaskulær sekvens, Black Blood (+7 min)	Hjerne	X		X		X		X	X ²
Biologisk Materiale**									
Blod_hormonundersøgelser, 6 glas (4x4 ml + 2x3.5ml)	hjerne, hals, øvre thorax	X		X		X		X	X
Blod_kardiovaskulære undersøgelser, 3 glas (2x4ml + 1x3ml)	Thorax	X	X	X					
Blod_Biobank, 3 glas (3x4ml)	hjerne, hals, thorax	X	X	X					
Spyt_Biobank, 1 glas (1x4ml)	hjerne, hals, thorax	X	X	X					
Spørgeskemaer**									
PedsQL™ (generic, fatigue)	Alle	X	X	X		X		X ^{3,4}	X ^{3,4}

Skolegang	Alle	X	X	X		X		X ^{3,4}	X ^{3,4}
¹ registerinformationer indhentes løbende indtil 2040, ² efter senere amendement af protokollen, ^{3,4} her er tidspunkterne M60 og M120 beregnet efter diagnosetidspunkt B0: mellem diagnose og start af strålebehandlingen (senest dagen af første fraction), M0: direkte efter den sidste bestråling eller indenfor 3 måneder efter afsluttet strålebehandling. M12-M120: måned 12-120 efter den sidste strålebehandling +/- 6 måneder * passiv opfølgning, ** aktiv opfølgning									

Tabel 2: Dataindsamling, parametre markeret med gul, indsamles kun hos patienter med opfølgning på AUH.

2.3. Afvigelser af standardbehandling

Patienter, som kun deltager i den passive opfølgning, vil ikke opleve en afvigelse af standardbehandling eller standardopfølgningen.

Patienter som deltager i den aktive opfølgning vil opleve:

- flere glas udtaget til blodprøver til bestemte tidspunkter
- indsamling af spytpøver
- forlængelse af MR scanningstid til bestemte MR scanninger
- besvarelse af spørgeskemaer
- nogle gange forlænget konsultationstid på sygehuset pga. flere spørgsmål og målinger

3. Statistiske Overvejelser

Se venligst originalprotokol

4. Forsøgspersonerne

4.1. Deltager

I Danmark inkluderes der børn som modtager deres strålebehandling som protonterapi ved DCPT

Nogle endepunkter undersøges kun i en gruppe af deltagerne, dette er afhængigt af deres samtykke til undersøgelsen, deres opfølgningssted og området som strålebehandles.

4.1. Inklusionskriterierne

- Protonterapi ved DCPT, AUH.
- Alle børn under 18 år ved starten af protonterapi, deltagelse i spørgeskemaundersøgelsen bliver kun tilbudt til børn fra 2 år.
- Patient boende i Danmark ved inklusion
- Forældre/værge kan forstå dansk og kan forstå deltagerinformationen.
- Barnet kan forstå deltagerinformation (fra 15 år)

4.2. Eksklusionskriterierne

- Patienter med svulster med en dårlig prognose (sandsynlighed for fem års overlevelse estimeret til <30%), for eksempel Diffus Pontint Gliom eller Højgradsgliom
- Tidligere strålebehandling givet i samme område

5. Risici, bivirkninger og ulemper på kort og langt sigt

5.1. Sikkerhedsforanstaltninger der minimerer smerter, gener, frygt og andre risici

Fordi studiet ikke er et interventionsstudie og de aktive undersøgelser hyppigt gennemføres i forbindelse med rutineundersøgelser, som er nødvendige for patientens behandling eller opfølgning, anses risici i protokollen generelt som lave.

Bivirkninger set i sammenhæng med HARMONIC og ny viden som vil påvirke sikkerheden af de danske deltagere i projektet, indsamlingen af data eller gennemførelsen af studiet i Danmark vil blive rapporteret af den danske PI til de andre PIs i projektet.

- **Risici, bivirkninger og ulemper af forlænget MR scanning:** der er ikke ekstra risici ved en forlænget MR scanning af 15 minutter udover risici som patienten har i forvejen ved den kortere rutine MR scanning. Ingen ekstra kontraststof gives for forskningssekvenserne. Ubehag opstår muligvis når patienten skal ligge stille i længere tid. MR scanningerne bliver foretaget enten på DCPT eller på røntgenafdelingen AUH. I begge centre har man erfaring med at MR scanne børnene med mulighed for afledning med for eksempel visning af små videofilm. Forskningssekvenserne bliver tilføjet til en rutine MR scanning.

- **Risici, bivirkninger og ulemper af forlænget anæstesi:** yngre børn har behov for anæstesi for at kunne medvike til MR scanninger. Der er ikke ekstra risici ved en forlænget anæstesi i 15 minutter, hvis anæstesen er foretaget i sedering uden intubation. Derfor udføres forskningssekvenserne ikke hos børn med behov for intubation. Dette skrives ind i MR rekvisitionen.

- **Risici, bivirkninger og ulemper med spyttindsamling:** der kan være mindre ubehag hos patienten, fordi man skal være fastende i 30 minutter inden indsamling.

- **Risici, bivirkninger og ulemper med blodindsamling:** der er kendte risici i form af angst, vaso-vagal reaktion, smerter, lokal irritation og hæmatomdannelse. Blodprøverne til HARMONIC vil så vidt muligt blive taget når barnet skal have en blodprøve i forbindelse med behandling eller opfølgning af grundsygdommen så at barnet ikke skal opleve et ekstra stik. Børnene kan få tilbudt et anæsteserende plaster i forbindelse med blodprøven og personalet som tager blodprøven er generelt vant til at tage blodprøver hos børn.

- **Risici, bivirkninger og ulemper med spørgeskemaundersøgelsen:** der er ikke nogen risici forbundet med denne del af studiet, forældrene/værge og barnet skal dog bruge tid til det, estimeret 10 minutter per gang.

- **Risici, bivirkninger og ulemper med forlængede konsultationstider hos lægen:** der er ikke nogen risici forbundet med denne del af studiet, udover at forældrene/værge og barnet skal bruge tid til det, estimeret 5 minutter per gang.

5.2. Risici for radioaktiv stråling

Barnets protonterapi samt røntgenundersøgelser og scanninger taget i forbindelse med strålebehandlingen er en del af standardbehandlingen for svulsten. Deltagelsen i HARMONIC udsætter barnet ikke for mere radioaktiv stråling.

6. Udtagning af nyt biologisk material

Se også originalprotokol

6.1. Materiale

En børneonkologisk læge eller en forskningssygeplejerske fra børneafdelingen vil sikre sig ved rekvisition af blodprøverne at der kun tages den tilladte mængde blod for forskning per gang. Dette er afhængig af patientens alder og vægt.

I HARMONIC bliver der taget:

- 1) Blodprøver som omgående undersøges ved biokemisk afdeling AUH og ikke gemmes i en biobank. Disse omfatter:
 - Blodprøver til hormonundersøgelser. Der bliver kun taget de nødvendige hormonundersøgelser som ikke er inkluderet i den nationale endokrine standardopfølgning. Blodprøvemængden kan derfor variere for den enkelte analyse, idet nogle børn vil få taget nogle af prøverne i den nationale opfølgning. Hvis hormonundersøgelserne laves udelukkende i HARMONICS, tages der 4 glas med 4 ml blod og 2 glas med 3.5 ml blod i starten af strålebehandlingen, en gang 1 år, 3 år, 5 år og 10 år efter strålebehandlingen, i alt 5 gange. Der analyseres følgende hormoner hver gang: IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), GH (væksthormon), LH (luteiniserende hormon), FSH (follikel stimulerende hormon), TSH (thyroid stimulating hormon), fT3 (fri triiodthyronine), fT4 (fri thyroxin), Østrogen, Testosteron og Progesteron. I originalprotokollen er det også muligt at måle ACTH, det har vi fravalgt i Danmark. Blodprøvesvarene bliver aflæst i patientens journal og lagt ind i databaserne.
 - Kardiovaskulære blodprøver: Der bliver taget 2 glas med 4 ml og 1 glas med 3 ml blod i starten af strålebehandlingen, ved afslutning af strålebehandlingen og en gang 1 år efter strålebehandlingen. I alt tre gange. I original protokollen undersøges der BNP (Brain Natriuretisk Peptid) og Troponin C, i Danmark undersøges vi i stedet for Pro-BNP og Troponin I. Blodprøvesvarene bliver aflæst i patientens journal og lagt ind i databaserne.
- 2) Blodprøver som gemmes midlertidigt på børneafdeling AUH i en biobank og sendes efter bearbejdning til samarbejdspartner SU, Sverige
 - Der bliver taget 3 glas med 4 ml blod i starten af strålebehandlingen, ved afslutning af strålebehandlingen og 1 år efter strålebehandlingen. I alt tre gange.
 - Blodprøverne bliver pseudonymiseret.
 - På børneafdelingen bliver prøverne således bearbejdet at man opdeler prøverne i plasma, serum, og celler.
 - Materialet gemmes nedfrosset midlertidigt i en biobank på børneafdeling AUH inden forsendelse til SU, Sverige.
 - Materialet sendes til biobanken ved Stockholm Universitet i Sverige.
 - Derfra bliver der en del af prøvematerialet sendt til samarbejdspartnere GU i Frankrig og IFC-CNR i Italien, hvor de også inden den endelige analyse bliver midlertidigt gemt i biobanker.
 - Man foretager følgende analyser:
 - - SU: protein profilering og analyse af oxidativ stress
 - - GR: RPPA (Reverse Phase Protein Array)
 - - IFC-CNR telomere længde analyse og micro-RNA analyse
 - Alt overskydende materiale fra Frankrig og Italien sendes tilbage til samarbejdspartner SU, Sverige
 - Overskydende materiale bliver gemt i en biobank ved SU, Sverige indtil studiet er afsluttet.
 - Hvis forældrene/værgeren og patienten når han/hun er fyldt 18 år har givet tilladelse til det, kan det overskydende materiale efterfølgende gemmes i en forskningsbiobank ved SU, Sverige til fremtidig forskning. Ellers bliver det overskydende materiale destrueret.
- 3) Spytp prøver som gemmes midlertidigt i en biobank på børneafdeling AUH og sendes efter bearbejdning til WP5 gruppen
 - Der bliver taget 1 glas med 4 ml spyt i starten af strålebehandlingen, ved afslutning af strålebehandlingen og 1 år efter strålebehandlingen. I alt tre gange.
 - Spytp prøverne bliver pseudonymiseret.
 - Materialet gemmes nedfrosset midlertidigt i en biobank på børneafdeling AUH inden forsendelse til samarbejdspartner SU, Sverige.

- Materialet sendes til biobanken ved Stockholm Universitet i Sverige.
- Derfra bliver der en del af prøvematerialet sendt til samarbejdspartner UNICAEN i Frankrig, hvor de også inden den endelige analyse bliver gemt midlertidigt i en biobank.
- Man foretager følgende analyser:
 - - SU: protein profilering
 - - UNICAEN: analyse af oxidativ stress
- Alt overskydende materiale fra Frankrig sendes tilbage til SU, Sverige.
- Det overskydende materiale gemmes i en biobank ved SU, Sverige indtil studiet er afsluttet.

Hvis forældrene/værgen eller patienten når han/hun er fyldt 18 år har givet tilladelse til det, kan det overskydende materiale efterfølgende gemmes i en forskningsbiobank ved SU, Sverige til fremtidig forskning, ellers bliver det overskydende materiale destrueret.

Tabel 3 giver et overblik over de enkelte laboratorier som undersøger det biologiske materiale og om biobanker som er tilknyttet projektet.

Center	Opgave	Biobank
AUH biokemisk Afdeling	analyse af endokrinologiske og kardiovaskulære blodprøver	Ingen
AUH Børneafdeling	Indsamle material fra patienten Opdele blodprøver i plasma, serum og celler	Midlertidig opbevaring inden forsendelse af material
SU, Sverige	Forsendelse af prøver til andre centre Analyse af prøver Modtagelse af overskydende materiale fra andre centre	Midlertidig opbevaring inden forsendelse af material og inden analyse af material Forskningsbiobank til opbevaring af overskydende materiale til fremtidig forskning
GR, Frankrig	Analyse af prøver Forsendelse af overskydende materiale tilbage til SU	Midlertidig opbevaring inden analyse af prøverne
UNICAEN, Frankrig	Analyse af prøver	Midlertidig opbevaring inden analyse af

	Forsendelse af overskydende materiale tilbage til SU	prøverne
IFR-CNR	Analyse af prøver Forsendelse af overskydende materiale til SU	Midlertidig opbevaring inden analyse af prøverne

Tabel 3: Overblik over laboratorier som undersøger det biologiske materiale samt overblik over biobanker som opbevarer materiale fra danske patienter

6.2. Formål

Se venligst originalprotokol

6.3. Destruktion af materialet efter analysen

Hvis deltagerne eller forældrene/værge ikke ønsker at prøverne gemmes i forskningsbiobanken til eventuel senere forskning, vil prøverne blive destrueret.

6.4. Forskningsbiobank til forskning efter projektets afslutning

Overskydende blod eller spyt kan efter projektets afslutning, hvis der gives samtykke til det, blive opbevaret i en forskningsbiobank ved SU, Sverige og eventuelt bruges til anden fremtidig forskning. Der vil blive indhentet relevante og nødvendige tilladelser til den nye forskning.

6.5. Ekstra Materiale til uspecifikt fremtidige forskning

Der udtages ikke ekstra materiale til uspecificeret fremtidig forskning, men overskydende materiale kan eventuelt bruges til fremtidige forskning, hvis forældrene/værger eller patienten, når han/hun er fyldt 18 år har givet samtykke til det.

7. Oplysning fra patientjournalerne

Fra patientens elektroniske journal bliver der kun indsamlet helbredsoplysninger, som anses som nødvendig for forskningen i HARMONIC.

Oplysningerne er nødvendige for at kunne analysere endepunkterne, for at være opmærksom på eventuelle bias og for at kunne differentiere mellem senfølger efter stråleterapi og senfølger udløst af anden behandling og primærtumoren. Desuden er der behov for informationer til identificering af patienten. Informationerne indsamles ved baseline og i opfølgningen hos patienterne.

Der indsamles:

- informationer om patientens identitet: navn, køn, fødselsdato og-sted, CPR nummer, bopælsadresse, emailadresser af forældrene og patient (hvis 18 år)
- informationer om svulsten, medicinske og ikke-medicinske behandlinger, i opfølgningen kun hos patienter som følges på AUH.
- generelle helbredsoplysninger, information om tidligere sygdomme, familiær disposition til sygdomme, komorbiditet, ordineret medicin, i opfølgningen kun hos patienter som følges på AUH.
- blodprøvesvar, billedgivne undersøgelser og patologibeskrivelser, i opfølgningen kun hos patienter som følges på AUH.

- højde, vægt, abdominalomfang, hoftestørrelse, pubertetsudvikling, udvikling af endokrin dysfunktion, kardiovaskulære eller neurovaskulære sygdomme, sekundærcancer, udvikling af anden psykisk eller somatisk alvorlig morbiditet. I opfølgningen kun hos patienter som følges på AUH.
- vitalstatus, dato for død.

Journalinformationer som er nødvendig for rekruttering til forsøget :

Typisk vil lægerne fra DCPT, der visiterer henvisningerne om børn også være forsøgsansvarlige, ellers videregives informationerne af den visiterende læge fra DCPT til en af de forsøgsansvarlige:

- henvisning til DCPT
- patientens alder
- patientens primærdiagnose
- information fra journalen om patienten tidligere har modtaget strålebehandling i samme område

Patientens samtykke giver de forsøgsansvarlige samt eventuelle kontrolmyndigheder direkte adgang til at indhente oplysninger i patientens journal mv., herunder elektronisk journal, med henblik på at se oplysninger af patientens helbredelseforhold, som er nødvendige som led i gennemførelsen af forskningsprojektet samt i kontroløjemed, herunder egenkontrol, kvalitetskontrol og monitorering, som disse er forpligtet til at gennemføre. Idet forsøget ikke er et interventionsstudie, betragtes monitorering af forsøget dog ikke nødvendigt.

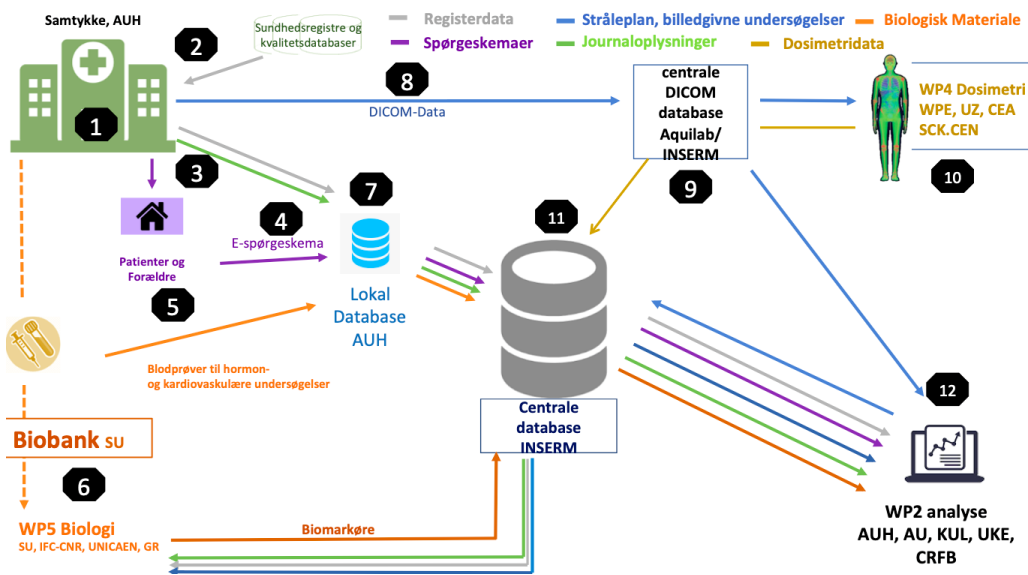
8. Behandling af personoplysninger i projektet

HARMONIC er et internationalt projekt hvor de samarbejdende centre har et fælles dataansvar. Forsøgspersonernes data deles med de samarbejdende centre . Se venligst i tabel 1 de centre, som vi deler data med. Data vil blive behandlet efter nationale og europæiske databeskyttelseslove.

De forsøgsansvarlige og DCPT, som er sponsor af de danske data, er ansvarlige for at databeskyttelsesreglerne overholdes. Projektet bliver anmeldt til den interne fortegnelse i Region Midtjylland. HARMONIC er et internationalt projekt og data vil blive behandlet efter nationale og europæiske databeskyttelseslove. Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven bliver i Danmark bliver overholdt ved indsamling af data, overførelse af data til de centrale databaser og ved databehandlingen som foregår på AU/AUH. Den europæiske eller nationale databeskyttelseslov bliver overholdt ved databehandlingen af forskergrupperne i HARMONIC.

8.1. Dataflow

Figur 2 giver et overblik over dataflow i projektet, som bliver detaljeret beskrevet nedenfor.



Figur 2: Dataflow HARMONIC (danske data), (se nedenunder for nummerreferencer)

- 1) Patienterne bliver på AUH (DCPT/børneafdeling) inkluderet i forsøget. Samtykke af forældrene/værgeren bliver indhentet. Kun de forsøgsansvarlige på AUH har kendskab til forsøgspersonernes personfølsomme oplysninger. Alt data som deles, bliver pseudonymiseret. (HARMONIC studienummer)
- 2) Der indhentes regelmæssigt oplysninger om forsøgspersonerne fra de danske registre og kvalitetsdatabaser (CPR-register, Landspatientsregiser, Dødsårsagsregister, Dansk Børnecancerregister, Dansk Cancerregister, Dansk Hjerteregister, Dansk Strokeregister).
- 3) Forsøgspersonernes journaloplysninger indsamles.
- 4) Forsøgspersonerne kan direkte udfylde spørgeskemaundersøgelserne i elektronisk form i databasen. Hvis spørgeskemaundersøgelserne bliver udfyldt i papirform, overføres data manuelt til databasen efterfølgende.
- 5) Kardiovaskulære og endokrinologiske blodprøver tages ikke pseudonymiseret på AUH og analyseres omgående. Blodprøverne gemmes ikke i en biobank. Resultaterne gemmes pseudonymiseret i den lokale database.
- 6) Forsøgspersonernes blodprøver og spytkrøver til WP5 tages på børneafdelingen AUH. De bliver pseudonymiseret og sendes til SU, Sverige hvor de delvis analyseres. Den anden del sendes fra SU videre til GR, UNICAEN og IFC-CNR til yderligere analyser (se venligst mere uddybende om biobanker ved punkt 6)
- 7) Forsøgspersonernes indsamlede journaloplysninger, oplysningerne fra de danske registre, kardiovaskulære og endokrinologiske blodprøvesvar og forsøgspersonernes besvarelser af spørgeskemaerne gemmes pseudonymiseret i en lokal AUH Region Midtjylland Redcap Database.
- 8) Stråleplanerne, billedgivne undersøgelser taget under strålebehandlingen og neurovaskulære MR scanningsbilleder sendes elektronisk i pseudonymiseret form i DICOM format til en skybaseret DICOM billeddatabase.
- 9) Aquilab har oprettet DICOM billeddatabase. INSERM og Aquilab veldigholder billeddatabase. Forsker fra WP2 og WP4 har adgang til denne database for at analysere data, desuden også INSERM og IS Global.
- 10) Forsker fra WP4 (WPE, UZ, CEA, SCK.CN) foretager dosimetrisk beregninger på stråleplanerne og de billeddiagnostiske undersøgelser foretaget under strålebehandlingen. For at foretage analyserne bliver de pseudonymiserede stråleplaner og billeddiagnostiske undersøgelser overført på lokale computere i forskernes respektive institutioner. Når beregninger er foretaget, bliver de beregnede filer sendt fra de

respektive institutioner tilbage til den centrale billeddatabase og forsøgspersonernes DICOMfiler vil blive slettet fra de lokale computere.

- 11) De pseudonymiserede data i den lokale database sendes til den centrale HARMONIC Redcap database, som er oprettet og vedligeholdt af INSERM. Alle øvrige centre som også inkluderer forsøgspersoner til studiet (UKE, KUL, GR, CRFB) gemmer også deres indsamlede data i denne database. Desuden gemmes der WP4s dosimetriske resultater og WP5s biologiske data. Forsker fra WP2, WP4 og WP5 har adgang til denne database. Desuden også IS Global, som koordinerer projektet og INSERM.
- 12) Forskerne fra WP2 analyserer data fra billeddatabasen og den centrale database.

8.3. Data der behandles i Danmark:

Forskerteamet på AUH/AU er ansvarlig for at analysere neurovaskulære senfølger. Vi analyserer i hele kohorten:

- neurovaskulære MR scanninger i DICOM billeddatabasen
- stråledoser afgivet i neurovaskulære vigtige strukturer i stråleplanerne i DICOM billeddatabasen
- de kliniske neurovaskulære symptomer angivet i den centrale database

Desuden korrelerer vi vores resultater sammen med resultaterne af de molekulære forandringer i blod-og spytpøverne og med resultaterne af spørgeskemaundersøgelserne.

8.4. Biologisk materiale der behandles i Danmark

I Danmark behandles på AUH kun biologisk materiale fra de danske patienter. Endokrinologiske og kardiologiske blodprøver bliver direkte analyseret på biokemisk afdeling AUH og ikke gemt i en biobank.

Blodprøverne som sendes til SU, bearbejdes på børneafdeling AUH således at materialet bliver opdelt i plasma, serum og celler. Materialet opbevares i en biobank inden forsendelse til Sverige. Spytpøverne opbevares også i en biobank inden forsendelse til Sverige.

8.5. Databehandler

Databehandler, som behandler personoplysninger på projektets vegne er:

- REDCap (AU, lokal database)
- REDCap (INSERM, central database)
- Aquilab (INSERM, central billed DICOM database)
- AU

Det er muligt at man efter anmeldelse til den Interne Fortegnelse ser andre centre i consortium som databehandler, som man skal lave databehandleraftaler med. I dette tilfælde vil vi anmelde det til den Interne Fortegnelse som et tillæg til anmeldelsen.

8.6. Forskningsdatabase til fremtidig forskning

Efter projektets afslutning kan data fra forsøgspersonerne blive opbevaret i en forskningsdatabase. Dette kan kun ske hvis forældrene/værgen eller patienten når han/hun er fyldt 18 år har givet samtykke til det. Ellers vil alt personhenførbare data blive destrueret efter projektets afslutning. Deltagerne eller forældrene kan til ethvert tidspunkt og uden begrundelse gøre indsigelse imod at data bliver gemt i en forskningsdatabase til fremtidig forskning. Der vil blive indhentet relevante og nødvendige tilladelser til den nye forskning.

9. Økonomi

I Danmark har Prof. Morten Høyer, ledende Overlæge DCPT og Yasmin Lassen, Overlæge DCPT, taget initiativet til at blive en del af HARMONIC consortium som repræsentanter fra Aarhus Universitet (AU) og AUH.

Hele HARMONIC projektet er økonomisk støttet af den Europæiske Kommission med Euro 6.999.988.75 (Grant Agreement No 84770) for en 5-årig periode, som svarer til dataindsamling i tre år. AU modtager Euro 241.250 udbetalt til Institut for Klinisk Medicin/Health. AUH modtager Euro 66.413 udbetalt til DCPT. Støtten i Danmark går til lønmidler, indsamling og transport af blod-og spytpåværelser, hormonundersøgelser, kardiovaskulære blodprøveundersøgelser og organisering af en international konference om neurovaskulære senfølger.

Forskerne har ingen økonomisk relation til den Europæiske Kommission.

10. Vederlag eller godtgørelse af andre goder til forsøgspersonerne

Deltagerne modtager ingen vederlag eller godtgørelse af andre goder i forbindelse med denne undersøgelse.

11. Rekruttering af forsøgspersonerne

11.1. Rekruttering

Eventuelle deltagere til HARMONIC bliver identificeret ved visitering af henvisninger til protonterapi af børn ved DCPT. De forsøgsansvarlige læger på DCPT er også ansvarlige for strålebehandling af børn på DCPT og vil dermed se alle henvisninger af børn. Hvis barnet ikke præsenterer nogen eksklusionskriterier, vil det blive noteret i patientens journal at man kan informere barnet og forældrene/værgeren om HARMONIC.

11.2. Første kontakt til forsøgspersonerne

Børnene henvist til DCPT bliver set til protokolinformation enten på DCPT eller på Børn og Unge afdeling AUH. I samtalen deltager en klinisk onkolog med erfaring i børnestråleterapi fra DCPT og/eller en børnelæge fra Børn og Unge afdelingen på AUH med erfaring i børneonkologi. Mindst en af lægerne er forsøgsansvarlig. Desuden deltager der også ofte sygeplejersker fra begge afdelinger. Samtalen føres typisk 1-3 uger før strålebehandlingsstart med familien, så der er god tid for en eventuel opfølgende samtale om projektet og for betænkningstid for forældrene/værgeren og barnet. Samtalen foregår i et lukket og roligt lokale. Familien har forinden enten telefonisk eller ved en forudgående konsultation af en børnelæge fået at vide at de kan tage et andet familiemedlem, en bekendt eller ven med til samtalen, og at man ved samtalen vil tale om et forskningsprojekt angående eventuelle senfølger. Spørgsmålene fra barnet, forældrene/værgeren og eventuelle andre vil blive besvaret og deltagerinformation vil blive uddelt.

11.3. Indhentning af informeret samtykke

Forældrene/værgeren og barnet vil have mindst 24 timers betænkningstid inden informeret samtykke, de kan også bede om en opfølgende samtale angående projektet, hvor videre spørgsmål fra dem eller andre, som de gerne vil have med til samtalen, kan besvares. For at indgå i forsøget er det vigtigt at samtykket er underskrevet inden man giver den første fraktion af strålebehandlingen. Forældrene/værgeren kan gerne medbringe den underskrevne information til den første behandlingsdag på DCPT. Hos børn med hjernesvulster med opfølgning på AUH, er det vigtigt at samtykke foreligger allerede ved forberedelserne til strålebehandlingen, for at der kan tilføjes de neurovaskulære sekvenser til MR scanningen som tages til stråleforberedelserne. Forældrene/værgeren til disse børn kan medbringe underskrevet samtykke når de møder på DCPT til MR scanning. Når patienten fylder 18 år, indhentes der samtykke fra patienten selv.

Samtykke kan gives enten kun til den passive opfølgning eller derudover til hele eller dele af den aktive opfølgning.

12. Offentliggørelse af resultaterne

Se venligst originalprotokol

13. Videnskabsetisk afsnit

Se venligst originalprotokol

14. Erstatningsordning

Patienterne kan søge patienterstatning under samme vilkår som patienter der ikke er inkluderet i forsøget. Der bliver ikke tegnet en ekstra forsikring til denne protokol.

15. Særkrav: Forskning med børn

15.1. Begrundelse for at gennemføre denne undersøgelse hos børn

Børn har en større risiko end voksne at udvikle senfølger efter strålebehandling, og stråledoserne som det normale væv kan tåle hos børn er afhængig af de enkelte organer i nogen tilfælde anderledes end hos voksne. Derfor er det nødvendigt at gennemføre denne undersøgelse hos børn. Projektet har udsigt til at medbringe fordele til denne patientgruppe, idet man vil bruge den nye viden til bedre at kunne forebygge og behandle senfølger efter stråleterapi hos børn og til bedre at kunne tilrettelægge deres opfølgningsforløb efter strålebehandlingen. Projektet medfører minimale risici og gener til barnet og dens familie.

15.2. Deltagernes alder

Børn 0-18 år inkluderes i undersøgelsen. Det er vigtigt at inkludere alle aldersgrupper, fordi stråletolerancen af det normale væv er afhængig af de enkelte organer i nogen tilfælde anderledes hos yngre end hos ældre børn. Nogle tumortyper forekommer også hyppigere hos børn med bestemte aldersgrupper, og derfor er det også vigtigt at inkludere alle aldersgrupper hos børn.

15.3. Foranstaltninger at minimere smerter, frygt og gener i forhold til barnets udvikling

Så vidt muligt vil al aktiv opfølgning som blodprøver, spytpøver, MR scanninger, fremmøde på sygehus, blive foretaget når barnet alligevel skal have foretaget disse undersøgelser for behandling eller opfølgning af sin primærsygdom, dermed opstår der sjældent gener på grund af deltagelsen i protokollen. Sygehusbesøgene vil foregå på DCPT eller Børn og Unge Afdeling, AUH, hvor man er vant til at omgås syge børn og deres familier, og hvor man har udviklet nogle metoder som gøre opholdet på sygehuset så behagligt og angstfrit som muligt. Før blodprøverne kan der appliceres et lokalanæstetiserende plaster. MR-scanningen kan eventuelt foretages mens børnene ser en film. Ellers bliver MR-scanningen ofte gennemført i generel anæsthesi hvis barnet er for ungt til at samarbejde til det. Spørgeskemaundersøgelserne kan deltagerne bekvemt udfylde hjemmefra elektronisk.

15.4. Procedurerne for information og samtykke

Samtykket vil blive indhentet fra begge forældre hvis begge har forældremyndigheden. Hvis kun en af forældrene ved fælles forældremyndighed kan være med til informationssamtalen, vil en af de forsøgsansvarlige give telefonisk information til den anden forælder og sende deltagerinformationen elektronisk. En opfølgende samtale er mulig. Hvis en af forældrene er forhindret i at underskrive samtykket, vil vi bede den forælder som ikke er til stede om at udskrive en fuldmagt til den anden forælder om at denne forælder må underskrive samtykket til

et forskningsprojekt også på vegne af den anden. Samtykket vil stadigvæk blive inhentet fra den ikke til stede værende forælder så hurtigt som muligt.

Informationen om protokollen bliver givet af en klinisk onkolog med erfaring i børnestråleterapi eller en børnelæge med erfaring i børneonkologi, begge har også erfaring i at forklare børn komplekse behandlinger og forskningsprojekter. Børnene vil selv blive informeret fra 4-års alderen om projektet. Sproget tilpasses barnets alder og forståelse. En skriftlig deltagerinformation bliver givet til forældrene og børn fra 15-års alderen.

Hvis en værge har forældremyndigheden i stedet for forældrene, vil værgen blive informeret om forskningsprojektet som beskrevet og værgen vil modtage skriftlig information om projektet og der indhentes værgens samtykke.

Når patienten fylder 18 år, bliver der indhentet et skriftligt samtykke fra patienten for at kunne fortsætte med studiet. 18 årige patienter med opfølgning på AUH vil få tilbud om en informationssamtale på Børn og Unge Afdeling, AUH eller på DCPT samt udleveret skriftlig deltagerinformation om projektet. Patienterne uden opfølgning på AUH vil få tilbudt en informationssamtale via telefon eller videokonference samt tilsendt skriftlig deltagerinformation og samtykkeerklæring med returkuvert.

15.5. Mindre indgribende forsøg, hvor den 15-17 årige har givet samtykke

Til HARMONIC indhentes der kun samtykke fra forældrene/værge og først fra patienten når denne fylder 18 år. Men forældrene/værge og barnet kan til enhver tid og uden begrundelse trække deres deltagelse tilbage.

16. Appendix

Vedhæftet til ansøgningen er følgende dokumenter som appendix

- 1) Deltagerinformation forældrene/værge for patienter med opfølgning på AUH
- 2) Deltagerinformation forældrene/værge for patienter uden opfølgning på AUH
- 3) Deltagerinformation barn fra 15 år med opfølgning på AUH
- 4) Deltagerinformation barn fra 15 år uden opfølgning på AUH
- 5) Deltagerinformation voksen patient med opfølgning på AUH
- 6) Deltagerinformation voksen patient uden opfølgning på AUH
- 7) Samtykkeerklæring forældrene/værge for patienter med opfølgning på AUH
- 8) Samtykkeerklæring forældrene/værge for patienter uden opfølgning på AUH
- 9) Samtykkeerklæring voksen patient med opfølgning på AUH
- 10) Samtykkeerklæring voksen patient fra 18 år uden opfølgning på AUH
- 11) Forældrefuldmagt
- 12) Spørgeskemaer