

Deltagernummer: _____

Deltagerinformation om deltagelse i et
videnskabeligt forsøg
CINC424H12201

Dansk titel: Et randomiseret, ublindt fase I/II åben platform studie til vurdering af sikkerhed og virkning af nye kombinationer med ruxolitinib hos myelofibrose-patienter

Original titel: A randomized, open-label, phase I/II open platform study evaluating safety and efficacy of novel ruxolitinib combinations in myelofibrosis patients

Forsøgsansvarlig læge:

Anna Caroline Riley

Afdelingslæge

Hæmatologisk Klinik

Fase 1 Enheden, Onkologisk Klinik

Afsnit 5011, Opgang 5, 1. sal

Juliane Maries Vej 6

2100 København

Tlf. +45 35454043

E-mail: anna.caroline.riley@regionh.dk

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	2
Oversigt over ændringer	3
1 Hvorfor får jeg dette dokument til gennemlæsning?	4
2 Hvad er formålet med dette forsøg?	4
3 Hvad skal jeg vide, hvis jeg deltager i forsøget?.....	4
3.1 Oversigt over forsøget	5
3.2 Kan jeg beslutte at stoppe min deltagelse i forsøget?	17
3.3 Kan jeg trække mit samtykke til deltagelse i forsøget tilbage?	18
3.4 Kan der være grunde til, at min forsøgsbehandling eller deltagelse i forsøget bliver stoppet før tid?.....	18
3.5 Hvem ejer de data og resultater, der genereres under forsøget?	18
3.6 Kan mine biologiske prøver bruges efter forsøget? (Anmodninger fra sundhedsmyndighederne).	18
4 Hvad er de mulige fordele, hvis jeg deltager i dette forsøg?	19
5 Hvad er de mulige bivirkninger, risici og ulemper, hvis jeg deltager i dette forsøg?	19
5.1 Bivirkninger	19
Risici og ubehag ved forsøgsprocedurer og undersøgelser:.....	23
6 Hvad skal jeg vide om prævention og graviditet?	25
7 Hvilket ansvar har jeg i forsøget, og kommer det til at koste mig noget, hvis jeg deltager?	26
7.1 Ansvar i forbindelse med forsøgsrelaterede aftaler/besøg, forsøgsbehandling og udgifter	26
8 Økonomi	27
9 Hvilke andre muligheder er der, hvis jeg vælger ikke at deltage i dette forsøg?	27
10 Hvad nu, hvis jeg bliver skadet på grund af min deltagelse i dette forsøg?.....	28
11 Hvad vil der ske med mine personoplysninger?	28
11.1 Hvad er personoplysninger?	28
11.2 Hvordan vil mine personoplysninger blive brugt?	28
11.3 Hvor opbevares og sikres personoplysningerne?.....	28
11.4 Hvem kan se mine personoplysninger?	29
11.5 Mine specifikke rettigheder i forbindelse med personoplysninger.....	29
11.6 Hvad er anonymiserede data, og hvem kan bruge dem?	30
12 Hvor kan jeg få flere oplysninger?	30
13 Samtykkeerklæring	31
14 Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forsøg.....	32
Bilag 1 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 1 + 4(ruxolitinib + siremadlin) eller (ruxolitinib + LTT462):	33
Bilag 2 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 2 & 3 (ruxolitinib + crizanlizumab eller ruxolitinib + sapatolimab):.....	34
Bilag 3 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 5 (ruxolitinib + NIS793):	
Bilag 4 - Blodprøver til farmakokinetisk analyse:.....	
Bilag 5 - Blod- og knoglemarvsprøver til biomarkøranalyse:.....	

Oversigt over ændringer

Du har måske fået udleveret en tidligere version af denne deltagerinformation og underskrevet den tilhørende samtykkeerklæring, men der er kommet nye oplysninger, som vi gerne vil informere dig om.

Nedenstående oversigt beskriver kort ændringerne fra den tidligere version af deltagerinformation.

Hvis du har spørgsmål, kan du stille dem til forsøgslægen eller forsøgspersonalet.

Afsnit i deltagerinformationen	Kort beskrivelse af ændringen
3	<ul style="list-style-type: none">•• Antal forsøgspersoner er opdateret• Præcisering af antal øjenundersøgelser• Information af evt. tiltag som følge af restriktioner ved den globale pandemi
5	<ul style="list-style-type: none">•• Afsnittet for bivirkninger er opdateret• Forklaring til EKKO Kardiografi og MUGA scanning er uddybet

1 Hvorfor får jeg dette dokument til gennemlæsning?

Vi vil gerne spørge dig, om du vil deltage i et videnskabeligt forskningsforsøg (herefter kaldet forsøg) for at finde ud af, om forsøgsbehandlingerne (ruxolitinib i kombination med enten siremadlin, crizanlizumab, sapatolimab (MBG453), LTT462 eller NIS793 er sikre og har gavnlig virkning hos patienter, der har myelofibrose. Ruxolitinib (også kendt som Jakavi®) er godkendt til behandling af myelofibrose (MF) med en kendt virknings- og bivirkningsprofil. De andre lægemidler har været afprøvet ved andre sygdomme med en acceptabel bivirkningsprofil, men er endnu ikke afprøvet i behandlingen af MF.

Før du beslutter, om du vil deltage, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi udfører det. Vi beder dig derfor om at læse denne deltagerinformation og det vedhæftede ark "Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt". Her finder du information om forsøget, herunder mulige fordele og ulemper. Den skriftlige information vil blive uddybet ved en samtale på forsøgsstedet. Her kan du stille de spørgsmål, du evt. har om forsøget.

Hvis du beslutter dig for at deltage, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring.

Det er frivilligt at deltage. Du kan når som helst og uden at begrunde trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

Du kan altid kontakte forsøgslægen eller forsøgspersonalet, hvis du har spørgsmål.

2 Hvad er formålet med dette forsøg?

Formålet med dette forsøg er at vurdere sikkerheden ved ruxolitinib (Jakavi®) i kombination med enten siremadlin, crizanlizumab, sapatolimab, LTT462 eller NIS793 og finde ud af, om kombinationerne vil være gavnlige i behandlingen af patienter med MF. Kombinationerne af forsøgslægemidlerne kaldes også "forsøgsbehandling".

Ruxolitinib blev godkendt i USA af sundhedsmyndigheden Food and Drug Administration (FDA) i november 2011 under navnet JAKAFI til behandling af MF i risikokategorierne intermedier risiko og højrisiko. I Europa blev ruxolitinib (Jakavi®) godkendt af sundhedsmyndigheden European Medicines Agency (EMA) den 23. august 2012 og anvendes til behandling af forstørret milt og andre symptomer hos voksne patienter med MF. Ruxolitinib er i dag en godkendt behandling til patienter med MF i over 100 lande i hele verden. Ruxolitinib er desuden godkendt i over 60 lande i verden, herunder Europa, til brug ved en anden beslægtet tilstand ved navn polycythaemia vera (PV). Ved denne sygdom anvendes stoffet til at behandle patienter, der ikke har haft gavn af andre lægemidler.

Ruxolitinib i kombination med enten siremadlin, crizanlizumab, sapatolimab, LTT462 eller NIS793 er ikke godkendt af sundhedsmyndigheder i noget land og er på nuværende tidspunkt ikke tilgængeligt til behandling af MF. Siremadlin, crizanlizumab, sapatolimab, LTT462 eller NIS793 er imidlertid blevet afprøvet som lægemidler givet alene og i kombination med andre lægemidler ved andre blod- og kræftsygdomme.

3 Hvad skal jeg vide, hvis jeg deltager i forsøget?

Dette forsøg består af 3 dele:

- Del 1: "Safety run-in" og dosisøgning (for at vurdere sikkerheden af de 3 nye forsøgslægemidler i kombination med ruxolitinib og for at finde den bedst mulige dosis).
- Del 2: Udvalgelse (udvalgelse af den sikreste og mest effektive forsøgsbehandling(er) blandt de 3 kombinationer)
- Del 3: Udvidelse (den udvalgte bedste kombinations-forsøgsbehandling fra del 2 vil blive afprøvet)

Det er kun **del 1** af forsøget, som du anmodes om at deltage i. Del 2 og del 3 vil først starte senere og er derfor ikke gældende for dig.

I del 1, vil du få én af følgende forsøgsbehandlinger:

Forsøgsbehandling 1: Ruxolitinib (givet som tablet) i kombination med siremadlin (givet som kapsel).

Forsøgsbehandling 2: Ruxolitinib (givet som tablet) i kombination med crizanlizumab (givet ved infusion i en blodåre).

Forsøgsbehandling 3: Ruxolitinib (givet som tablet) i kombination med sabatolimab (givet ved infusion i en blodåre).

Forsøgsbehandling 4: Ruxolitinib (givet som tablet) i kombination med LTT462 (givet som kapsel).

Forsøgsbehandling 5: Ruxolitinib (givet som tablet) i kombination med NIS793 (givet ved infusion i en blodåre).

Nedenstående tabel viser, hvad der er planlagt i løbet af forsøget. Du vil få besked, hvis der kommer nye informationer om forsøget. Herefter kan du beslutte, om du vil fortsætte eller ej.

3.1 Oversigt over forsøget

	Detaljer
Samlet antal forsøgspersoner	Ca. 240 forsøgspersoner forventes at deltage i dette forsøg. Der vil være 348 patienter i del 1, 150 patienter i del 2 og 40 patienter i del 3. I Danmark forventes det, at 4 patienter vil deltage i del 1 fra ét forsøgscenter. Disse patientantal er beregnet ud fra at kun én af behandlingerne fra del 1 bliver udvidet til del 3. Hvis alle 5 kombinations behandlinger bliver udvidet til del 3 vil ialt ca. 380 patienter deltage i forsøget.
Forsøgets varighed og antal besøg	Din deltagelse i forsøget vil vare ca. 6 måneder. Dette vil omfatte hospitalsbesøg, helbredsundersøgelser og udtagning af blodprøver samt andre prøver. Du vil blive bedt om at komme til hospitalet ca. 30-33 gange over 6 måneder afhængig af hvilken behandling du får. Der vil være særskilte besøg til opfølgning af sikkerhed efter afslutning af behandlingen. Antallet af opfølgingsbesøg på hospitalet vil også afhænge af hvilken forsøgsbehandling, du får tildelt. Hvert besøg tager omtrent 2-4 timer eller længere afhængigt af antallet af undersøgelser og hvilken behandling du modtager. På dag 1 i serie 1 og serie 2 og dag 5 i serie 1, skal du blive på forsøgsstedet i 8 timer efter forsøgsbehandling for at få taget blodprøver. Hvis forsøgslægen vurderer, at det nødvendigt, skal du blive natten over på dag 1 i serie 1. Hvis du får forsøgsbehandlingen ruxolitinib i kombination med siremadlin, kan du herudover blive bedt om at blive natten over på dag 5 i serie 1 og dag 1 i serie 2. Hvis forsøgslægen vurderer, at du kan have glæde af at fortsætte i forsøget efter de første seks måneder, vil du blive tilbudt at fortsætte i forsøget. I så fald vil du fortsætte med at komme månedligt til behandling og undersøgelser.
Når du har underskrevet informeret samtykkeerklæring	Forsøgslægen vil tale med dig, om nødvendigheden af at stoppe nogen af din(e) nuværende behandling(er), før du starter med forsøgsbehandlingen.

	Forsøgslægen vil gennemgå resultaterne fra de første undersøgelser for at vurdere, om du opfylder kravene for at kunne være med i forsøget. Hvis du ikke opfylder kravene, kan du ikke være med i forsøget.
Forsøgsbehandling	<p>Forsøget vil starte med nedenstående fem kombinationer (også kaldet behandlingsarme). Den dosis af ruxolitinib, som du har fået før optagelsen i forsøget, vil ikke blive ændret.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forsøgsbehandling 1: 5-25 mg ruxolitinib (givet som tablet) – to gange om dagen i kombination med siremadlin (givet som kapsel) ved forskellige dosisniveauer (enten 10 mg, 20 mg, 30 mg eller 40 mg) én gang om dagen på dag 1 til 5 i hver serie på 28 dage. • Forsøgsbehandling 2: 5-25 mg ruxolitinib (givet som tablet) – to gange om dagen i kombination med en dosis crizanlizumab på 5 mg/kg (givet ved infusion i en blodåre) på dag 1 i hver serie på 28 dage samt på dag 15 i serie 1. • Forsøgsbehandling 3: 5-25 mg ruxolitinib (givet som tablet) – to gange om dagen i kombination med 800 mg sabatolimab (givet ved infusion i en blodåre) på dag 1 i hver serie på 28 dage. • Forsøgsbehandling 4: 5-25 mg ruxolitinib (givet som tablet) – to gange om dagen i kombination med LTT462 (givet som kapsler) af forskellig dosis én gang om dagen (enten 100 mg, 200 mg eller 300 mg) • Forsøgsbehandling 5: 5-25 mg ruxolitinib (givet som tablet) – to gange om dagen i kombination med NIS793 (givet som infusion i en blodåre) 2100 mg på dag 1 i hver serie på 21-dage. <p>Til at starte med vil egnede forsøgspersoner få tildelt forsøgsbehandling 1 (ruxolitinib + siremadlin) indtil, der er optaget nok personer til den første dosisgruppe i denne arm. Herefter vil egnede forsøgspersoner få tildelt enten ruxolitinib + crizanlizumab-armen, ruxolitinib + sabatolimab-armen eller en efterfølgende dosisgruppe i ruxolitinib + siremadlin-armen, én af ruxolitinib + LTT462 armene eller ruxolitinib + NIS793 armene. Uanset hvilken behandlingsarm, du bliver tildelt, vil du få forsøgsbehandlingen i ca. 6 måneder.</p> <p>Information om ruxolitinib:</p> <p>Ruxolitinib virker ved at hæmme funktionen af et enzym, der kaldes JAK2 og dets slægtning JAK1. Dette giver en langsommere produktion af blodlegemer og af nogle kemiske signalforbindelser, der kaldes cytokiner, som har med inflammation at gøre. Det vides, at MF er forbundet med dårlig reguleret JAK1- og JAK2-signalering. Ruxolitinib nedsætter niveauet af cirkulerende inflammationsfremmende cytokiner, hvilket har vist sig at være forbundet med lindring af symptomer og forbedring af den almene præstationsevne.</p> <p>På forsøgsstedet vil du få udleveret ruxolitinib til 4 ugers forbrug af gangen.</p> <p>Information om siremadlin:</p> <p>Siremadlin er et lægemiddel, der retter sig mod et protein med navnet HDM2. HDM2 findes i vores celler og forhindrer et protein med navnet p53 i at virke. Den normale funktion af p53 er at få beskadigede celler</p>

til at dø. Ved mange kræftformer fungerer p53 dog ikke optimalt, og celler kan vokse ukontrolleret. Siremadlin kan ved at blokere HDM2 genoprette den normale funktion af p53, og ved at gøre dette, kan det få kræftceller til at vokse mindre og nogle gange til at dø. Dette kan muligvis nedsætte sygdomsbelastningen samt mindske forværring af myelofibrose.

For at siremadlin skal kunne virke, er det nødvendigt, at genet (en lille del af din DNA), der indeholder informationen for p53-protein (TP53-genet), er normalt. Det undersøges på nuværende tidspunkt, om siremadlin kan anvendes til behandling af flere forskellige kræftformer.

På forsøgsstedet vil du få udleveret siremadlin (kapsler) i en af de mulige styrker (enten 10 mg, 20 mg, 30 mg eller 40 mg) som skal tages hjemme dag 1 til 5 i hver 4 ugers serie.

Information om crizanlizumab:

Crizanlizumab er et antistof (et specialiseret protein, der binder sig til et specifikt mål-protein). Crizanlizumab kan ved at blokere sit mål-protein, der kaldes P-selectin, og som er udtrykt på nogle af dine blodlegemer, muligvis forhindre knoglemarvsfibrose og yderligere forværring af din sygdom.

Du vil få crizanlizumab på forsøgsstedet i en dosis på 5 mg/kg givet ved infusion i en blodåre over 30 minutter én gang hver fjerde uge. Af sikkerhedshensyn skal du blive på hospitalet til observation i mindst 1 time, efter at din infusion er færdig.

Information om sabatolimab:

Sabatolimab er et antistof. Det blokerer et protein med navnet TIM-3, som findes på nogle blodlegemer, der kaldes T-lymfocytter. T-lymfocytter er involveret i immunforsvarets kamp mod celler, der forårsager myelofibrose. Blokering af TIM-3 via antistoffet sabatolimab kan muligvis hjælpe T-lymfocytterne med at fungere bedre og gradvist øge dit eget immunforsvars kamp mod umodne myelofibroseceller. Dette kan muligvis nedsætte sygdomsbelastningen samt mindske forværring af myelofibrose.

Du vil få sabatolimab på forsøgsstedet i en dosis på 800 mg givet ved infusion i en blodåre over 30 minutter én gang hver fjerde uge. Af sikkerhedshensyn kan du blive bedt om at blive på hospitalet til observation, i mindst 1 time efter at din infusion er færdig.

Information om LTT462:

Inde i dine celler hjælper en vigtig mekanisme kaldet Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) dine celler med at fungere korrekt. Hvis denne mekanisme stopper med at fungere korrekt, kan cellerne starte med at vokse på en unormal måde og kan udvikle sig til en tumor. I laboratorieforsøg på dyr har LTT vist at kunne få tumor til at krympe eller få væksten af tumor til at gå langsommere. LTT kan måske stoppe denne type af tumorer i at vokse hos mennesker, og herved medføre mindre sygdomsbyrde og reduktion i fremskridningen af myelofibrose.

Information om NIS793

NIS793 er et antistof. Et antistof påvirker dit immunsystem og binder sig specifikt til nogle proteinstoffer (TGF β) på dine celler. NIS793 binder sig til TGF β , et protein som tumorceller frigiver. Herved

	<p>forhindres TGFβ i at spille en rolle i fremadskridningen af kræft og metastaser. NIS793 er testet i forskellige typer dyr og i forskellige doser. Disse dyreforsøg har vist, at ved at bremse TGFβ med NIS793, er der måske mulighed for at forsinke udviklingen af MF og at reducere sygdomsbyrden.</p> <p>Du vil få NIS793 som en infusion gennem en blodåre over 30-60 minutter en gang hver 3. uge. Dosis vil være 2100 mg, som gives på forsøgsstedet. Du kan blive bedt om at blive på forsøgsstedet i mindst 2 timer efter infusionen af sikkerhedsmæssige årsager.</p> <p>Generelt for alle behandlingsarme</p> <p>Under udførelsen af forsøget kan Novartis til enhver tid beslutte at stoppe med at undersøge en af de planlagte forsøgsbehandlinger på baggrund af nye data.</p> <p>Mens du får forsøgsbehandlingen, må du ikke deltage i noget andet klinisk forskningsforsøg. Hvis du undervejs i forsøget oplever problemer eller har spørgsmål, skal du kontakte forsøgslægen eller forsøgspersonalet.</p> <p>Forsøgslægen kan vælge at midlertidigt afbryde, udsætte og/eller nedsætte doseringen for et af forsøgslægemedlerne, eller vælge at stoppe forsøgsbehandlingen helt (alle forsøgslægemedler), afhængigt af, hvordan behandlingen virker, og hvordan du tåler den.</p> <p>Da nogle af forsøgslægemedlerne er på et tidligt klinisk udviklingstrin, kendes ikke alle bivirkninger, og der kan forekomme ukendte bivirkninger. Du kan læse mere om bivirkninger i afsnit 5.</p>
<p>Undersøgelser i forsøget</p>	<p>Dette forsøg består af en screeningsperiode (inden forsøgsbehandlingen starter for at finde ud af, om du opfylder kriterierne for at deltage i forsøget), en behandlingsperiode (tiden hvor du får forsøgsbehandling), et besøg i forbindelse med afslutning af behandlingen (når du stopper med at få forsøgsbehandling = EOT besøg) og en opfølgingsperiode (efter at du er stoppet med at få forsøgsbehandling).</p> <p>Hvis du indvilger i at deltage i forsøget og underskriver samtykkeerklæringen, vil du få foretaget flere forskellige undersøgelser i hver af disse perioder. Du vil blive bedt om at komme til hyppige besøg på forsøgsstedet de første 3 måneder og derefter 1 til 3 gange om måneden. Antallet af besøg er afhængigt af, hvilken behandling du får. Besøgene på hospitalet kan vare fra få timer til en hel dag, afhængigt af de undersøgelser, der skal foretages.</p> <p>Ved hvert besøg vil forsøgslægen spørge til bivirkninger, du eventuelt har oplevet. Fortæl altid forsøgslægen eller forsøgspersonalet, på ethvert tidspunkt i løbet af forsøget, hvis du oplever usædvanlige symptomer under forsøget.</p> <p>Det er meget vigtigt at du altid fortæller forsøgslægen og/eller forsøgspersonalet om alle de lægemidler, du eventuelt har fået siden sidste besøg, samt hvis du er stoppet med at tage medicin, du tidligere har taget. Dette gælder receptpligtige lægemidler, håndkøbsmedicin, natur- eller urtepræparater, alternativ medicin og vitaminer.</p> <p>Hvis du af en eller anden grund beslutter dig for at stoppe med forsøgsbehandling og/eller andre forsøgsrelaterede aktiviteter, skal du</p>

	<p>fortælle det til forsøgslægen eller forsøgspersonalet. De vil sikre, at de rigtige procedurer følges.</p> <p>Tabellen nedenfor viser alle undersøgelser/procedurer i forsøget fordelt på behandlingsarmene, samt hvornår de vil finde sted:</p>
--	---

For forsøgsbehandling 1 med ruxolitinib + siremadlin eller forsøgsbehandling 4 med ruxolitinib + LTT462 gennemføres følgende undersøgelser/ procedurer:

Planlagte undersøgelser/procedurer	Tidspunkt
Indsamling af oplysninger om dig (alder, køn, etnisk tilhørsforhold og race), din sygehistorie, diagnose, aktuel status for din sygdom samt hvilken behandling, du har fået for denne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Information om hvilken medicin du tager/har taget, om du har gennemgået behandling og/eller procedurer uden lægemidler, og om du har modtaget transfusioner.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Lægeundersøgelse.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Mål af størrelse på milt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4 • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Højde.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Vægt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Vitale tegn (blodtryk, puls og temperatur).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Vurdering af hvor godt du er i stand til at udføre dagligdags aktiviteter.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved det afsluttende behandlingsbesøg

Blodprøver.	<ul style="list-style-type: none"> Se bilag 1 for nærmere information om hvilke blodprøver der tages og hvornår
Uringraviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> På dag 1 i hver serie, hvis ikke der tages blodprøve til graviditetstest. Blodprøve foretrækkes.
Urinprøver til overvågning af din nyrefunktion (10 ml pr. prøve).	<ul style="list-style-type: none"> I screeningsperioden Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg Ved afsluttende behandlingsbesøg
Vurdering af bivirkninger.	<ul style="list-style-type: none"> Ved hvert besøg på hospitalet
Elektrokardiogram (EKG): optagelse af dit hjertets elektriske aktivitet (du får elektrodeplastre på huden og skal ligge ned ved undersøgelsen). Der foretages tre optagelser ved screeningsbesøget og alle ikke-planlagte besøg.	<p>For Siremadlin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved screeningsbesøg Før dosering på dag 1 og dag 5 i serie 1 og 2 4 timer efter dosering på dag 5 i serie 2 På dag 1 i serie 3 til 6 Ved klinisk behov efter serie 6 Ved afsluttende behandlingsbesøg <p>For LTT462:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved screeningsbesøg Før dosering på dag 1 i serie 1 Før dosering og 2 timer efter dosering på dag 15 i serie 1 På dag 1 i serie 2 til 6 Ved klinisk behov efter serie 6 Ved afsluttende behandlingsbesøg
<p>Øjenundersøgelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Synsprøve Udvendig undersøgelse af øjet Måling af trykket i dit øje Scanning af øjet Der bliver også kigget ind i dit øje gennem pupillen (Se også afsnittet "Risici og ubehag") <p>Der kan foretages yderligere undersøgelser af øjet afhængig af, hvad lægen vurderer.</p>	<p>(Gælder kun for LTT462)</p> <ul style="list-style-type: none"> Under screening Før dosering på dag 1 i hver serie fra 2 serie Ved afsluttende behandlingsbesøg
Undersøgelse af hjertet i form af MUGA eller ECHO: tests som undersøger dit hjertes pumpeevne	<p>(Gælder kun LTT462)</p> <ul style="list-style-type: none"> Før dosering på dag 1 i serie 1 og 3 Ved afsluttende behandlingsbesøg forudsat undersøgelsen ikke er foretaget inden for de sidste 2 uger

MR-scanning eller CT-scanning til vurdering af miltstørrelse.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Hver 6. serie hvis behandlingen fortsættes efter serie 6 • Ved besøg i forbindelse med afslutning af behandling (hvis ikke foretaget i forudgående 12 uger)
Knoglemarvsprøve for at bestemme din sygdomstilstand og til biomarkøranalyse. Der udtages op til 5 ml. knoglemarvsaspirat pr. prøve, ved at en nål indsættes gennem knoglen.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hver 6. serie hvis du fortsætter behandling efter serie 6 • Ved afsluttende behandlingsbesøg (kun såfremt prøven ikke er foretaget inden for de seneste 12 uger)
Du vil blive bedt om at udfylde tre spørgeskemaer med henblik på at vurdere din egen opfattelse af din helbredstilstand og livskvalitet.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Opfølgning på sikkerhed: Du kan finde nærmere oplysninger i afsnittet "Opfølgning på sikkerhed" i dette dokument.	<ul style="list-style-type: none"> • 30 dage efter sidste behandlingsbesøg
Mulig overnatning på hospitalet (vurderes af forsøgslægen om relevant).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1, dag 5 i serie 1 • På dag 1 i serie 2

For forsøgsbehandling 2 (ruxolitinib + crizanlizumab) og forsøgsbehandling 3 (ruxolitinib + sabelimab gennemføres følgende undersøgelser/procedurer:

Planlagte undersøgelser/procedurer	Tidspunkt
Indsamling af oplysninger om dig (alder, køn, etnisk tilhørsforhold og race), din sygehistorie, diagnose, aktuel status for din sygdom samt hvilken behandling, du har fået for denne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Information om hvilken medicin du tager/har taget, om du har gennemgået behandling og/eller procedurer uden lægemidler, og om du har modtaget transfusioner.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Lægeundersøgelse.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Mål af størrelse på milt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4 Ved afsluttende behandlingsbesøg
Højde.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Vægt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie

	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 15 i serie 1 (kun ved crizanlizumab) • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Vitale tegn (blodtryk, puls og temperatur).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Vurdering af, hvor godt du er i stand til at udføre dagligdags aktiviteter.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Blodprøver.	<ul style="list-style-type: none"> • Se bilag 2 for nærmere information om hvilke blodprøver der tages og hvornår
Uringraviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i hver serie, hvis ikke der tages blodprøve til graviditetstest. Blodprøve foretrækkes.
Urinprøver til overvågning af din nyrefunktion (10 ml pr. prøve).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Vurdering af bivirkninger.	<ul style="list-style-type: none"> • Under hele forsøgets forløb
Elektrokardiogram (EKG): optagelse af dit hjertets elektriske aktivitet (du får elektrodeplastre på huden og skal ligge ned ved undersøgelsen). Der foretages tre optagelser under screeningsbesøget samt ved ikke-planlagte besøg.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i serie 1 • Ved afsluttende behandlingsbesøg
MR-scanning eller CT-scanning til vurdering af miltstørrelse.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Hver 6. serie hvis behandlingen fortsættes efter serie 6 • Ved besøg i forbindelse med afslutning af behandling (hvis ikke foretaget i forudgående 12 uger)
Knoglemarvsprøve for at bestemme din sygdomstilstand og til biomarkøranalyse. Der udtages knoglemarvsaspirat ved at en nål føres gennem knoglen.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hver 6. serie hvis der fortsættes efter serie 6 • Ved afsluttende behandlingsbesøg (kun hvis ikke foretaget i forudgående 12 uger)
Du vil blive bedt om at udfylde tre spørgeskemaer med henblik på at vurdere din egen opfattelse af din helbredstilstand og livskvalitet.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Opfølgning på sikkerhed: Du kan finde nærmere oplysninger i afsnittet "Opfølgning på sikkerhed" i dette dokument.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>For crizanlizumab</u> – 30 dage efter sidste dosis forsøgsbehandling + yderligere et besøg 105 dage efter sidste dosis

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>For sabatolimab</i> – 30 dage efter sidste dosis med forsøgsbehandling + yderligere et besøg 90 dage og 150 dage efter sidste dosis
Mulig overnatning på hospitalet (vurderes af forsøgslægen om relevant).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i serie 1

For forsøgsbehandling 5 med ruxolitinib + NIS793 gennemføres følgende undersøgelser / procedurer

Planlagte undersøgelser/procedurer	Tidspunkt
Indsamling af oplysninger om dig (alder, køn, etnisk tilhørsforhold og race), din sygehistorie, diagnose, aktuel status for din sygdom samt hvilken behandling, du har fået for denne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Information om hvilken medicin du tager/har taget, om du har gennemgået behandling og/eller procedurer uden lægemidler, og om du har modtaget transfusioner.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Mulig overnatning på hospitalet (vurderes af forsøgslægen om relevant).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i serie 1
Lægeundersøgelse.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Vurdering af hvor godt du er i stand til at udføre dagligdags aktiviteter.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Blodprøver.	<ul style="list-style-type: none"> • Se bilag 3 for nærmere information om hvilke blodprøver, der tages og hvornår •
Højde.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden
Vægt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Vitale tegn (blodtryk, puls og temperatur).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hvert besøg på hospitalet • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Mål af størrelse på milt.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4

	<ul style="list-style-type: none"> • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Urinprøver til overvågning af din nyrefunktion.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Uringraviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i hver serie, hvis ikke der tages blodprøve til graviditetstest. Blodprøve foretrækkes.
Vurdering af bivirkninger.	<ul style="list-style-type: none"> • Under hele forsøgets forløb
Elektrokardiogram (EKG): optagelse af dit hjertets elektriske aktivitet (du får elektrodeplastre på huden og skal ligge ned ved undersøgelsen).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i serie 1 • Ved afsluttende behandlingsbesøg
MR-scanning eller CT-scanning til vurdering af miltstørrelse. <i>(hvis MR- eller CT-scanning er foretaget inden for 56 dage før du starter i forsøget, kan forsøgslægen beslutte at anvende resultatet af disse undersøgelser)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Hver 8. serie hvis behandlingen fortsættes efter serie 8 • Ved besøg i forbindelse med afslutning af behandling (hvis ikke foretaget i forudgående 12 uger)
Knoglemarvsprøve for at bestemme din sygdomstilstand og til biomarkøranalyse. Der udtages knoglemarvaspirat ved at en nål føres gennem knoglen.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved hver 8. serie hvis der fortsættes efter serie 8 • Ved afsluttende behandlingsbesøg (kun hvis ikke foretaget i forudgående 12 uger)
Du vil blive bedt om at udfylde tre spørgeskemaer med henblik på at vurdere din egen opfattelse af din helbredstilstand og livskvalitet.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Opfølgning på sikkerhed: Du kan finde nærmere oplysninger i afsnittet "Opfølgning på sikkerhed" i dette dokument.	<ul style="list-style-type: none"> • 30 dage + 90 dage efter sidste behandlingsbesøg

Uanset behandlingsarm kan du blive spurgt, om du ønsker at give en tilbagemelding (feedback) på din personlige oplevelse af dette forsøg ved hjælp af et spørgeskema. Dette er frivilligt og vil ikke påvirke din øvrige behandling. Din tilbagemelding kan muligvis hjælpe med at forbedre oplevelsen af deltagelsen i et forsøg for andre i fremtiden. Din feedback vil blive holdt fortroligt.

Indsamling af biologiske prøver i forsøget

Hvis du deltager i forsøget i 6 serier (24 uger), vil der i alt blive taget op til ca. 300 ml blod. Hvis din deltagelse fortsætter efter serie 6, vil der i alt pr. serie (hver 4 uger) blive taget op til ca. 42 ml blod.

Ved screeningsbesøget udtages der op til ca. 45 ml blod til undersøgelse af bl.a. antal blodceller, blodkemi, blodets evne til at størkne og skjoldbruskkirtlens funktion. Ved efterfølgende besøg tages der op til ca. 10 ml blod til denne slags blodprøver. Se også bilag 1 - 5.

Blodprøver til farmakokinetik (PK)-analyser:

Eudract nr.: 2019-000373-23

De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden J. nr.: H-19051940

DK ICF skabelon v02 – 2019-MAR-18, Global ICF Part 2 v.05.07 dateret 15-Mar-2021, Protokol v05 dateret 23-feb-2021

Der tages blodprøver for at undersøge farmakokinetikken (PK), dvs. hvad der sker med forsøgsbehandlingen (ruxolitinib, siremadlin, sabatolimab, crizanlizumab, LTT462 eller NIS793) i kroppen over en tidsperiode (f.eks. hvordan den optages, fordeles, nedbrydes, og udskilles af kroppen). Der tages maksimalt 175 ml blod i alt i hele forsøget til PK analyser, hvis du behandles i 6 måneder. For patienter, der behandles med ruxolitinib og crizanlizumab, vil der blive taget 6 ml blod ved hver PK prøve efter serie 6. For patienter, der behandles med ruxolitinib og sabatolimab, vil der blive taget 8,5 ml blod ved hver PK prøve efter serie 6.

De prøver der er tilovers kan også blive brugt til PK-analyser og/eller biomarkøranalyse (se afsnittet om blod- og knoglemarvsprøver til biomarkøranalyser).

Forsøgslægen vil fortælle dig, hvornår du vil få taget blodprøver. Du kan se i bilag 4 på hvilke tidspunkter, du vil få taget PK prøver. Forsøgslægen kan endvidere vælge at tage PK-prøver på flere tidspunkter, hvis du oplever bivirkninger, eller hvis der er formodning om immunogenicitet (se nærmere om immunogenicitet nedenfor).

Blodprøver til immunogenicitetsanalyser:

For ruxolitinib i kombination med crizanlizumab og ruxolitinib i kombination med sabatolimab samt ruxolitinib i kombination med NIS793:

Som et respons på behandling kan din krop danne antistoffer, der binder sig til crizanlizumab/sabatolimab/NIS793. Dette kaldes immunogenicitet. Et antistof er et specielt protein i blodet, som kroppen danner til at hjælpe med at bekæmpe stoffer, som kroppen ikke genkender og opfatter som fremmede, f.eks. bakterier, virus og andre fremmede stoffer, der kommer ind i dit blod. Det er muligt, at disse antistoffer kan nedsætte effekten af crizanlizumab/sabatolimab/NIS793. Resultaterne af disse analyser vil blive brugt til bedre at forstå dit respons på forsøgsbehandlingen. De blodprøver, der er tilbage fra PK-analysen (se bilag 4), bruges til at analysere for disse specifikke antistoffer.

Den mængde blod, der skal bruges til at analysere for antistoffer i forbindelse med crizanlizumab, er ca. 3,5 ml ved hvert besøg, og der tages maksimalt 35 ml blod i alt i hele forsøget til immunogenicitetsanalyse, hvis du behandles frem til serie 6. Hvis du behandles ud over de planlagte 6 serier, vil der blive udtaget højst 3,5 ml blod ved hver 3. serie frem til du afslutter behandlingen.

Den mængde blod, der skal bruges til at analysere for antistoffer i forbindelse med sabatolimab, er ca. 2 ml ved hvert besøg, og der tages maksimalt 20 ml blod i alt i hele forsøget til immunogenicitetsanalyse, hvis du behandles frem til serie 6. Hvis du behandles ud over de planlagte 6 serier, vil der blive udtaget højst 2 ml blod ved hver 3. serie, frem til du afslutter behandlingen.

Den mængde blod, der skal bruges til at undersøge for antistoffer i forbindelse med NIS793 er ca. 3,5 ml ved hvert besøg og maksimalt 32 ml hvis du behandles frem til serie 8. Hvis du får behandling herefter, vil der blive taget 3,5 ml blod til immunogenicitetsanalyse hver 3. måned, indtil du ophører med behandlingen. Dine tiloversblevne prøver kan også blive brugt til undersøgende biomarkøranalyse (se afsnittet om blod- og knoglemarvsprøver til biomarkøranalyser).

Blod- og knoglemarvsprøver til biomarkøranalyser:

For at forstå hvilken virkning forsøgsbehandlingerne (ruxolitinib i kombination med enten siremadlin eller crizanlizumab, sabatolimab, LTT462 eller NIS793) har på din kræftsygdom, vil der også være biomarkørundersøgelser i dette forsøg. Biomarkører er vigtige biologiske 'indikatorer', som kan måles i blod- og knoglemarvsprøver. Det er nødvendigt at tage nogle prøver til biomarkøranalyse, før du starter på din forsøgsbehandling og efterfølgende på flere tidspunkter (som beskrevet i skemaerne ovenfor samt i bilag 5), så forskerne kan finde ud af mere om din kræftsygdom og vurdere, om forsøgsbehandlingen virker på din kræft. Prøverne til biomarkøranalyse (blod og knoglemarv) udtages i dette forsøg for at måle markører, der kan

forudsige noget om virkningen af lægemidlet før behandling og/eller være forbundet med virkningen af lægemidlet under behandlingen.

Der udtages mellem ca. 2 - 25,5 ml blod til biomarkøranalyse nærmere beskrevet i bilag 5 for de pågældende besøg.

Der udtages ca. 1-2 ml knoglemarvsprøve til biomarkøranalyse ved besøgene beskrevet i bilag 5.

I de fleste tilfælde tages blod- og knoglemarvsprøverne til biomarkøranalyser på samme tid som de blod- og knoglemarvsprøver, der bruges til klinisk undersøgelse for at overvåge din sygdom. Det er planen, at prøverne til biomarkøranalyse (blod og knoglemarv), som du får taget i dette forsøg, også bruges til at undersøge og lave analyse af f.eks. mutationer/ændringer eller udtryk af flere gener og proteiner, der er relateret til forsøgslægemidlerne, relevante for din kræftsygdom, eller som kan give en bedre forståelse af kræften, og hvordan lægemidlerne kan virke ved kræft.

Øvrige oplysninger om biologiske prøver

Blod, urin og knoglemarvsprøver vil enten blive analyseret lokalt eller i første omgang blive behandlet på hospitalet og videresendt enten samme dag eller i løbet af 1-2 måneder, direkte eller via et centrallaboratorium i Storbritannien til analyse og opbevaring hos laboratorier i Storbritannien, Frankrig og USA.

Nogle af dine blodprøver vil således blive opbevaret på forsøgscentret i op til 1-2 måneder, før de sendes til centrallaboratoriet. En sådan periodevis opbevaring af biologisk materiale kaldes en forskningsbiobank og formålet er at samle flere prøver til samlet forsendelse. Forskningsbiobanken på forsøgscenteret lukkes ned, når forsøget afsluttes. Der findes danske regler for forskningsbiobanker, som vi vil overholde. Prøver, som er sendt til udlandet, er underlagt det pågældende lands lovgivning for forskningsbiobanker.

Forsendelse af prøverne sker i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen og databeskyttelseslovgivningen. Ved overførsel til tredjelande overholdes persondataforordningens kapitel V.

Dine biologiske prøver vil blive kodet med et unikt nummer og vil, i det omfang det er tilladt i henhold til gældende love og bestemmelser, blive opbevaret under Novartis' kontrol i højst 15 år hvorefter de destrueres.

Ud over de ovenstående beskrevne analyser kan dine blod- og knoglemarvsprøver blive brugt til at udvikle en ny biologisk analysemetode. En biologisk analyse er en hvilken som helst form for medicinsk analyse, der kan bruges af en læge eller laboratoriepersonale som hjælp til at finde ud af, om behandling med et bestemt lægemiddel ville virke hos en person eller ej eller til at vurdere sygdommens respons på et specifikt lægemiddel.

Novartis vil være enejer af alle data og opdagelser, der fremkommer af disse biomarkørundersøgelser. Kommercielle produkter, der udvikles hos Novartis eller på virksomhedens udpegede laboratorium som et resultat af disse biomarkørundersøgelser, vil være fra analysen af alle de prøver, der er indsamlet i dette forsøg, og ikke fra den enkelte forsøgspersons prøve. Hvis der udvikles et kommercielt produkt, vil Novartis eje det kommercielle produkt, og du vil ikke få økonomisk udbytte af et sådant produkt.

Afslutning af forsøgsbehandlingen

Fortæl forsøgslægen eller forsøgspersonalet, hvis du beslutter dig for at afbryde forsøgsbehandlingen, eller hvis du gerne vil stoppe helt med behandlingen. Du vil blive bedt om at komme til forsøgsstedet til et besøg i forbindelse med afslutning af behandlingen så hurtigt som muligt for at forsøgspersonalet kan høre, hvordan du har det og for at få udført de undersøgelser, der er beskrevet i skemaet ovenfor (undersøgelser "ved det afsluttende besøg"). Hvis du får ruxolitinib og

	<p>siremadlin eller ruxolitinib og LTT462, skal du returnere tiloversblevne tabletter og kapsler til forsøgslægen eller forsøgspersonalet.</p> <p>Efter afslutning af behandlingsperioden vil du gå ind i næste fase, der kaldes perioden til opfølgning på sikkerhed. I denne periode indsamles sikkerhedsrelaterede oplysninger.</p>
Sikkerhedsopfølgning	<p>Efter at du er stoppet med forsøgsbehandlingen, vil forsøgslægen eller forsøgspersonalet bede dig om at komme til et besøg til opfølgning på sikkerhed 30 dage efter ophør med forsøgsbehandlingen og yderligere et besøg til opfølgning på sikkerhed, 90 dage (hvis du får ruxolitinib + NIS793), 90 og 150 dage efter (hvis du får ruxolitinib + sabatolimab) og 105 dage efter (hvis du får ruxolitinib + crizanlizumab). Ved det/de respektive besøg vil der blive foretaget de undersøgelser, der er beskrevet i skemaet ovenfor samt bilag 1, 2 og 3 (undersøgelser "ved opfølgning på sikkerhed"). Hvis sikkerhedsopfølgningen foregår pr. telefon, vil der ikke blive taget blodprøver.</p> <p>Der tages maksimalt 22 ml blod til blodprøver ved et besøg til opfølgning på sikkerhed.</p>
Adgang til forsøgsbehandling efter forsøgets afslutning	<p>Hvis forsøgslægen skønner, at du kan have glæde af at fortsætte med forsøgsbehandlingen efter, at du er afsluttet i forsøget, vil Novartis gøre sit yderste for at sørge for fortsat forsøgsbehandling uden for forsøget som en del af Novartis' program med adgang til forsøgsbehandling efter forsøget. Dette kan gøres i henhold til, hvad der er tilladt, og i overensstemmelse med love og bestemmelser i Danmark. Hvis Novartis af en eller anden grund stopper udviklingen af forsøgsbehandlingen, f.eks. hvis det viser sig, at virkningen ikke er tilfredsstillende, vil Novartis arbejde sammen med din egen læge om at sikre, at du får en anden effektiv behandling, der er tilgængelig i dit land.</p>

Når forsøget er færdigt, og alle de indsamlede data er analyseret, vil forsøgslægen få en oversigt over forsøgsresultaterne. Forsøgslægen og/eller -personalet kan fortælle dig om resultaterne.

Forsøgets resultater vil blive offentliggjort. Ved enhver offentliggørelse vil alle forsøgsparticipanter forblive anonyme.

Når forsøget er afsluttet, vil et sammendrag af resultaterne blive offentliggjort på www.novartisclinicaltrials.com, www.ClinicalTrials.gov og/eller på European Clinical Trials Database (EudraCT, www.eudract.ema.europa.eu/).

I tilfælde af restriktioner, som følge af den globale pandemi, vil forsøgspersonalet planlægge dine forsøgsbesøg ud fra, hvad der er muligt. Det kan f.eks. være fysiske besøg der ændres til telefonopkald, eller forsøgsbesøg og blodprøve kontrol på lokalt sygehus. I sådanne tilfælde kan det blive nødvendigt at dele dine personlige informationer (f.eks. sygdomsstatus og CPR-nummer), med personalet på dit lokale sygehus.

3.2 Kan jeg beslutte at stoppe min deltagelse i forsøget?

Du kan når som helst stoppe din deltagelse i forsøget. Hvis du ikke længere ønsker at være med, skal du informere forsøgslægen. Dette kan betyde:

- (i) Du stopper med forsøgsbehandlingerne og fortsætter med forsøgsbesøgene. Hvis du beslutter at stoppe med forsøgsbehandlingerne, vil du blive bedt om at komme til forsøgsbesøg på forsøgscentret så snart som muligt for at blive undersøgt. Hvis du får ruxolitinib, siremadlin og/eller LTT462, skal du returnere tiloversblevne tabletter og kapsler til forsøgslægen eller forsøgspersonalet.

- (ii) Du stopper med forsøgsbehandlinger og alle fremtidige forsøgsbesøg. Forsøgslægen eller forsøgspersonalet kan spørge dig om lov til at ringe til dig med regelmæssige mellemrum for at høre, hvordan du har det, indtil forsøget er afsluttet.

De oplysninger, der allerede er indsamlet om dig i forsøget, herunder dine prøver (defineret som personoplysninger i denne information), vil blive brugt sammen med de oplysninger, der er indsamlet fra andre forsøgspersoner i forsøget i henhold til den informerede samtykkeerklæring og gældende lovgivning.

Udover at stoppe din deltagelse i forsøget kan du beslutte at trække dit samtykke tilbage. Dette er forklaret i afsnit 3.3.

3.3 Kan jeg trække mit samtykke til deltagelse i forsøget tilbage?

Du kan godt trække dit samtykke tilbage fra forsøget. Hvis du ønsker dette, skal du altid informere forsøgslægen. Dette betyder, at du ønsker at stoppe hele din deltagelse i forsøget samt yderligere indsamling og brug af dine personoplysninger.

Du kan drøfte anden mulig behandling med forsøgslægen.

Novartis vil fortsætte med at opbevare og bruge de indsamlede forsøgsrelaterede oplysninger om dig (herunder alle data fra analysen af dine prøver frem til tidspunktet for din tilbagetrækning af dit samtykke) i henhold til gældende lovgivning. Dette gøres for at garantere, at forsøgets resultater kan dokumenteres, for at bestemme virkningerne af forsøgsbehandlingen og for at sikre komplet forsøgsdokumentation.

Du har også altid ret til at anmode om at få dine indsamlede biologiske prøver destrueret (eller returneret).

De af dine prøver, der endnu ikke er blevet analyseret på det tidspunkt, hvor du trækker dit samtykke tilbage, vil ikke blive brugt. Prøverne vil blive opbevaret og destrueret i henhold til gældende lovkrav.

3.4 Kan der være grunde til, at min forsøgsbehandling eller deltagelse i forsøget bliver stoppet før tid?

Forsøgslægen kan beslutte, at du skal stoppe i forsøget, hvis det er til dit eget bedste. Dette gælder også, selv om det er mod din egen vilje. Forsøgslægen vil i så fald tale med dig om dine muligheder.

Eksempler på, hvorfor du kan være nødt til at stoppe med nogle eller alle forsøgsaktiviteter, herunder forsøgsbehandling, er:

1. Du har brug for behandling, der ikke er tilladt i dette forsøg.
2. Du følger ikke de instruktioner, du har fået.
3. Du bliver gravid. (Hvis du eller din partner bliver gravid, vil hun blive anmodet om at læse/underskrive et separat samtykke for indsamling af oplysninger om graviditeten).
4. Du oplever bivirkninger fra forsøgsbehandlinger, som du ikke kan acceptere.
5. Forsøgslægen mener, at det kan være skadeligt for dig at blive i forsøget, og det ikke er til dit eget bedste at fortsætte.
6. Din sygdom forværres.
7. Novartis beslutter at stoppe dette forsøg.

3.5 Hvem ejer de data og resultater, der genereres under forsøget?

Novartis vil eje alle de data og resultater, der genereres under dette forsøg.

3.6 Kan mine biologiske prøver bruges efter forsøget? (Anmodninger fra sundhedsmyndighederne).

Sundhedsmyndighederne kan anmode om yderligere undersøgelse af dine biologiske prøver for at generere flere forsøgsdata. I det tilfælde vil Novartis foretage de ønskede undersøgelser.

4 Hvad er de mulige fordele, hvis jeg deltager i dette forsøg?

Det er ikke sikkert at deltagelse i forsøget vil gavne dig direkte, men vi kan muligvis lære nyt, der vil kunne hjælpe andre med den samme sygdom. Det vides endnu ikke om ruxolitinib i kombination med siremadlin, sabatolimib, crizanlizumab, LTT462 eller NIS793 er gavnligt for patienter med MF.

5 Hvad er de mulige bivirkninger, risici og ulemper, hvis jeg deltager i dette forsøg?

Der kan være bivirkninger, risici og ulemper forbundet med at tage/få forsøgsbehandlingen og ved de undersøgelser, der udføres i forsøgsregi, herunder også uforudsete risici og belastninger. De fleste af bivirkningerne beskrevet nedenfor forventes at gå over, efter at behandlingen er blevet afbrudt, eller de kan behandles med medicin.

Du skal fortælle forsøgslægen, hvis du oplever usædvanlige gener eller bivirkninger, eller hvis du har andre lægebesøg eller indlæggelser uden for forsøget.

Ved hvert besøg vil du blive spurgt om du har oplevet usædvanlige symptomer. Opstår der alvorlige bivirkninger, kan din forsøgsmedicin blive pauseret eller stoppet. Du vil jævnligt blive undersøgt for forværring af bivirkninger. Det kan evt. kræve ekstra besøg, undersøgelser og blodprøver.

Nedenfor kan du læse mere om mulige bivirkninger, risici og ulemper:

5.1 Bivirkninger

Mulige bivirkninger ved ruxolitinib:

Meget almindelige bivirkninger, kan forekomme hos 1 eller flere ud af 10 patienter
<p>De meget almindelige bivirkninger der er set (ved mere en 1 ud af 10 patienter) med myelofibrose eller polycytemia vera inkluderer et lavt antal af røde blodlegemer (anæmi), lavt antal af hvide blodlegemer (neutropeni), eller lavt antal blodplader (trombocytopeni), blå mærker, urinvejsinfektion, høj niveau af kolesterol eller triglycerider (fedt) i blodet, svimmelhed, hovedpine, vægtøgning, helvedsild (herpes zoster), unormale resultater af blodprøver for leverfunktion, nedsatte tarmbevægelser der fører til forstoppelse, forhøjet blodtryk, der kan føre til svimmelhed og hovedpine.</p> <p>Dette betyder at der kan være øget risiko for at få infektioner inklusiv lungebetændelse og bronkitis mens du tager forsøgsmedicinen. Du kan få blodmangel og/eller få problemer med blødning, træthed og åndenød. I de fleste tilfælde vil det lave antal blodceller blive normale efter få dages pause med forsøgsmedicinen. Du vil få taget hyppige blodprøver for at følge blodværdierne medens du er i forsøget. Hvis dine blodværdier ikke normaliseres hurtigt efter pause kan ruxolitinib blive pauseret i længere tid og evt. genoptages i en reduceret dosis når blodværdierne er normaliseret.</p>
Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter
<p>Almindelige bivirkninger hos patienter med myelofibrose eller polycytemia vera omfatter øget mængde luft i tarmene og lavt antal af alle tre typer blodlegemer – røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader.</p>
Ikke almindelige bivirkninger, kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 patienter
<p>Der er mindre hyppigt set opblussen af tuberkulose hos patienter, som fik ruxolitinib til behandling af myelofibrose. Symptomerne på tuberkulose er vedvarende hoste med blodigt opspyt, feber, nattesved og vægttab. Fortæl forsøgslægen, hvis du oplever nogle af disse symptomer. Fortæl også lægen, hvis du har haft en tuberkuloseinfektion før, eller hvis du har været i kontakt med tuberkulose tidligere.</p>

Behandling med ruxolitinib bør ikke ophøre brat, da der kan være risici forbundet med et hurtigt ophør med ruxolitinib. Derfor bør dosis af ruxolitinib nedtrappes gradvist. Patienter med myelofibrose, særligt dem med anden pågående sygdom, som pludselig er stoppet med at tage ruxolitinib, har indberettet symptomer, der er forbundet med inflammation, angst, søvnløshed eller svaghed og tilbagevendende symptomer på myelofibrose. Fortæl forsøgslægen, hvis du oplever nogle af disse symptomer.

Det vides ikke, om ruxolitinib kan påvirke væksten af hepatitis B-virus hos patienter med en kronisk hepatitis B-infektion. Fortæl forsøgslægen, hvis du har kronisk viral hepatitis eller har haft viral hepatitis (leverbetændelse) tidligere.

En sjælden sygdom med navnet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er set hos en forsøgsdeltager, der fik ruxolitinib. PML kommer af en virusinfektion, der giver hjerneskade, og kan være livsfarlig. Det vides ikke, om dette skyldtes behandling med ruxolitinib, da der er set PML hos patienter med former for blodkræft, herunder myelofibrose, som ikke blev behandlet med ruxolitinib.

Nogle former for hudkræft, herunder basalcellekræft, pladecellekræft og en sjælden og aggressiv type hudkræft, der kaldes Merkelcellekarcinom, er set hos patienter, som fik ruxolitinib. Det vides ikke, om dette skyldtes behandling med ruxolitinib, da mange af disse patienter enten tidligere har fået konstateret hudkræft eller tidligere er blevet behandlet med hydroxyurea, som er forbundet med flere typer hudkræft.

Mulige bivirkninger ved siremadlin:

Siremadlin er blevet undersøgt både hos patienter med tumorer (kræftkuder) og hos patienter med hæmatologiske kræfttyper både som enkeltstofbehandling og som kombinationsbehandling med andre lægemidler. 208 patienter har fået siremadlin som enkeltstofbehandling og 204 patienter har fået forsøgsmedicinen som kombinationsbehandling. På baggrund af data fra igangværende forsøg hos patienter med hæmatologiske tumorer (93 patienter) er der følgende mulige bivirkninger ved behandling med siremadlin:

Meget almindelige bivirkninger, kan forekomme hos 1 eller flere ud af 10 patienter

De mest almindelige bivirkninger, der menes at være forårsaget af siremadlin, er: Kvalme, lavt antal blodplader, som hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni). Trombocytopeni kan eventuelt medføre øget risiko for blødninger og tendens til blå mærker, anæmi (også kaldet blodmangel), som kan betyde af du føler dig mere træt, og lavt antal af hvide blodlegemer (leukopeni og neutropeni) med risiko for infektioner og feber, der kan kræve indlæggelse. Der er også set tumorlysesyndrom, som er en tilstand forårsaget af hurtig kræftcelledød med risiko for skade på særligt nyrer. Hvis ubehandlet kan tilstanden være livstruende. Der er også set bivirkninger i form af opkastning, nedsat appetit, diarré, træthed og svaghedsfølelse.

Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter

Almindelige bivirkninger, der menes at være forårsaget af siremadlin, er: forhøjet niveau af urinsyre (hvilket kan medføre ledsmerter og/eller nyrepåvirkning), lavt calcium i blodet (hypocalciæmi), nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni), stigning i leverenzymen (amylase og lipase), akut nyrepåvirkning (oftest i forbindelse med tumorlysesyndrom), forhøjet serumkreatinin (tegn på forstyrret nyrefunktion), knoglemarvssvigt, højt eller lavt niveau af fosfat i blodet (henholdsvis hyperfosfatæmi og hypofosfatæmi), lavt blodtryk (hypotension), hårtab, højt kaliumniveau i blodet (hyperkaliæmi), følelse af utilpashed og feber.

Nogle af ovennævnte bivirkninger var svære og/eller alvorlige. Følgende bivirkninger blev set hos mindst to patienter med en tilstand som din, menes at være forårsaget af siremadlin og blev anset for at være svære og/eller alvorlige: Fald i antallet af blodplader, røde blodlegemer (blodmangel) og antallet af hvide blodlegemer (herunder neutrofile granulocytter) samt svækket immunsystem, feber, tumorlysesyndrom, forhøjet lipase (skade på bugspytkirtel) og fald i fosfat indholdet i blodet.

Tumorlysesyndrom, som kort nævnt ovenfor, er en tilstand, der kan forekomme, når tumorceller dør meget hurtigt af forsøgsmedicinen. Når tumorceller dør, frigives nogle stoffer, der kan være giftige for organer i kroppen, særligt nyrer og hjerte. Da dette kan ske meget hurtigt, er det vigtigt, at dit blod ofte kontrolleres for de stoffer, der frigives af de døende tumorceller. Risikoen for, at denne tilstand opstår, er lavere hos patienter, der behandles mod MF, myelofibrose efter essentiel trombocytose (PET-MF) og myelofibrose efter polycythaemia vera (PPV-MF). Når du starter forsøgsbehandlingen, vil forsøgslægen overvåge dit blod nøje for at holde øje med denne tilstand og behandle den, hvis den opstår.

I det samme forsøg har 111 patienter med en anden type kræft (solide tumorer) også fået siremadlin. Disse patienter har oplevet andre bivirkninger end de bivirkninger, der er set hos patienter med blodkræft. Bivirkninger, som menes at være forårsaget af siremadlin, var: Smagsforstyrrelser, mavesmerter, forstoppelse, væggtab, fald i niveauet af lymfocytter (hvilket kan nedsætte immunsystems evne til at beskytte mod infektioner) samt forhøjet niveau af aspartataminotransferase (tegn på leverskade).

Der er en mulighed for, at siremadlin kan øge risikoen for reaktioner med fotosensibilitet (huden bliver mere lysfølsom). Derfor anbefales det ikke at solbade eller gå i solarium, mens du er i behandling med siremadlin. Det anbefales også at beskytte huden mod solen ved at søge skygge, bruge hat/kasket og anvende solcreme med solfaktor på mindst 30 samt have solbeskyttende tøj på.

Mulige bivirkninger ved crizanzumab:

Baseret på data fra to kliniske forsøg med crizanzumab til 111 patienter med seglcellesygdom er der følgende mulige bivirkninger ved behandling med crizanzumab (dosis på 5 mg/kg):

Meget almindelige bivirkninger, kan forekomme hos 1 eller flere ud af 10 patienter

De mest almindelige bivirkninger til crizanzumab er: Kvalme, mavesmerter, feber, rygsmerter og ledsmerter.

Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter

Almindelige bivirkninger til crizanzumab er: diarré, kløe, opkastning, smerter i brystmuskulaturen, myalgi (muskelsmerter), smerter i mund og hals, smerte eller hævelse ved infusionsstedet, og infusionsrelaterede reaktioner, se mere nedenfor:

Infusionsrelaterede reaktioner:

Infusion af medicin som crizanzumab kan medføre uønskede bivirkninger under eller efter infusionen. Disse såkaldte infusionsrelaterede reaktioner består ofte af symptomer som feber, kuldegysninger, kvalme, opkastning, træthed, svimmelhed, udslæt, nældefeber, kløe, hævelse i munden eller halsen, diarre, øget svedtendens, åndenød eller hvæsende vejrtrækning. Derudover har patienter oplevet muskel-/knoglesmerter (eks. smerter i ryggen, knogler/led og muskler), eller hovedpine under og efter infusionen. De fleste af disse reaktioner var milde eller moderate.

Infusionsrelaterede reaktioner kan være alvorlige eller livstruende og kræve hospitalsindlæggelse. Potentielle alvorlige infusionsrelaterede reaktioner er observeret hos patienter behandlet med crizanzumab. Det lægefaglige personale i dette kliniske forsøg vil være forberedt, hvis der opstår en infusionsrelateret reaktion. Fortæl straks forsøgspersonalet eller din læge, hvis du oplever nogle af de ovenfor nævnte symptomer.

Påvirkning af blodprøveresultater:

Crizanzumab kan påvirke laboratorieprøverne, hvor antallet af blodplader i dit blod måles. Dette forventes ikke at påvirke din sikkerhed, men kan medføre, at der i visse tilfælde kan være brug for

at tage en ny blodprøve og gentage analysen af antallet af blodplader. Tal med forsøgslægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan dette kan påvirke din behandling.

Mulige bivirkninger ved sabatolimab:

Baseret på sikkerhedsdata fra 159 kræftpatienter behandlet med sabatolimab, er der følgende mulige bivirkninger ved behandling med sabatolimab:

Meget hyppige bivirkninger, kan forekomme hos mere end 1-10 ud af 100 patienter:
Træthed, kvalme, nedsat appetit, diarre og opkastning
Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter
Almindelige bivirkninger, der menes at være forårsaget af sabatolimab, er: unormale levertal (mulig leverpåvirkning), øget værdi af leverenzymet lipase, svaghedsfølelse, hududslæt, forhøjet blodsukker og ledsmerter.
På baggrund af forsøg hos laboratoriedyr og kliniske forsøg med andre lægemidler med en tilsvarende virkningsmekanisme formodes det, at forsøgsbehandlingen kan føre til aktivering af immunceller i blodet og give en allergisk reaktion.
Infusion af antistoffer som sabatolimab forbindes ofte med infusionsrelaterede reaktioner, særligt første gang lægemidlet gives. Infusionsrelaterede reaktioner giver normalt symptomer som rødmen, og mindre hyppigt stivhed i kroppen, feber, kuldegysninger, kvalme, opkastning, hovedpine, svimmelhed, åndenød, lavt blodtryk, udslæt eller kløe og svaghed. I tilfælde af at forsøgsmedicinen løber udenfor blodbanen til det omkringliggende væv, kan det give midlertidig smerte og hævelse.

Da der er risiko for hudproblemer hos patienter, der behandles med sabatolimab, vil forsøgslægen checke dette med dig, når du kommer til kontrol. Forsøgslægen vil også spørge til, om du har nogle fordøjelsesproblemer, da en af de mulige bivirkninger af sabatolimab behandlingen er inflammation (irritation) i tarmene.

Mulige bivirkninger ved LTT462:

LTT462 er i en tidlig udviklingsfase i forhold til at blive testet hos patienter, hvilket betyder, at der er begrænset information om bivirkninger tilgængelig. Indtil nu er 146 cancerpatienter blevet behandlet med LTT462 (enten som enkeltstofbehandling eller som kombinationsbehandling) og følgende er mulige bivirkninger, som er baseret på 65 patienter, som blev behandlet med enkeltstofbehandling i forskellige doser:

Meget almindelige bivirkninger, kan forekomme hos 1 eller flere ud af 10 patienter
De mest almindelige bivirkninger til LTT462 er: Diarré, kvalme, udslæt, opkastning, træthed, forhøjet kreatininfosfokinase, hvilket kan tyde på muskelskade eller nedbrydning af muskelvæv, ændringer i synet og celleforandringer bagest i øjet (nethinden), nedsat appetit, kløe, akne og forhøjet levertal (ASAT).
Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 patienter
Almindelige bivirkninger til LTT462 blev set hos <u>mere end</u> 2 patienter og er: Forhøjet nyretal i blodet (kreatinin), hududslæt, tør hud, akne, forhøjet levertal (ASAT), forhøjet bugspytkirteltal

(amylase), hovedpine, muskelsmerter, og hævede underben og hænder. Forstyrrelser i øjet i form af væske under nethinden, som evt. kræver behandling med medicin eller laser, sløret syn, forstyrrelser i nethinden, hvilket for det meste var forbigående.

Almindelige bivirkninger til LTT462 blev set hos 2 patienter og var: Hårtab, lavt antal røde blodceller, ledsmerter, forhøjet bilirubin i blodet (unormalt levertal), dehydrering (væskemangel), ændret smag, forhøjet niveau af fosfat og lipase i blodet, nedsat antal hvide blodlegemer, udslæt blister på huden og lavt antal blodplader.

Mulige bivirkninger ved NIS793:

NIS793 er i en tidlig udviklingsfase i forhold til at blive testet hos patienter. Det betyder, at der er begrænset information om bivirkninger tilgængelig. Baseret på data fra 118 cancerpatienter behandlet med dette stof (enten som enkeltstofbehandling eller i kombination med anden immunoterapi) er følgende mulige bivirkninger ved at tage NIS793:

Almindelige bivirkninger, kan forekomme hos 1 til 10 ud af hver 100 patienter

De almindelige bivirkninger blev set hos mere end 2 patienter og er relateret til: træthed, udslæt, kvalme, nedsat appetit, kløe, feber, udslæt evt. med hævelse, for lavt stopskifte, reaktion efter infusion, opkastning, forhøjet levertal (ASAT), næseblod.

Infusion af antistoffer som NIS793 er ofte forbundet med infusionsreaktioner og især første gang. Infusionsreaktioner er almindeligvis symptomer som feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, svimmelhed, kortåndethed, lavt blodtryk, udslæt og kløe samt svaghedsfølelse.

Ulemper ved ruxolitinib i kombination med enten soremadlin, crizanzumab, sabalimumab, LTT462 eller NIS793:

Dette er det første forsøg, som undersøger ruxolitinib kombineret med enten siremadlin, crizanzumab, sabalimumab, LTT462 eller NIS793. Mens du deltager i dette forsøg, er der risiko for, at du kan få de bivirkninger, der er anført i dette dokument. De forventede bivirkninger kan variere fra person til person og vil også være afhængige af, hvilken behandling du får. Der kan også opstå problemer eller bivirkninger, der på nuværende tidspunkt ikke er kendt til (bl.a. baseret på de nye kombinationer).

Risici og ubehag ved forsøgsprocedurer og undersøgelser:

Blodprøver: Som en del af forsøget vil du få taget blodprøver. Ulemperne ved at få taget blodprøver kan omfatte besvimelse, smerter og/eller blå mærker. Der kan i sjældne tilfælde komme et lille sår eller infektion på det sted, hvor nålen har været stukket ind.

Knoglemarvsprøve: En knoglemarvsprøve udtages i lokal bedøvelse ved en procedure, hvor der tages en prøve af knoglemarven fra hoftekammen ved hjælp af en nål og en sprøjte. Ved proceduren kan der opstå blødning, infektion, smerte eller andre gener. Forsøgspersonalet vil informere dig yderligere om denne undersøgelse, inden den udføres. Selvom der anvendes lokal bedøvelse vil de fleste opleve kortvarig smerte ved udtagelsen af selve knoglemarven.

EKG: Huden på brystkassen kan blive irriteret der, hvor elektroderne har været påsat.

Risici forbundet med Ekko cardiogram og MUGA scanning (kun for patienter der behandles med LTT462)

Et ekkocardiogram (ultralyds scanning af hjertet) og MUGA scanning kan evt. blive lavet for at undersøge dit hjertes funktion.

Ekkocardiogram er en rutine undersøgelse med lydbølger, der hurtigt viser hjertets "helbredstilstand". Der påføres en gel på brystområdet og et stavlignende instrument bruges til at finde lydbølgerne der viser hjertet. Der er ingen ubehag forbundet med det.

En MUGA scanning er en scanning, der undersøger hjertets funktion ved at bruge en radioaktiv isotop. Isotopen indgives i en blodårer, og "mærker" dine røde blodlegemer, så et specielt kamera kan følge dit blod gennem hjertet. Under scanningen skal du ligge stille uden at tale. Den mængde stråler du får af isotopen, anses for at være meget lav, og uden risici for dig. Du kan opleve ubehag når væsken med isotopen sprøjtes ind i en blodåre.

Øjenundersøgelse: Der vil være behov for at dryppe øjnene, (hvilket kan svie lidt), så man bedre kan se ind i øjet. Det kaldes at man dilaterer (udvider) pupillen. Dette kan medføre øget lysfølsomhed nogle få timer efter drypningen. I sjældne tilfælde kan øjendråberne forårsage midlertidigt forhøjet tryk i øjet, som kan medføre kvalme og smerter. Din forsøgslæge vil vejlede dig, såfremt noget dette sker for dig.

Risici forbundet med billeddiagnostik (MR- og/eller CT-scanning):

I forbindelse med forsøget kan der, som beskrevet i skemaet i afsnit 3.1, blive udført enten MR-scanning eller en CT-scanning i screeningsforløbet og igen efter 6 seriers behandling i forbindelse med det afsluttende besøg. Ved udførelse af disse undersøgelser, er det vigtigt, at du fortæller forsøgspersonalet, hvis du er gravid eller mistænker at være det, da undersøgelserne muligvis kan skade et ufødt barn.

Før scanningen vil du muligvis få sprøjtet et kontraststof ind i blodåre (vene). Kontraststoffet spreder sig i kroppen via blodet og hjælper med at gøre scanningsbillederne skarpere. Kontraststoffet kan give kvalme, besvimelse, forårsage smerte, varme, hævelse, blå mærker, en lille blodansamling eller infektion på indstiksstedet.

Nogle mennesker føler sig indelukket (klaustrofobi), mens de ligger i maskinerne, der anvendes til MR- og/eller CT- scanning.

Særligt for MR-scanning:

Du kan muligvis ikke blive MR-scannet, hvis du har metal i kroppen, f.eks. en kunstig hofte, høreapparat, pacemaker, kugler eller smykker, der ikke kan fjernes. Sig det til forsøgslægen, hvis du har metal i kroppen. I forbindelse med MR-scanningen kan du høre bankelyde og få en fornemmelse af, at der bliver varmt. Dette er normalt og bør ikke skabe bekymring.

Du kan i sjældne tilfælde få udslæt eller andre tegn på allergi fra injektionen med kontraststof eller få en sjælden sygdom der giver ar på dele af kroppen. Du skal informere lægen, hvis du har kendte nyreproblemer, da du i så fald muligvis ikke kan få kontraststof i forbindelse med scanningen.

Særligt for CT-scanning:

Du kan få udslæt eller andre tegn på allergi fra injektionen med kontraststof. Du skal informere lægen, hvis du har allergi f.eks. over for skaldyr og/eller medicin, hvis du har astma, forhøjet blodsukker (eller diabetes), hjerteproblemer, nyreproblemer eller problemer med skjoldbruskkirtlen, da alle disse kan øge risikoen for, at der opstår problemer i forbindelse med indgift af kontraststoffet.

Risiko ved anvendelse af røntgenstråler: Ved en CT-scanning anvendes røntgenstråler. Vi undersøger med anvendelse af så få stråler som muligt. Mængden af røntgenstråler måles i millisievert (mSv). Baggrundsstrålingen (den mængde stråling vi alle udsættes for fra jorden, rummet, bygninger m.m.) er i Danmark cirka 3 mSv om året.

En CT-scanning af maven medfører en stråledosis på ca. 12 mSv, hvilket svarer til ca. 4 års baggrundsstråling i Danmark.

Stråledoser i denne størrelsesorden indebærer en risiko for at udvikle en ny kræftsygdom. Raske danskere har en livstids-risiko for at dø af kræft på cirka 25%. Udsættelse for stråledoser på 12 mSv

ville for en rask person teoretisk forhøje denne livstids-risiko fra 25% til ca. 25,06 %. Der kan i dette forsøg blive foretaget CT-scanning af din mave op til 2 gange.

Hvis du i stedet for forsøgsbehandling fik behandling for din sygdom uden for forsøg, ville vi på vores afdeling typisk foretage de samme undersøgelser med ultralydsscanning. Det vil sige at stråledosis ved behandling i forsøget vil være større end den stråledosis, du udsættes for ved et behandlingsforløb uden for forsøget.

Du behandles i dette forsøg for en alvorlig kræftsygdom, og vi vurderer, at stråledosis ved forsøgs-scanningerne er forsvarlig ud fra din samlede situation.

6 Hvad skal jeg vide om prævention og graviditet?

For kvindelige deltagere:

Kvinder, som er gravide eller ammer et barn, kan ikke deltage i dette forsøg. Du skal bekræfte, at du, efter din bedste viden, ikke er gravid nu, og at du ikke planlægger at blive gravid under forsøget.

Forsøg med drægtige dyr har vist, at ruxolitinib kan skade en ufødt eller diende dyreunge. Det vides endnu ikke om behandling med ruxolitinib i kombination med enten siremadlin, crizanlizumab eller sabatolimab, LTT462 eller NIS793 kan skade et ufødt barn og/eller et barn der ammes.

Hvis du er seksuelt aktiv og kan blive gravid, er det vigtigt, at du anvender højeffektiv prævention under behandlingen. Hvis du får ruxolitinib og siremadlin gælder dette også i 30 dage efter den sidste dosis, ved ruxolitinib eller LTT462 gælder 30 dage, 90 dage er gældende for ruxolitinib eller NIS793, ved ruxolitinib og crizanlizumab behandling i 105 dage efter sidste dosis og for ruxolitinib og sabatolimab i 150 dage efter sidste dosis.

Du kan diskutere med forsøgslægen, hvad der den bedst egnede form for prævention for dig. Eksempler på højeffektiv prævention er:

- Total afholdenhed (ingen seksuelle forhold), når dette er i tråd med din foretrukne og sædvanlige livsstil. Periodisk afholdenhed som f.eks. baseret på menstruationscyklus er IKKE acceptabelt.
- Kvindeligt sterilisation, når du allerede er blevet kirurgisk steriliseret før forsøget ved kirurgisk fjernelse af begge æggestokke, fjernelse af hele livmoderen eller ved at få "æggelederne snøret sammen" mindst seks uger før påbegyndelse af forsøgsbehandling.
- Din mandlige partner er allerede blevet steriliseret. Den steriliserede mandlige partner skal være din eneste partner, og han skal være steriliseret mindst 6 måneder før dit screeningsbesøg.
- Brug af spiral uden hormon.

Bemærk at alle former for hormonel prævention såsom hormonspiral, p-piller, p-sprøjte, p-stav, p-plaster eller p-ring ikke er tilladt som prævention, da det endnu ikke vides, om disse er tilstrækkeligt sikre ved samtidig behandling med forsøgsmedicinen.

Hvis du bliver gravid eller mistænker at være gravid, mens du får forsøgsbehandling eller inden for den relevante opfølgingsperiode (30 dage hvis du får ruxolitinib alene eller ruxolitinib og siremadlin, 30 dage efter sidste dosis af ruxolitinib eller LTT462, 90 dage efter sidste dosis for ruxolitinib eller NIS793, 105 dage ved ruxolitinib og crizanlizumab og 150 dage for ruxolitinib og sabatolimab,) skal du informere forsøgslægen med det samme. Hvis du får forsøgsmedicin, skal du stoppe behandlingen med det samme og kan ikke fortsætte denne behandling. Forsøgslægen vil anmode om, at du læser og underskriver en særskilt informeret samtykkeerklæring. Erklæringen giver forsøgslægen lov til at følge og spørge om udfaldet af din graviditet, fødslen og dit barns helbred.

Mandlige deltagere:

Hvis du er mandlig deltager og får ruxolitinib i kombination med enten siremadlin eller LTT462, skal du anvende kondom under samleje, mens du får behandling og i to uger efter du afslutter behandling med siremadlin/LTT462. Mænd, der er steriliserede, skal også anvende kondom for at forhindre videregivelse af forsøgslægemiddel gennem sæden. I tillæg til, at du anvender kondom, skal din partner anvende højeffektiv prævention, mens du får behandling med ruxolitinib og siremadlin og i to uger efter den sidste dosis. Din partner vil få udleveret en særskilt information, der forklarer mere om brugen af højeffektiv prævention.

Uanset hvilken af de tre kombinationer af forsøgsbehandling du får, skal du informere forsøgslægen, hvis din kvindelige partner bliver gravid, mens du tager forsøgsmedicin eller i perioden for sikkerhedsopfølgning. Forsøgslægen vil anmode din kvindelige partner om at læse og underskrive en erklæring om informeret samtykke for at kunne følge op på graviditet, fødslen og jeres barns helbred.

7 Hvilket ansvar har jeg i forsøget, og kommer det til at koste mig noget, hvis jeg deltager?

Hvis du deltager i forsøget, har du følgende ansvar:

7.1 Ansvar i forbindelse med forsøgsrelaterede aftaler/besøg, forsøgsbehandling og udgifter

Forsøgsrelaterede aftaler/besøg og procedurer	<ul style="list-style-type: none"> • Følg de instruktioner, forsøgets læge og personale giver dig. • Mød op til alle aftaler i forsøget. Hvis du ikke kan komme til en aftale, skal du lave en ny med forsøgets læge eller personale. • Udfyld og returner påkrævede forsøgsrelaterede dokumenter, f.eks. spørgeskemaer eller dagbøger, som foreskrevet.
Forsøgsbehandling	<p>Det er meget vigtigt at:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tage forsøgsbehandlingen som foreskrevet - sørge for, at forsøgsmedicinen opbevares et sikkert sted.

Forsøgsbehandling - fortsat	<p>Du må godt tale med en læge eller anden kvalificeret sundhedsperson, der ikke er direkte involveret i forsøget, om helbredsrelaterede spørgsmål eller dine medicinske problemer i forbindelse med forsøgsbehandlingen eller give oplysninger relateret til forsøgsbehandlingen. Du bør fortælle, at forsøgsbehandlingen er fra Novartis – og alle oplysninger relateret til det – ejes af Novartis og er fortrolige.</p> <p>Hvis du får anden ikke-forsøgsrelateret medicinsk behandling:</p> <p>Du skal fortælle forsøgslægen om al anden behandling, du får, mens du deltager i forsøget (f.eks. receptpligtig medicin, vitaminer, håndkøbsmedicin, naturpræparater osv.); Det kan være nødvendigt at stoppe en behandling eller ændre doserne.</p> <p>Tilbagelevering af forsøgsmedicin efter endt forsøgsbehandling:</p> <p>Når forsøget slutter, eller hvis du beslutter at stoppe med forsøgsbehandlingen før det planlagte tidspunkt, skal du returnere alt overskydende ruxolitinib og siremadlin og/eller LTT462 og alle tomme medicinbøtter som foreskrevet.</p>
Udgifter	<p>Du skal ikke betale for din/dine forsøgsbehandling(er) eller nogen af de undersøgelser og procedurer, der foretages i forsøgsøjemed.</p> <p>Du kan få dækket dine transportudgifter (og eventuelle nødvendige udgifter til ophold) i forbindelse med besøgene hos forsøgslægen i henhold til hospitalets retningslinjer. Forsøgspersonalet vil tale med dig om dette. Du skal være opmærksom på, at transportgodtgørelsen vil blive indberettet til SKAT, men at du kan foretage fradrag efter gældende regler. Hvis du har spørgsmål til dette, skal du henvende dig direkte til SKAT.</p>

8 Økonomi

Novartis er initiativtager og sponsor for forsøget. Det betyder, at virksomheden leverer forsøgsmedicinen og betaler hospitalet for omkostninger i forbindelse med udførelsen af forsøget – eksempelvis blodprøvetagning, EKG, scanninger og personalets tidsforbrug.

For dette forsøgs del 1 vil betalingen være op til ca. 212.000 kr. pr. deltager, der gennemfører forsøget samt alle besøg op til 1 år. Beløbets størrelse afhænger af, hvilken behandlingsarm du deltager i og dermed hvilke undersøgelser, der foretages.

Betaling sker pr. gennemført besøg og undersøgelse pr. forsøgsdeltager.

Hospitalet vil endvidere få et engangsbeløb på 96.000 kr. til dækning af omkostninger relateret til forberedelse og opstart af forsøget hos de involverede afdelinger (herunder laboratorie).

Derudover modtager forsøgscentret/forskningsenheden, hvor den nationalt koordinerende forsøgslæge arbejder, 18.000 kr. som betaling for administrativt arbejde i forbindelse med forsøget.

Alle beløb indsættes på en forskningskonto på hospitalet. Disse konti er underlagt offentlig revision. Afdelingens personale, som arbejder med forsøget, har ingen økonomiske interesser i forsøget og ingen anden tilknytning til sponsor, bortset fra tilsvarende samarbejde om andre lægemiddelforsøg.

9 Hvilke andre muligheder er der, hvis jeg vælger ikke at deltage i dette forsøg?

Hvis du beslutter ikke at deltage i forsøget, vil din behandlende læge tale med dig om andre mulige behandlings strategier, herunder mulige fordele og risici.

10 Hvad nu, hvis jeg bliver skadet på grund af min deltagelse i dette forsøg?

Hvis du bliver dårligere eller får en fysisk skade som følge af din deltagelse i dette forsøg, skal du omgående kontakte forsøgslægen, som vil behandle dig eller henvise dig til behandling.

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

11 Hvad vil der ske med mine personoplysninger?

11.1 Hvad er personoplysninger?

Forsøgslægen indsamler og videregiver dine personoplysninger, dvs. navn, initialer, adresse, køn, alder/fødselsdato. Personoplysninger dækker også over:

- Oplysninger fra din journal og de oplysninger, som fremkommer som følge af din deltagelse i forsøget, det kan eksempelvis være oplysninger om tidligere og nuværende sygdom og behandling, laboratorieanalyser, medicinske billeder hvilken medicin, du får, og andre undersøgelsesresultater.
- Biologiske prøver f.eks. væv, blod- og urinprøver.

Hvis det er nødvendigt, må forsøgslægen kontakte din egen læge og andre sygehusafdelinger for at indhente yderligere relevante medicinske oplysninger samt informere om din deltagelse i dette forsøg. Dette gøres kun, hvis forsøgslægen vurderer, at det er relevant og nødvendigt for forsøget, hvis der i forbindelse med sygdomsforløb har været eller bliver behov for kontakt med egen læge eller andre sygehus afdelinger. Fortæl forsøgslægen, hvis du ikke ønsker, at han/hun kontakter din egen læge eller andre sygehusafdelinger. Forsøgslægen kan endvidere indhente oplysninger om din overlevelsesstatus ved søgning i relevant offentligt register.

Forsøgslægen erstatter dit navn og andre generelle oplysninger om dig, bortset fra alder/fødselsdato og køn, med en særlig kode, der tilknyttes de forsøgsrelaterede oplysninger og eventuelle biologiske prøver for at gøre det usandsynligt, at nogen kan identificere dig.

Novartis vil modtage nedenstående personoplysninger:

- Din tildelte kode og alder/fødselsdato, køn.
- Forsøgsrelaterede oplysninger.
- Biologiske prøver.

11.2 Hvordan vil mine personoplysninger blive brugt?

Dine personoplysninger vil blive undersøgt for at se, om forsøget er udført nøjagtigt, og for at undersøge om forsøgsbehandlingen er sikker og effektiv. Oplysningerne undersøges sammen med oplysninger fra alle de andre deltagere i forsøget for at lære mere om virkningerne af forsøgsbehandlingen.

Dine personoplysninger kan også blive kombineret med data fra andre forsøg. Dette gøres for at analysere og bedre forstå sikkerheden ved og virkningen af forsøgsbehandlingen.

Personoplysninger kan bruges til at kontrollere, at forsøget er nøjagtigt og gennemført korrekt. En del af behandlingen af dine personoplysninger kan ske automatisk, det vil sige, at Novartis må bruge computere og andre teknologibaserede løsninger til at behandle personoplysningerne.

11.3 Hvor opbevares og sikres personoplysningerne?

Personoplysningerne, der indsamles i forsøget og videregives til Novartis, lægges ind i Novartis' sikre elektroniske systemer. Firmaer, som samarbejder med Novartis, har lov til at arbejde i disse

systemer. Efter afslutningen af forsøget vil dine personoplysninger på forsøgscentret blive opbevaret så længe, det kræves, i henhold til gældende lovgivning.

En beskrivelse af forsøget vil være tilgængelig i registre i de lande, hvor forsøget gennemføres, og vil ikke indeholde oplysninger, der kan identificere dig direkte. Der vil for eksempel være en beskrivelse af forsøg på ClinicalTrials.gov.

Et sammendrag af resultaterne kan også blive offentliggjort på konferencer eller i tidsskrifter. Hvis resultaterne af forsøget præsenteres for offentligheden, vil dit navn ikke fremgå. Nogle myndigheder kan bede Novartis om at fremlægge data med henblik på gennemskuelighed. De delte data vil dog ikke kunne identificere dig.

11.4 Hvem kan se mine personoplysninger?

Ved at underskrive samtykkeerklæringen giver du tilladelse til at Lægemiddelstyrelsen, sponsor, den forsøgsansvarlige læge og forsøgspersonalet samt monitorer får direkte adgang til din patientjournal, herunder elektronisk patientjournal, med henblik på at indhente oplysninger om dine helbredsforhold. Formålet er at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget.

Ved at underskrive fuldmagten giver du tilladelse til, at repræsentanter fra udenlandske myndigheder får direkte adgang til din patientjournal, herunder elektronisk patientjournal, med henblik på at indhente oplysninger om dine helbredsforhold. Formålet er at kontrollere, at de oplysninger, der indsamles til brug i forsøget, er korrekte. Fuldmagten gælder i 15 år efter forsøgets afslutning.

De indsamlede personoplysninger bliver opbevaret sikkert, og det er kun nedenstående personer, som har adgang til dem:

- Den forsøgsansvarlige læge og forsøgspersonalet.
- Novartis, selskaber tilhørende Novartis-gruppen, Novartis' personale tilknyttet forsøget/forskningen (f.eks. monitorer, og auditører) og autoriserede repræsentanter som f.eks. kontraktforskningsorganisationer (CRO'er).
- En ny virksomhed, der i fremtiden erhverver eller får autorisation til rettigheder fra Novartis eller dele af Novartis' forretning.
- Videnskabsetiske komitéer, der kontrollerer etikken af forsøget.
- Sundhedsmyndigheder eller andre myndigheder, alt efter hvad der er gældende.
- Andre tredjeparter (kan omfatte tredjeparter i andre lande, som samarbejder med Novartis om forsøget, fx. laboratorier eller firmaer, der foretager analyse af biologiske prøver eller scanningsbilleder).

Ovenstående skal behandle personoplysningerne fortroligt. De er lokaliseret i Schweiz, Storbritannien, Frankrig, Tyskland og USA. Databeskyttelseslovgivningen i disse lande er muligvis ikke så streng som i Danmark.

Novartis behandler dine personoplysninger i henhold til persondataforordningen (GDPR) og databeskyttelsesloven. Ved overførsel af personoplysninger til tredjelande overholdes persondataforordningens kapitel V.

11.5 Mine specifikke rettigheder i forbindelse med personoplysninger

Du har ret til at gennemse dine personoplysninger. Adgang til personoplysningerne kan dog være begrænset under forsøget for at beskytte forsøgets integritet. Du kan få adgang til dine personoplysninger ved afslutningen af forsøget.

Hvis du har spørgsmål vedrørende indsamlingen og brugen af information, skal du spørge forsøgslægen. Du skal også fortælle ham/hende, hvis du vil gøre brug af dine rettigheder i forbindelse med denne information, f.eks. hvis du beslutter at få rettet nogle personoplysninger eller at trække dit samtykke tilbage.

Du kan til enhver tid kontakte den person, der er angivet under 'Kontakt' i denne samtykkeerklæring, hvis du har spørgsmål vedrørende denne erklæring om informeret samtykke eller indsamlingen, behandlingen eller brugen af dine personoplysninger, således som beskrevet ovenfor. Du har også

mulighed for at kontakte Novartis omkring Novartis' behandling af personoplysninger ved at skrive til dataprivacy.nordics@novartis.com. Du er også iflg. loven berettiget til at indgive klage til Datatilsynet.

11.6 Hvad er anonymiserede data, og hvem kan bruge dem?

For at forsøge at forudse, hvordan mennesker muligvis vil reagere på en behandling i andre fremtidige forsøg, eller for at lære mere om denne eller andre sygdomme, kan Novartis dele data fra dette forsøg med eksterne parter, som f.eks. sundhedsmyndigheder og autoriserede eksterne forskere. I en sådan situation vil Novartis anonymisere dine personoplysninger, hvilket betyder, at disse ikke kan spores tilbage for at identificere dig. Dette kaldes anonymiseret data og anses derfor ikke længere for personoplysninger.

12 Hvor kan jeg få flere oplysninger?

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse.

Hvis du har spørgsmål eller vil vide mere om forsøget, er du altid meget velkommen til at kontakte:

<u>Funktion</u>	<u>Navn</u>	<u>Telefonnummer</u>
Forsøgsansvarlig læge	Anna Caroline Riley	+45 3545 4043
Projektsygeplejerske	Marie-Therese Bejstrup	+45 3545 0508

13 Samtykkeerklæring

Deltagernummer: _____

INFORMERET SAMTYKKE TIL DELTAGELSE I ET SUNDHEDSVIDENSKABELIGT FORSKNINGSFORSØG

Dansk titel: Et randomiseret, ublindat fase I/II åben platform studie til vurdering af sikkerhed og virkning af nye kombinationer med ruxolitinib hos myelofibrose-patienter

Original titel: A randomized, open-label, phase I/II open platform study evaluating safety and efficacy of novel ruxolitinib combinations in myelofibrosis patients

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

Jeg giver samtykke til at deltage i forskningsprojektet og til, at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank. Jeg har fået kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet.

Dette samtykke er gyldigt, medmindre og indtil jeg trækker det tilbage.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Hvis der kommer nye væsentlige helbredsoplysninger frem om dig i forskningsprojektet, vil du blive informeret. Vil du **frabede** dig information om nye væsentlige helbredsoplysninger, som kommer frem i forskningsprojektet, bedes du markere her: _____ (x)

Ønsker du at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for dig?:

Ja _____ (sæt x) Nej _____ (sæt x)

Erklæring fra informerende læge:

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 deltagelse i forsøget.

Den informerende læges navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

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.
- behandling af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i databeskyttelsesforordningen, databeskyttelsesloven samt sundhedsloven. Den dataansvarlige i forsøget skal orientere dig nærmere om dine rettigheder efter databeskyttelsesreglerne.
- 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 forsøgets tilrettelæggelse, 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

De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden (6 komiteer)
Tlf.: +45 38 66 63 95
E-mail: vek@regionh.dk
Hjemmeside:
<https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Forskning-og-innovation/Kliniske-test-og-forsog/Sider/De-Videnskabetiske-Komiteer.aspx>

Den Videnskabetiske Komité for Region Sjælland
Tlf.: +45 93 56 60 00
E-mail: RVK-sjaelland@regionsjaelland.dk
Hjemmeside:
<https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/forskning/forfagfolk/videnskabetisk-komite/Sider/default.aspx>

De Videnskabetiske Komiteer for Region Syddanmark (2 komiteer)
Tlf.: + 45 76 63 82 21
E-mail: komite@rsyd.dk
Hjemmeside:
<https://komite.regionsyddanmark.dk/wm258128>

De Videnskabetiske Komiteer for Region Midtjylland (2 komiteer)
Tlf.: +45 78 41 01 83
/+45 78 41 01 82/ +45 78 41 01 81
E-mail: komite@rm.dk
Hjemmeside:
<http://www.komite.rm.dk>

Den Videnskabetiske Komité for Region Nordjylland Tlf.: +45 97 64 84 40
E-mail: vek@rn.dk
Hjemmeside:
<http://www.rn.dk/vek>

National Videnskabetisk Komité
Tlf.: +45 72 21 68 55
E-mail: kontakt@nvk.dk
Hjemmeside: <http://www.nvk.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.

Bilag 1 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 1 og 4 med ruxolitinib + siremadlin og/eller ruxolitinib + LTT462:

Blodprøver	Tidspunkt
Blodprøver til overvågning af hæmatologi (antal blodceller).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4 • Ved det afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodkemi (dvs. mineraler, enzymer, lipider og blodsukker).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 i hver serie • Ved det afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodets størkningsevne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg
Blodprøver til overvågning af yderligere kemi – sikkerhedsovervågning.	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 2, dag 5 og dag 6 i serie 1 og serie 2 • På dag 2 og dag 5 i serie 3 til 6
Blodprøver til overvågning af skjoldbruskkirtlens funktion (kun hvis du får siremadlin).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg • Ved det afsluttende behandlingsbesøg
Blodprøver til undersøgelse for leverbetændelse (hepatitis B-virus, hepatitis C-virus).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved det afsluttende behandlingsbesøg • Patienter, der testes positive for leverbetændelse, bør testes igen før dosering på dag 1 i hver serie
Blodprøver til graviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie (hvis ikke der tages uringraviditetstest). Blodprøve til graviditetstest foretrækkes. • Ved det afsluttende besøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til farmakokinetisk analyse (hvad kroppen gør ved lægemidlerne = PK prøver).	Der henvises venligst til bilag 4
Blodprøver til biomarkøranalyse (hvad lægemidlerne gør ved kroppen).	Der henvises venligst til bilag 5 Der henvises venligst til bilag 5

Bilag 2 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 2 & 3 med ruxolitinib + crizanlizumab og/ eller ruxolitinib + sabelimab):

Blodprøver	Tidspunkt
Blodprøver til overvågning af hæmatologi (antal blodceller).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4 • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodkemi (dvs. mineraler, enzymer, lipider og blodsukker).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodets størkningsevne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg
Blodprøver til overvågning af skjoldbruskkirtlens funktion.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Blodprøver til undersøgelse for leverbetændelse (hepatitis B-virus, hepatitis C-virus).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved det afsluttende behandlingsbesøg • Patienter, der testes positive for leverbetændelse, bør testes igen før dosering på dag 1 i hver serie
Blodprøver til graviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie (hvis ikke der tages uringraviditetstest). Blodprøve til graviditetstest foretrækkes. • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til farmakokinetisk analyse (hvad kroppen gør ved lægemidlerne = PK prøver).	Der henvises venligst til bilag 4
Blodprøver til biomarkøranalyse (hvad lægemidlerne gør ved kroppen).	Der henvises venligst til bilag 5
Blodprøve til undersøgelse af serum (serologi).	<p><i>(Gælder kun for sabelimab)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Før dosering på dag 1 i serie 1 • Kun ved klinisk behov
Blodprøver til analyse af cytokiner (signalerende kemiske forbindelser, der er involveret i inflammation).	<ul style="list-style-type: none"> • Før dosering på dag 1 i serie 1 • Når som helst ved formodning om cytokinfrigivelsessyndrom, straks efter bivirkningen og én uge efter bivirkningen
Blodprøver til analyse af immunogenicitet (som respons på behandling kan din krop danne antistoffer, der binder sig til forsøgsbehandlingen).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i serie 1 til 6 • Ved afsluttende behandlingsbesøg

Eudract nr.: 2019-000373-23

De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden J. nr.: H-19051940

DK ICF skabelon v02 – 2019-MAR-18, Global ICF v.05.07 dateret 15-mar-2021, Protokol v05 dateret 23-feb-2021

	• Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
--	---

Bilag 3 - Blodprøver ved forsøgsbehandling 5 (ruxolitinib + NIS793):

Blodprøver	Tidspunkt
Blodprøver til overvågning af hæmatologi (antal blodceller).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 og dag 15 i serie 1 til 3 • På dag 1 i hver serie fra serie 4 • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodkemi (dvs. mineraler, enzymer, lipider og blodsukker).	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperiode • På dag 1 i hver serie • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til overvågning af blodets styrkningsevne.	<ul style="list-style-type: none"> • I screeningsperioden • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg
Blodprøver til overvågning af skjoldbruskkirtlens funktion.	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved klinisk behov ved et hvilket som helst andet besøg • Ved afsluttende behandlingsbesøg
Blodprøver til undersøgelse for leverbetændelse (hepatitis B-virus, hepatitis C-virus).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • Ved det afsluttende behandlingsbesøg • Patienter, der testes positive for leverbetændelse, bør testes igen før dosering på dag 1 i hver serie
Blodprøver til graviditetstest (hvis du er kvinde og kan blive gravid).	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screeningsbesøg • På dag 1 i hver serie (hvis ikke der tages uringraviditetstest). Blodprøve til graviditetstest foretrækkes. • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøve til undersøgelse af serum (serologi).	<ul style="list-style-type: none"> • Før dosering på dag 1 i serie 1 • Kun ved klinisk behov
Blodprøver til analyse af cytokiner (signalerende kemiske forbindelser, der er involveret i inflammation).	<ul style="list-style-type: none"> • Før dosering på dag 1 i serie 1 • Når som helst ved formodning om cytokinfrigivelsessyndrom, straks efter bivirkningen og én uge efter bivirkningen
Blodprøver til analyse af immunogenicitet (som respons på behandling kan din krop danne antistoffer, der binder sig til forsøgsbehandlingen).	<ul style="list-style-type: none"> • På dag 1 i serie 1 til 8 • Hver 4. serie hvis du fortsætter efter serie 8 (eks. serie 13 dag 1, serie 17 dag 1 osv.) • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Blodprøver til farmakokinetisk analyse (hvad kroppen gør ved lægemidlerne = PK prøver).	Der henvises venligst til bilag 4

Bilag 4 – Blodprøver til farmakokinetisk analyse

Eudract nr.: 2019-000373-23

De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden J. nr.: H-19051940

DK ICF skabelon v02 – 2019-MAR-18, Global ICF Part 2 v.05.07 dateret 15-Mar-2021, Protokol v05 dateret 23-feb-2021

Behandling	Tidspunkt
Ruxolitinib i kombination med siremadlin (forsøgsbehandling 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Serie 1: Dag 1, 2, 5, 6 og 15 • Serie 2: Dag 1, 2, 5, 6 og 15 • Serie 3: Dag 1, 2, 5 og 15 • Serie 4 – 6: Dag 1, 2 og 5
Ruxolitinib i kombination med enten crizanzumab eller sapatolimab (forsøgsbehandling 2 og 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Serie 1: Dag 1, 2, 8 og 15 • Serie 2: Dag 1 og 15 • Serie 3: Dag 1, 2, 8 og 15 • Serie 4 – 6: Dag 1 • Hver 3. serie efter serie 6: Dag 1, hvis du fortsætter i forsøget efter de første 6 planlagte serier • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg til opfølgning på sikkerhed
Ruxolitinib i kombination med LTT462 (forsøgsbehandling 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Serie 1: Dag 1, 2, 15 og 16 • Serie 2 - 6: Dag 1
Ruxolitinib i kombination med NIS793 (forsøgsbehandling 5)	<ul style="list-style-type: none"> • Serie 1: Dag 1, 2, 4, 8, 11 og 15 • Serie 2: Dag 1 • Serie 3: Dag 1, 2, 4, 8, 11 og 15 • Serie 4 – 8: Dag 1 • Hver 4. serie efter serie 8: Dag 1, hvis du fortsætter i forsøget efter de første 8 planlagte serier • Ved afsluttende behandlingsbesøg • Ved besøg dag 90 til opfølgning på sikkerhed

Bilag 5 – Blod- og knoglemarvsprøver til biomarkøranalyser:

Blodprøver	Tidspunkt
Der bliver taget op til 25,5 ml blod hver gang	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screening • Hver 6. mdr. hvis du fortsætter i forsøget efter de første 6 mdr. • Ved ophør med forsøgsbehandling
Der tages yderligere 2 ml blod ved følgende besøg afhængig af hvilken behandling du får	<ul style="list-style-type: none"> • Serie 1: Dag 1, 2, 5, 6, 8 og 15 • Serie 2: Dag 1, 2, 5 og 6 • Serie 3: Dag 1, 2, 5, 8 og 15 • Serie 4: Dag 1, 2 og 5 • Serie 5 til serie 6 (eller serie 8, hvis du får NIS793): Dag 1 • Hver 3. mdr. hvis du fortsætter i forsøget efter de første 6 planlagte mdr. • Hver 6. serie fra serie 7 dag 1, hvis du fortsætter i forsøget efter de planlagte 6 serier (25,5 ml blod) • Ved ophør med forsøgsbehandling før tid (25,5 ml blod)
Knoglemarvsprøver (knoglemarvsaspirat)	Tidspunkt
Der tages 1-2 ml pr. gang	<ul style="list-style-type: none"> • Ved screening
	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 6. mdr.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ved ophør med forsøgsbehandling

Fuldmagtserklæring

Forsøgstitel på dansk: Et randomiseret, ublindt fase I/II åben platform studie til vurdering af sikkerhed og virkning af nye kombinationer med ruxolitinib hos myelofibrose-patienter

Forsøgstitel på engelsk: A randomized, open-label, phase I/II open platform study evaluating safety and efficacy of novel ruxolitinib combinations in myelofibrosis patients

Jeg giver fuldmagt til, at udenlandske sundhedsmyndigheder, f.eks. FDA, den amerikanske lægemiddelstyrelse og EMA, det europæiske lægemiddelagentur kan få direkte adgang til min patientjournal, herunder elektronisk patientjournal, med henblik på at indhente oplysninger om mine helbredsforhold. Fuldmagten er gældende i 15 år efter forsøgets afslutning. Alle oplysninger vil blive behandlet strengt fortroligt i overensstemmelse med myndighedernes krav. Formålet er, at man skal kunne foretage inspektion af data med henblik på at sikre, at forsøget forløber planmæssigt og i henhold til protokollen.

Tilladelsen kan til enhver tid tilbagekaldes.

Forsøgspersonens navn (skrives af forsøgspersonen):

Dato (skrives af forsøgspersonen):

Underskrift: _____