

Navn:  
CPR:

Protokol sektioner	Besøg (3 uger - 21 dage)	Screening	Cyklus 1								Cyklus 2		Cyklus 3-9 (ved C6 vurdering om benefit for 3 yderligere beh.)	EoT	Unscheduled (safety)	Safety FU (28 dage fra EoT besøg)	FU indtil relaps* (Hv 3 måned fra EoT besøg eller unscheduled)	Survival FU (H) (Hv 3 mnd fra dato af relaps/PD)	
			Besøgsvindue	Op til 14 dage	Indlæggelse (48h)					± 1 dag		± 1 dag		± 2 dage	± 7 dage		± 7 dage	± 14 dage	± 14 dage
					1 (præ-dose)	1 (EOI)	1 (2t post-EOI)	2	3	8	15	1	8	1	28 dage efter sidste dosis				
<b>Behandling</b>																			
6.1.2	Præ-med		0									0		0					
6.1.1	RO7283420 administration		0									0		0					
6.1.3	Tocilizumab administration (Se to TCZ skema for yderligere håndtering, blodpr., værdier mm)																		
6.1.4	Dasatinib administration																		
8.3.9.2	Hvis HR TLS - skal TLS profylaksis starte 3 dage før behandlingsstart <sup>a</sup>	(0)	0				0	0											
<b>Point i Fase i enheden</b>																			
Antal point for besøget																			
<b>Lægeopgaver</b>																			
1.3	Informeret samtykke		0																
5.1, 5.2, 6.7	Gennemgang af Inklusion/eksklusionskriterier		0	0															
8.2.6	Demography (including smoking)		0																
8.2.6	Medical History		0																
8.2.6	Cancer History (include cytogenetic risk, and HLA typing)		0																
8.2.7	Performance status - ECOG		0	0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.1	Objektivundersøgelse - se skema		0												0	0	0	0	0
8.2.1	Neurologiskundersøgelse - se skema		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.5	Medicinstatus		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.3	Adverse Events		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.1.1	Responsevaluering <sup>b</sup>											0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sygeplejeopgaver</b>																			
8.2.4	EKG - 3 efterfølgende EKG'er (max 5 min. mellem hv. ekg - hvile i 10 min før EKG)		0	0					0	0	0	0	0	0	x	0	0	0	0
8.2.3	Værdier: BT, P, Resp, Temp, SAT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.2	Height		0																
8.2.2	vægt (BMI)		0	0								0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Undersøgelser</b>																			
8.2.8	Rtg. thorax for at udelukke pneumoni		0													0			
8.1.1	Blast cell count i KM <sup>a</sup> (lokale prøver)		0													0			
8.1.2	MRD analyse i KM <sup>a</sup> (lokale prøver)		0													0			
8.8	KM aspirat til "exploratory pharmacodynamics" (sendes til centrallab)		0													0 <sup>d</sup>			0 <sup>d</sup>
8.8	KM aspirate - centralised MRD (Part C expansion only) (sendes til centrallab)		0																
8.8	KM biopsi til "exploratory pharmacodynamics" (Part C expansion only) (sendes til central lab)		0													0 <sup>d</sup>			0 <sup>d</sup>
<b>Blod- og urinprøver</b>																			
8.1.1	Blast cell count in perifært blod <sup>a</sup>		0	0								0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.5	Viral serology (HBV, HCV, HIV)		0													0			
8.2.5	Graviditets Test - der bruges graviditetsurinix som leveres af sponsor ved C1D1 og derefter	serum			urinix fra firma						urinix fra firma			urinix fra firma		0	urinix fra firma		
8.2.5	IgE og tryptase		0													0			
8.2.5 tbl.1	Hematologi (Leucocytter med dif., erythrocyter, hgb, hematocrit, thrombocyt, og diffælling)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.5 table 1	Blod elektrolytter (Na, kalium, klorid, bicarbonate, glukose, albumin, total protein, Karbamid, creatinin, creatinine clearance (by Cockcroft-Gault formula), calcium, magnesium, fosfat, <b>unic acid</b> , bilirubin og bilirubin gruppe, basiskfosfatase, ALAT, ASAT, LDH, GGT, CRP and ferritin)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.5 tbl.1	Koagulation (INR, APTT, PT and fibrinogen)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2.5	Urinalysis (urinix og microalbumin, og hvis nødvendigt - dagnurin for protein urea analyse og urinprotein electrophoresis) - Urin for mikroalbumin = NPU19677 (både urinix og mikroalbumin) (mangler afklaring fra sponsor vedr mikroskopisk US for blod, leuk mm)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Projektprøver</b>																			
8.5	PK RO7283420	Pre-dose (-2h)	EOI (+15 min)	2h (+/-15 min) post-EOI	20h (+/-2h) post-EOI	44h (+/-2h) post-EOI	0	0	Pre-dose (-2h) & EOI (+15 min)	0	Pre-dose (-2h) & EOI (+15 min)	0	0	0	0	0	0	0	0
8.6	ADA RO7283420	Pre-dose (-2h)					0	0	Pre-dose (-2h)	0	Pre-dose (-2h)	0	0	0	0	0	0	0	0
8.8	Blod for HLA genotyping																		
8.8	Blod for flow cytometry		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.8	Plasma biomarker inklusiv cytokines		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.8	Blod PBMC for "exploratory pharmacodynamics"		0												0	0	0	0	0
8.8	Blood sample for RNA extraction		0												0	0	0	0	0
8.8	Plasma & cell pellet for exploratory pharmacodynamics		0												0	0	0	0	0
<b>Overnatning</b>																			
	Indlæggelses 5013		48 timer																
	Patient hotel																		

KM=knoglemarv; CRS/IRR=cytokine release syndrom/infusions-relateret reaktion; DLT=dose-limiting toxicity; EOI=end of infusion; EoT=end of treatment; FU=follow-up; PD=progressive disease; MRD=measurable residual disease; UPT=urine pregnancy test

<sup>a</sup>Deltagere med CR(inklusive CR<sub>MRD</sub>), CR), PR og SD ved EoT følges indtil hematologisk relaps. Der er mulighed for en enkelt "re-treatment" i op til 9 cyklusser. Dette skal diskuteres med sponsor og det er betinget af at du opfylder alle I&E for "re-treatment"

<sup>b</sup>Afhængig af hematologi, responseevaluering etableres på kun på basis af blaster i blodet, eller KM og MRD som også tælles med. KM prøver tages fra hv. 3 cyklus, når der ingen blaster kan ses i blodet. Dette er for at bekræfte CR. Hvis CR er bekræftet i KM, MRD bør analyseres fra samme prøve. Hvis CR (eller CR<sub>ICRMRD</sub>) er bekræftet ved et tidligere besøg, skal der ikke tages flere KM fra i studiet.

<sup>c</sup>PK, ADA og plasma prøver for cytokiner skal tages som unscheduled visits af sikkerhedsgrunde, inklusiv men ikke begrænset til DLT, RO7283420 relateret AE'er der medfører til dosisreduktion eller ophør af behandling med RO7283420, og grad ≥3 CRS/IRR eller tegn på overfølsomhed for præparatet.

<sup>d</sup>KM aspirat og biopsi prøver (kun del C expansion for KM biopsi prøver) skal indsamles på C3D1 samme tidspunkt (pre-dose) som KM prøve indsamling for blastcell og/eller MRD analyse. De efterfølgende KM prøver er optional. Hvis en unscheduled KM prøve er taget for blastcell optælling, der skal også tages fra til farmakodynamisk markører

<sup>e</sup>Prøver tages kun som prædosis ved C3D1, C4D1 og C5D1

<sup>f</sup>Prøver tages kun som prædosis ved C3D1

<sup>g</sup>Hvis pt. vurderes til at være HR TLS, skal der 3 dage før behandling starte TLS profylaksis: Helst Rasburicase eller Allopurinol 3 dage før og i mindst 7 dage efter beh. start - fortsætte indtil indtil TLS prøver retter sig, 3L/dag i 3 døgn for opstart behandling og IV hydrering 150-200 mL/L lige efter EOI og fortsættes i minimum 24 timer. Herefter drikke ca. 3L/døgn i 5 dage.