

Deltagernummer: _____

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt forsøg CCTL019G2201J

Forsøgstitel på dansk: Et fase II forsøg med tisagenlecleucel til børn og unge med højrisiko B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL) og minimal restsygdom efter afsluttet konsoliderende behandling

Forsøgstitel på engelsk: A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy

Forsøgsansvarlig læge:

Marianne Ifversen
Overlæge
BørneUngeKlinikken
Rigshospitalet, Juliane Marie Centret 4063,
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
Tlf.: +45 35450979
Email: marianne.ifversen@regionh.dk

Ansvarlig læge for patienter \geq 18 år

Søren Lykke Petersen
Overlæge
Klinik for Blodsygdomme, Hæmatologisk Klinik L,
Rigshospitalet, Finsencentret 4041/4043
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
Tlf +45 35451123
Email: soeren.lykke.petersen@regionh.dk

Indholdsfortegnelse

Oversigt over de vigtigste ændringer	3
1 Hvorfor får jeg dette dokument til gennemlæsning?	4
1.1 Forsøgsbehandlingen	4
2 Hvad er formålet med dette forsøg?	4
3 Hvad skal jeg vide, hvis jeg deltager i forsøget?	5
3.1 Oversigt over forsøget	5
3.2 Kan jeg beslutte at stoppe min deltagelse i forsøget?	13
3.3 Kan jeg trække mit samtykke til deltagelse i forsøget tilbage?	13
3.4 Kan der være grunde til, at forsøgsbehandlingen eller min deltagelse i forsøget bliver stoppet før tid?	13
3.5 Hvem ejer de data og resultater, der genereres under forsøget?	13
3.6 Kan mine biologiske prøver bruges efter forsøget? (Anmodninger fra sundhedsmyndighederne)	14
4 Hvad er de mulige fordele, hvis jeg deltager i dette forsøg?	14
5 Hvad er de mulige bivirkninger, risici og ulemper, hvis jeg deltager i dette forsøg?	14
Mulige bivirkninger ved tisagenlecleucel behandlingen:	14
5.1 Risici og ubehag ved forsøgsprocedurer, undersøgelser og tilhørende behandling	17
6 Hvad skal jeg vide om prævention og graviditet?	20
7 Hvilket ansvar har jeg i forsøget og kommer det til at koste mig noget, hvis jeg deltager?	21
7.1 Tabel: Ansvar i forbindelse med forsøgsrelaterede aftaler/besøg, forsøgsbehandling og udgifter	21
8 Økonomi	22
9 Hvilke andre muligheder er der, hvis jeg vælger ikke at deltage i dette forsøg?	22
10 Hvad nu, hvis jeg bliver skadet på grund af min deltagelse i dette forsøg?	23
11 Hvad vil der ske med mine personoplysninger?	23
11.1 Hvad er personoplysninger?	23
11.2 Brug af mine personoplysninger	23
11.3 Opbevaring og sikring af personoplysningerne	24
11.4 Adgang til mine personoplysninger	24
11.5 Dine rettigheder i forbindelse med dine personoplysninger	24
11.6 Anonymiseret data	25
12 Hvor kan jeg få flere oplysninger?	25
13 Samtykkeerklæring	26
14 Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forsøg	27

Denne tabel med oversigt over ændringer beskriver kort ændringerne fra den tidligere version af deltagerinformationen.

Du har måske underskrevet en tidligere udgave, men der er kommet nye oplysninger, som vi gerne vil informere dig om.

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

Oversigt over de vigtigste ændringer

Afsnit	Kort beskrivelse af ændringer
Hvad er formålet med dette forsøg?	Ny information om hvem behandlingen med tisagenlecleucel er godkendt til
Oversigt over forsøget	Opdateringer om undersøgelser og procedurer før og under forsøget: <ul style="list-style-type: none"> • Knoglemarvsprøve • Graviditetstest • Temperaturmåling Brugen af T-cellerne og tisagenlecleucel til yderlige forskning Opdateringer under afsnittet om inklusion vedr. situationer, der kan opstå således at du ikke kan få behandling med tisagenlecleucel alligevel.
Kan der være grunde til, at forsøgsbehandlingen eller min deltagelse i forsøget bliver stoppet før tid?	Tilføjelse af alvorlige bivirkninger som årsag til at duskal stoppe forsøgsbehandlingen før tid.
Hvad er de mulige bivirkninger, risici og ulemper hvis jeg deltager i dette forsøg?	<ul style="list-style-type: none"> • Opdateringer og tilføjelser af de mest almindelige, almindelige og sjældne bivirkninger • Opdatering af bivirkninger relateret til behandling med tisagenlecleucel og tocilizumab
Hvad skal jeg vide om graviditet og prævention?	Opdatering og præcisering omhandlende postmenopausale kvinder og opfølgning ved graviditet.
Brug af dine personoplysninger	Opdateringer om opbevaring af prøver

1 Hvorfor får jeg dette dokument til gennemlæsning?

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forskningsforsøg (herefter kaldet forsøg) for at finde ud af, om forsøgsbehandlingen tisagenlecleucel (også refereret til som CTL019 eller Kymriah) er sikkert og kan hjælpe børn og unge med første linje højrisiko B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL).

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad det går ud på og hvorfor vi laver forsøget. Vi beder dig derfor om at læse denne deltagerinformation og det vedhæftede ark "Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt". De fortæller dig 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.

De oplysninger, som du får, for at du kan beslutte, om du vil deltage eller ej, er fortrolige. Oplysningerne skal ikke deles med andre end nær familie, nære venner eller andre, som kan hjælpe dig med at træffe din beslutning. Hvis du deler oplysningerne, så sørg for, at han/hun forstår, at disse oplysninger er fortrolige.

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

Det er frivilligt om du ønsker at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

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

1.1 Forsøgsbehandlingen

Forsøgsbehandlingen hedder tisagenlecleucel (også refereret til som CTL019 eller Kymriah).

Hvis du giver samtykke til, at deltage i forsøget, vil vi udtage T-celler fra dit blod ved en procedure kaldet leukaferese. T-celler er en type af immunforsvarsceller, som kan dræbe andre celler og udgør en undertype af de hvide blodlegemer. T-cellerne vil blive ændret genetisk i et laboratorium, så de bliver i stand til at genkende B-cellerne som vokser ukontrollerbart hos patienter med akut lymfatisk leukæmi. T-cellerne som er blevet ændret genetisk kaldes tisagenlecleucel celler og du vil få disse celler tilbage ved en enkelt infusion i en blodåre. I særlige tilfælde (som vil blive forklaret af forsøgslægen), kan det være at du har brug for endnu en infusion med tisagenlecleucel celler.

2 Hvad er formålet med dette forsøg?

Formålet med forsøget er at afprøve tisagenlecleucel som led i første linje behandlingen til børn og unge med højrisiko B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL). B-ALL er en type blodkræft, der involverer en undergruppe af hvide blodlegemer der kaldes B-celler. Det er blandt andet patientens alder og antallet af hvide blodlegemer på tidspunktet for diagnosen, der afgør om der er tale om højrisiko B-ALL.

Tisagenlecleucel er godkendt til børn og unge op til 25 år, som har en bestemt slags leukæmi og til voksne med en bestemt slags lymfeknudekræft (lymfom), Tisagenlecleucel er ikke godkendt af Det Europæiske Lægemedelagentur (EMA) til behandling af første linje højrisiko B-ALL som du har.

For at kunne deltage i dette forsøg skal du have højrisiko B-ALL og have fået behandling med både indledende (induktions) og opfølgende (konsoliderende) kemoterapi men stadig have restsygdom efter afslutning af den konsoliderende kemoterapi. Det er muligt, at du på nuværende tidspunkt får en midlertidig vedligeholdelsesbehandling for at holde sygdommen i ro.

Som beskrevet ovenfor vil vi udtage T-celler fra dit blod ved en procedure, der kaldes leukaferese. Forsøgslægen vil beslutte hvilket tidspunkt, der er bedst for udtagning af T-cellerne. Det kan være, at leukaferesen vil blive foretaget allerede efter induktions kemoterapien, og ellers vil det blive gjort efter afslutningen af den konsoliderende kemoterapi. Selv om du får udtaget T-celler, er der en risiko for, at du alligevel ikke er egnet til at deltage i forsøget.

Hvis du vil deltage i dette forsøg, skal du komme til besøg og undersøgelse på forsøgsstedet flere gange, for at det kan vurderes, om du er egnet til at modtage tisagenlecleucel og for at forberede dig på modtagelse af forsøgsbehandlingen. Efter du har fået tisagenlecleucel infusionen, vil du blive overvåget af forsøgspersonalet enten under indlæggelse eller ved ambulante besøg alt afhængig af din tilstand.

Det er meget vigtigt, at forsøgslægen har mulighed for at overvåge dit helbred og sikkerhed efter infusionen med tisagenlecleucel. Det er derfor også nødvendigt, at du kommer til hospitalet til alle de planlagte forsøgsbesøg. Hvis du ikke har mulighed for at komme til et planlagt besøg på hospitalet, skal du give forsøgslægen besked.

Hvis du modtager tisagenlecleucel i dette forsøg, vil vi også spørge dig, om du vil deltage i et opfølgingsforsøg efter afslutningen af dette forsøg. Du vil modtage særskilt information om opfølgingsforsøget, og du vil blive bedt om at underskrive en separat samtykkeerklæring for dette forsøg.

Efter at du har fået tisagenlecleucel, må du ikke donere blod, organer, væv, sæd, æg eller celler resten af livet.

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

Nedenfor er der en beskrivelse af, hvad der vil ske i forsøget. Du vil få besked, hvis der kommer nye informationer om forsøget. Herefter kan du beslutte, om du vil fortsætte i forsøget eller ej.

3.1 Oversigt over forsøget

	Detaljer
Samlet antal forsøgspersoner	Det forventes at ca. 160 patienter i alderen 1 til 25 år vil deltage i forsøget. I Danmark forventer vi, at der vil deltage 3 patienter.
Forsøget varighed og antal besøg	<p>Din deltagelse i dette forsøg kan vare op til 8 år. Vi vil som nævnt spørge dig om du vil deltage i et andet forsøg, så forsøgslægen kan følge dig i op til 15 år efter behandlingen.</p> <p>Hvis du deltager i dette forsøg, skal du komme til besøg og undersøgelse på forsøgsstedet flere gange, for at det kan vurderes, om du er egnet til at modtage tisagenlecleucel og for at forberede dig på modtagelse af forsøgsbehandlingen. Efter tisagenlecleucel infusionen vil du skulle komme til hospitalet, hvor infusionen er givet, med få dages mellemrum i den første måned og derefter hver 3. måned i det første år. Efter det første år vil antallet af besøg på hospitalet blive mindre. Der vil være et besøg ved måned 18 og måned 24 hvorefter der vil være et årligt besøg indtil forsøget afsluttes. Hvert besøg på hospitalet kan tage mellem 1-4 timer.</p> <p>Du kan læse mere om den planlagte opfølgning efter behandlingen længere nede i denne oversigt.</p>
Efter at informeret samtykkeerklæring er underskrevet	<p>Screeningsperiode</p> <p>Efter du har underskrevet et informeret samtykke for din deltagelse i dette forsøg, har forsøgslægen op til 4 uger til at udføre en række undersøgelser og prøver, som skal hjælpe med at afgøre, om du er egnet til deltagelse i forsøget. Denne periode kaldes for screeningsperioden og undersøgelserne og prøverne, der vil blive foretaget er listet nedenfor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der indsamles information om din alder, køn, race og etnicitet. • Samtale om og indhentning af oplysninger om dit helbred og sygehistorie, bl.a. om den nuværende sygdom og behandling af denne inklusiv den induktions og konsoliderende kemoterapi, som du måtte have fået samt den vedligeholdelsesbehandling du evt. modtager. Der vil også blive indsamlet prøvesvar som kan fortælle om den aktuelle sygdomsstatus. Der vil endvidere blive indsamlet information om den medicin, du har taget/fået og forsøgslægen vil informere dig, hvis du skal stoppe med at tage noget af medicinen inden forsøgsbehandlingen bliver givet. • En fuld lægeundersøgelse, herunder måling af blodtryk, puls,

temperatur og iltindholdet i blodet.

- Måling af de elektriske strømme fra hjertet (elektrokardiogram, EKG) samt ultralyd af hjertet (ekkokardiografi) eller kontrastundersøgelse (MUGA) for at vurdere hjertefunktionen.
- Blodprøver for at vurdere funktionen af bl.a. knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel.
- Blodprøver for at undersøge for HIV (AIDS), leverbetændelse eller andre ikke-erkendte tidligere virus infektioner.
- Blodprøver til undersøgelse for genetiske faktorer relateret til din sygdom
- Der vil blive indsamlet resultater fra undersøgelse af din knoglemarv (lokal leukæmitælling og central vurdering af minimal restsygdom). Der kan blive foretaget lumbalpunktur til indsamling af spinalvæske, der vil blive analyseret for markører, der er relevante for at vurdere sikkerhed og effekt af tisagenlecleucel behandling. Evt. MR-scanning eller CT-scanning Hvis du er frugtbar kvinde vil vi spørge til nuværende brug af højeffektiv prævention og vejlede om brug af dette og om hvor længe dette er påkrævet. Der vil også blive taget en blodprøve for at udelukke graviditet.
- Hvis du er en seksuelt aktiv mand vil du blive bedt om at anvende kondom ved samleje og få vejledning i hvor længe dette er påkrævet.

For at kunne fremstille tisagenlecleucel cellerne skal der udtages T-celler fra dit blod. Til udtagning af T-cellerne anvendes en procedure, der kaldes leukaferese (se yderligere beskrivelse nedenfor). Hvis du har fået foretaget leukaferese på et tidligere tidspunkt (efter induktions kemoterapien), er det ikke nødvendigt at gentage proceduren medmindre forsøgslægen vurderer anderledes. Ligeledes er det muligt, at vi kan anvende T-celler udtaget fra dig til andet formål, så længe disse er udtaget enten efter induktions kemoterapi eller efter den konsoliderende kemoterapi. Hvis ikke der allerede er udtaget T-celler vil forsøgslægen arrangere dette i screeningsperioden. Det er muligt at forsøgslægen i denne forbindelse vil bede dig om at opføre med visse former for medicin.

Forsøgslægen vil gennemgå resultaterne fra de første undersøgelser for at vurdere, om du opfylder kravene for at kunne være med i forsøget. Hvis ikke du opfylder kravene, kan du ikke være med i forsøget. Dine T-celler vil kun blive sendt til fremstilling af tisagenlecleucel celler, hvis du opfylder alle kravene for deltagelse i forsøget.

Den samlede mængde blod, der bliver taget til blodprøver i forbindelse med screeningsperioden, vil være ca. 22,5 ml. Der udtages ca. 3 ml rygmarvsvæske.

Leukaferese

Ved leukafereseproceduren opsamles de hvide blodlegemer (T-celler), der danner grundlag for fremstillingen af tisagenlecleucel celler. Under proceduren vil der løbe blod fra dig gennem en plastikslange til en maskine (aferesemaskine) og tilbage igen. Når blodet løber igennem maskinen, vil der blive fjernet nogle af de hvide blodlegemer (herunder T-celler), mens resten af blodet føres tilbage til dig.

Hvis det ikke allerede er gjort i forbindelse med diagnosen, vil du få anlagt et venekateter under kravebenet (CVK), da dette skal anvendes til leukaferesen, eventuelt sammen med en nål der anlægges sammen dag i en hånd eller en arm.

I forbindelse med leukaferesen tilsætter man et stof, der hedder citrat, til det opsamlede blod for at undgå at det størkner i slangerne. En del af citratet vil komme ind i din krop med det blod, der returneres, og vil kunne give bivirkninger i form af uro, svedtendens, mavesmerter samt gøre, at du oplever, at det snurrer i læberne og hænderne. For bedst muligt at undgå denne bivirkning vil du få tilført calcium med det blod, der løber tilbage til dig fra maskinen. Derudover vil der blive givet ekstra væske i form af saltvand, der vil blive udskilt via nyrerne. Der vil blive målt blodtryk og puls før og efter leukaferesen. Du vil få besked på at fortælle, hvis du oplever ubehag og symptomer som f.eks. svimmelhed, snurren i læber, arme eller ben eller får åndenød. Leukaferesen varer i alt ca. 3-5 timer. Efter afslutning vil du blive kørt tilbage til sengeafdelingen og blive overvåget i ca. en time eller længere ved behov.

Hvis du er frugtbar kvinde, vil du få taget en blodprøve til en graviditetstest forud for leukaferesen.

Inklusion

Hvis du opfylder alle krav for deltagelse i forsøget og dine T-celler er blevet godkendt til fremstilling af tisagenlecleucel celler vil du blive inkluderet i forsøget og processen med fremstilling af tisagenlecleucel cellerne kan starte. Fremstillingen af tisagenlecleucel cellerne vil foregå i enten Tyskland eller USA og tager mellem 4-6 uger. Når tisagenlecleucel cellerne er produceret, vil de blive testet for at sikre, at fremstillingen er gået som den skulle, og at det er sikkert at give cellerne til dig. Der er en risiko for at fremstillingsprocessen ikke går som den skal, og i så fald kan cellerne ikke gives til dig.

Der kan også være en risiko for at fremstillingen er gået som den skulle, men dine modificerede T-celler (tisagenlecleucel) ikke har bestået alle tests. Hvis dette sker, vil Novartis sammen med forsøgslægen finde ud af om cellerne stadigvæk kan bruges i forsøget. Din forsøgslæge vil tale med dig om det. Hvis du beslutter at fortsætte i forsøget og få tisagenlecleucel behandling, skal der underskrives en ny samtykkeerklæring.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at selv om du opfylder alle kriterier, er det ingen garanti for at du får tisagenlecleucel. Der er en lille risiko for at dine celler kan tage skade eller kan blive tabt under transporten mellem fremstillingsstedet og sygehuset. Derudover kunne det ske at dine celler bliver forurenede og derfor ikke kan vokse ordentligt. Hvis dette skulle ske, kan du ikke få behandling med tisagenlecleucel. Din forsøgslæge kan overveje om du skal prøve igen ved udtagelsen af nye T-celler.

Der er en risiko for at visse af de ovenfor listede undersøgelser, vil blive gentaget eller at det er nødvendigt med undersøgelser, der ikke er listet ovenfor i tilfælde af, at der bliver forsinkelse i forløbet. Der kan opstå forsinkelse i forløbet hvis forsøgslægen vurderer, at du har det for skidt til at modtage tisagenlecleucel cellerne og vil vente, indtil du får det bedre. Der kan også forekomme forsinkelse i forbindelse med fremstillingen af tisagenlecleucel cellerne.

Besøget i forbindelse med inklusion i forsøget vil blive planlagt, så det ligger nogle uger før du skal modtage behandlingen med tisagenlecleucel cellerne. Ved dette besøg vil der blive lavet en aktuel status for din sygdom, hvordan du har det, hvilken medicin du får, og du vil blive forberedt på at skulle modtage behandlingen. Hvis det ikke er muligt at komme til inklusionsbesøg på afdeling, kan undersøgelserne blive lavet inden opstart af den forberedende kemoterapi. Følgende undersøgelser vil blive foretaget ved dette besøg:

- Status for den eventuelle vedligeholdelsesbehandling som du får for at holde leukæmien i ro.
- Blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel samt markører relateret til tisagenlecleucel behandlingen.
- Lægeundersøgelse inkl. højde, vægt og vurdering af pubertetsstatus (for børn < 18 år).
- Udførelse af en test, der består af en række opgaver som du skal løse på en computer. Forsøgspersonalet vil sidde ved siden af dig under testen og fortælle dig, hvordan dette foregår. Det forventes at tage ca. 20 min at gennemføre denne test.
- Besvarelse af to spørgeskemaer vedr. livskvalitet. Det forventes at tage ca. 15 min at udfylde spørgeskemaerne.
- Hvis du er frugtbar kvinde, vil du få taget en blodprøve for at udelukke graviditet og blive vejledt i anvendelse af højeffektiv prævention.
- Hvis du er en seksuelt aktiv mand, vil du blive bedt om at anvende kondom ved samleje og få vejledning i, hvor længe dette er påkrævet.

Den samlede mængde blod der bliver taget til blodprøver i forbindelse med inklusionsbesøget vil være ca. 22,5 ml.

Kemoterapi før tisagenlecleucel infusionen

Ca. 2- 14 dage før du er planlagt til at modtage infusion af tisagenlecleucel cellerne, vil du modtage yderligere behandling med kemoterapi. Formålet med denne behandling er både at behandle din kræft og at "gøre plads til" tisagenlecleucel cellerne, så disse kan formere sig. Før du får denne kemoterapi vil den midlertidige vedligeholdelsesbehandling blive afsluttet.

	<p>I forbindelse med den forberedende kemoterapi vil følgende blive foretaget:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuel status for din sygdom, hvordan du har det, og hvilken medicin du har fået/tager. • Blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel. • Hvis du er frugtbar kvinde, vil du få taget en blodprøve for at udelukke graviditet. • Svælgprøve til undersøgelse for influenza (A og B). Hvis resultatet er positivt vil forsøgslægen behandle dig med medicin mod influenza i op til ti dage. • Efter kemoterapien, men før tisagenlecleucel infusionen bliver givet, vil du få taget en knoglemarvsprøve for at undersøge den aktuelle status af sygdommen og for at undersøge for markører relateret til B-ALL og tisagenlecleucel behandlingen. • Lumbalpunktur vil blive foretaget til indsamling af spinalvæske, der vil blive analyseret for markører relevante for tisagenlecleucel behandling og for hvorvidt der er sygdom i centralnervesystemet. <p>Den samlede mængde blod, der bliver taget til blodprøver i forbindelse med kemoterapi før tisagenlecleucel infusionen, vil være ca. 30 ml. Der vil blive udtaget 5-10 ml knoglemarvaspirat.</p> <p>Besøg før tisagenlecleucel infusionen Tisagenlecleucel infusionen vil blive planlagt til at foregå mindst 2 dage og ikke senere end 14 dage efter, at du har modtaget den forberedende kemoterapi. Du vil blive indlagt på infusionshospitalet dagen før den planlagte tisagenlecleucel infusion. Ved indlæggelsen vil følgende blive foretaget:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lægeundersøgelse inkl. vægt, blodtryk, puls og temperatur • Lægesamtale vedr. aktuel status for din sygdom, hvordan du har det og hvilken medicin du har fået/tager. • Hvis du er frugtbar kvinde, vil du få taget en blodprøve for at udelukke graviditet og blive vejledt i anvendelse af højeffektiv prævention. • Hvis du er en seksuelt aktiv mand, vil du blive bedt om at anvende kondom ved samleje og få vejledning i hvor længe dette er påkrævet. • Blodprøver til undersøgelse for markører, som er relevante for tisagenlecleucel behandlingen. <p>Den samlede mængde blod der bliver taget til blodprøver i forbindelse med besøget før tisagenlecleucel behandlingen vil være ca. 10 ml. Hvis der også tages blodprøve til graviditetstest er den samlede mængde ekstra blod til dette ca. 7 ml.</p> <p>Hvis der er sket markante ændringer i din tilstand, vil forsøgslægen igen overveje om det er sikkert at gennemføre tisagenlecleucel behandlingen. Hvis din tilstand er markant forværret, er der en risiko for at du ikke vil være i stand til at modtage behandlingen.</p>
<p>Forsøgsbehandlingen</p>	<p>Tisagenlecleucel infusionen (dag 1): På dagen for tisagenlecleucel infusionen vil forsøgspersonalet igen spørge til dit funktionsniveau, hvordan du har det og hvilken medicin du har taget. Følgende procedurer vil også blive udført:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blodprøver for bl.a. at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel • Måling af blodtryk, puls, temperatur, vejrtrækningsfrekvens og ilt indhold i blodet <p>Når forsøgslægen har bekræftet, at din tilstand tillader tisagenlecleucel infusionen vil du modtage behandlingen. Tisagenlecleucel infusionen vil blive givet gennem et centralt venekateter. For at modvirke mulige bivirkninger til tisagenlecleucel infusionen, vil du også modtage medicin mod feber og allergiske reaktioner. Det tager under 30 minutter at give tisagenlecleucel infusionen.</p>

	<p>Forsøgspersonalet kan vurdere, at det er nødvendigt fortsat at overvåge dig efter afslutningen af infusionen. Der vil også blive taget blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel og blodprøver til undersøgelse for markører relevante for tisagenlecleucel behandlingen.</p> <p>Den samlede mængde blod der bliver taget til blodprøver i forbindelse med tisagenlecleucel behandlingen vil være ca. 15 ml.</p> <p>Efter tisagenlecleucel behandlingen er det vigtig, at du opholder sig på eller tæt på infusionshospitalet (indenfor 2 timers afstand) i de første 4 uger for at forsøgslægen kan følge din tilstand og reaktion på behandlingen. Der skal være plejepersonale, familiemedlemmer eller venner tæt omkring dig i de første 10 dage efter infusionen. I de første 10 dage anbefales det at du bliver kontrolleret dagligt for særligt alvorlige bivirkninger</p> <p>Hvis forsøgslægen vurderer, at din tilstand tillader det, kan du muligvis forlade infusionshospitalet, men det kan også være at forsøgslægen vurderer, at du skal blive på infusionshospitalet, så din tilstand kan følges omhyggeligt. Du vil få udleveret et deltagerkort med forsøgslægens kontaktoplysninger, som du skal have på dig.</p> <p>Du vil regelmæssigt skulle tjekkes hos forsøgslægen. Nedenfor er der en beskrivelse af forløbet og undersøgelserne, der vil blive foretaget efter tisagenlecleucel behandlingen.</p>
<p>Undersøgelser efter tisagenlecleucel infusionen</p>	<p>Efter tisagenlecleucel infusionen</p> <p>Protokollerede undersøgelser på dag 2, 4, 8, 11, 15, 17, 22 og 29</p> <p>I de første 3 uger efter infusion vil du blive overvåget tæt, i udgangspunktet under indlæggelse, alternativt tilstedeværelse på patienthotellet eller Ronald McDonalds Hus. Dag 29 besøget vil blive planlagt ca. en måned efter tisagenlecleucel infusionen. Ved hvert af de ovenfor nævnte besøg vil følgende blive foretaget:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samtale om hvordan du har det og hvilken medicin du har taget. • Lægeundersøgelse (Dag 2, 8, 15, 22, 29) <p>Måling af blodtryk, puls, temperatur, vejtrækningsfrekvens og iltindhold i blodet (Dag 2, 4, 8, 15, 22, 29) og vægt (Dag 29).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel. • Blodprøve til vurdering af status for din sygdom (Dag 29). • Blodprøver til undersøgelse for sikkerheds markører og markører relevante for tisagenlecleucelbehandlingen. • Hvis du er frugtbar kvinde, vil du få foretaget en blodprøve for at sikre, at du ikke er gravid (Dag 29). • Knoglemarvsprøve for at undersøge den aktuelle status for sygdommen og for at undersøge for markører relateret til B-ALL og tisagenlecleucel behandlingen. (Dag 29). • Hvis forsøgslægen vurderer, at det er relevant kan der i perioden efter tisagenlecleucel infusion blive foretaget en CT- eller MR scanning. <p>I forbindelse med besøgene fra dag 2-29 vil der blive taget 10-40 ml. blod pr. besøg til blodprøver. Der vil blive udtaget ca.15 ml. knoglemarvaspirat ved besøget på dag 29.</p> <p>Efter tisagenlecleucel infusionen</p> <p>Besøg i måned 3, 6, 9, 12, 18, 24 og herefter hver 12. måned</p> <p>Efter dag 29 skal du komme til kontrol minimum hver 3. måned i det første år. Efter det første år vil antallet af besøg på hospitalet blive mindre. Der vil være et besøg ved måned 18 og måned 24, hvorefter der vil være et årligt besøg indtil forsøget afsluttes. Ved besøgene vil der blive foretaget en række undersøgelser, for at vurdere hvordan behandlingen har virket på din sygdom. Følgende vil blive foretaget ved hvert besøg:</p>

- Samtale om hvordan du har det, og hvilken medicin du har taget.
- Lægeundersøgelse inkl. måling af blodtryk, puls, temperatur og vejrtrækningsfrekvens.
- Vurdering af pubertetsstatus (for børn <18 år) (Måned 12, 24 og herefter årligt).
- Højde (Måned 6, 12, 24 og herefter årligt) og vægt (måned 3, 6, 9, 12, 18, 24 og herefter årligt).
- Udførelse af en test, der består af en række opgaver du skal løse på en computer. Forsøgspersonalet vil sidde ved siden af dig under testen og fortælle dig hvordan dette foregår. Det forventes at tage ca. 20 min at gennemføre denne test. (Måned 3, 6, 12, 24, 36 og 60).
- Besvarelse af et spørgeskema vedr. livskvalitet. Det forventes at tage ca. 15 min at udfylde spørgeskemaerne (Måned 3, 6, 12, 24, 36 og 60).
- Blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel.
- Blodprøve til vurdering af status for din sygdom.
- Blodprøver til undersøgelse for sikkerheds markører og markører relevante for tisagenlecleucel behandlingen.
- Hvis du er en frugtbar kvinde, vil du få foretaget en blodprøve for at sikre, at du ikke er gravid. Dette skal fortsætte i de første 12 måneder efter behandlingen og indtil der ikke længere kan påvises tisagenlecleucel celler i blodet. Du vil også blive spurgt til nuværende brug af højeffektiv prævention og blive vejledt i brugen af dette, og hvor længe det er påkrævet.
- Hvis du er en seksuelt aktiv mand, vil du blive bedt om at anvende kondom ved samleje og få vejledning i, hvor længe dette er påkrævet.
- Knoglemarvsprøve for at undersøge den aktuelle status for sygdommen og for at undersøge for markører relateret til B-ALL og tisagenlecleucel behandlingen. (Måned 3, 6, 9 og 12).
- Lumbalpunktur vil muligvis blive foretaget til indsamling af spinalvæske, der vil blive analyseret for markører relevante for tisagenlecleucel behandling.

Forsøgslægen vil i perioden efter tisagenlecleucel infusionen løbende holde øje med tegn på om din sygdom vender tilbage og med symptomer på nye former for kræft (sekundær kræft). Hvis din sygdom vender tilbage eller der opstår nye former for kræft, vil du blive indkaldt til afsluttende undersøgelser, blodprøver og biopsier. Det er beskrevet nærmere nedenfor hvilke undersøgelser der udføres ved det afsluttende besøg.

I perioderne mellem besøgene på hospitalet vil forsøgspersonalet kontakte dig hver 3. måned for at følge op på din sygdomsstatus, hvordan du har det, om der har været nye bivirkninger eller om du er startet ny medicin. Du bedes også kontakte forsøgslægen i tilfælde af at du oplever nye bivirkninger eller starter ny medicin.

Hvis der opstår tilbagefald af din sygdom vil forsøgspersonalet fortsætte med at kontakte dig hver 3. måned for at følge overlevelsstatus. Dette fortsætter indtil afslutningen af forsøget eller indtil din deltagelse i forsøget stopper.

I opfølgingsperioden efter dag 29, vil der blive taget 15-35 ml blod pr. besøg til blodprøver. Der vil blive udtaget ca. 15 ml knoglemarvaspirat ved besøgene i måned 3, 6, 9 og 12. Hvis der laves lumbalpunktur udtages der ca. 3 ml rygmarvsvæske pr. prøve.

Mulig nummer to dosis af tisagenlecleucel behandlingen

Hvis forsøgslægen under opfølgingsforløbet konstaterer tidlige tegn på at din sygdom er ved at vende tilbage, er det muligt at forsøgslægen vil tilbyde dig endnu en dosis af tisagenlecleucel behandlingen. Forsøgslægen vil informere dig, hvis der er mulighed for dette og fortælle dig om du skal have udtaget T-celler ved leukaferese endnu engang. Dette afhænger af om der er tisagenlecleucel celler tilbage fra den første leukaferese. Du skal, hvis der er mulighed for endnu en tisagenlecleucel behandling, beslutte om du vil modtage denne behandling. Hvis du er egnet til endnu en behandling og du accepterer dette vil du skulle gennemføre alle tilhørende besøg igen startende fra besøget "Besøg før tisagenlecleucel infusionen".

	<p>Afsluttende besøg og efterfølgende opfølgning</p> <p>Det afsluttende besøg vil finde sted, når forsøget afsluttes, eller hvis din deltagelse i forsøget afsluttes før dette (f.eks. hvis din sygdom vender tilbage eller hvis du trækker dit samtykke til deltagelse tilbage). Forsøget vil blive afsluttet, når mindst 80 % af de patienter, der har modtaget tisagenlecleucel celler er fulgt i forsøget i mindst 5 år. Ved det afsluttende besøg vil du gennemgå undersøgelser for at afdække sygdommens aktuelle status samt for at undersøge status for evt. bivirkninger. Følgende undersøgelser vil blive foretaget:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samtale om hvordan du har det, og hvilken medicin du har taget. • Lægeundersøgelse der inkluderer vurdering af pubertetsstatus (for børn <18 år). • Blodprøver for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel samt blodprøver til undersøgelse for markører relevante for tisagenlecleucel behandlingen. • Blodprøve til vurdering af status for din sygdom • Højde og vægt samt blodtryk, puls og temperatur • Hvis du er frugtbar kvinde vil du få foretaget en graviditetstest (blodprøve). • Knoglemarvsprøve for at undersøge den aktuelle status for sygdommen og for at undersøge for markører relateret til B-ALL og tisagenlecleucel behandlingen. • Spinalpunktur vil muligvis blive foretaget til indsamling af spinalvæske der vil blive analyseret for markører relevante for tisagenlecleucel behandling. <p>Den samlede mængde blod der bliver taget til blodprøver i forbindelse med afslutningsbesøget vil være ca. 30 ml. Hvis der bliver lavet knoglemarvsprøve vil der blive udtaget 5- 10 ml knoglemarvsaspirat, og hvis der laves lumbalpunktur udtages der ca. 3 ml rygmarsvæske.</p> <p>Opfølgning vedr. bivirkninger på lang sigt og overlevelse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efter det afsluttende besøg vil forsøgspersonalet kontakte dig hver 3. måned for at følge op på hvordan du har det. Forsøgslægen vil gerne vide om der har været tilbagefald af sygdommen eller om der er planlagt stamcelletransplantation. Du bedes også kontakte forsøgslægen i tilfælde af at ovenstående skulle ske.
<p>Indsamling af biologiske prøver</p>	<p>I perioden fra screening til det afsluttende besøg vil der blive indsamlet biologiske prøver fra dig. Der vil blive indsamlet blod, knoglemarv, spinalvæske, slimhinderkrab og evt. leukæmiceller for at kunne overvåge status for din sygdom og sikkerhed (bivirkninger) og for at kunne følge hvordan tisagenlecleucel cellerne optages, udskilles og virker i din krop. Forsøgslægen vil løbende orientere dig om hvilke prøver der tages.</p> <p>Som en del af forsøget vil der også blive foretaget forskning i biomarkører. Biomarkører er vigtige biologiske markører. En undersøgelse af biomarkører kan hjælpe os med at få en bedre forståelse af hvordan tisagenlecleucel behandlingen virker på din sygdom. Vi vil gerne undersøge for biomarkører i både blod, knoglemarv, spinalvæske og evt. tumorvæv indsamlet både før tisagenlecleucel behandlingen og flere gange efter behandlingen. Dette vil vi gøre for ved hjælp af biomarkørerne, at lære mere om din sygdom og hvilken virkning tisagenlecleucel behandlingen har på denne.</p> <p>Nogle af de biomarkøranalyser vi gerne vil foretage omfatter undersøgelse af din sygdom på genetisk plan (DNA), for at afdække om der er en sammenhæng mellem gener og hvordan patienter reagerer på behandling med tisagenlecleucel celler. Vi vil undersøge gener fra både blodprøver, knoglemarvsprøver og/eller tumorvæv for at følge udviklingen af din sygdom, virkningen af behandlingen og undersøge muligheder for at bedre sikkerheden og effekten af behandlingen. Vi vil også gerne undersøge, om der er en sammenhæng mellem antallet af forskellige gener hos dig, hvordan tisagenlecleucel cellerne formerer sig i din krop og hvordan du reagerer på behandlingen.</p>

	<p>Tisagenlecleucel cellerne kan påvirke særlige molekyler i din krop kaldet cytokiner. Vi vil derfor tage blodprøver til undersøgelse for antallet af cytokiner. Disse analyser kan også hjælpe os med bedre at forstå hvordan tisagenlecleucel behandlingen virker i din krop.</p> <p>Ved behandling med tisagenlecleucel kan der blive produceret antistoffer, der binder sig til tisagenlecleucel cellerne. Et antistof er et særligt protein, som produceres i blodet til at hjælpe med bekæmpelse af fremmede partikler i blodet som f.eks. bakterier og virus. Der er en risiko for at antistoffer produceret i forbindelse med tisagenlecleucel behandlingen kan nedsætte effekten af behandlingen. Der vil derfor blive taget blodprøver til undersøgelse for disse særlige antistoffer. Resultaterne af disse undersøgelser vil blive brugt til bedre at forstå den måde du reagerer på behandlingen og de bivirkninger der måtte opstå.</p> <p>Dette forsøg indeholder også en undersøgelse af, om der er sammenhæng mellem kvaliteten af de indsamlede T-celler (leukaferese produktet) og effekten af tisagenlecleucel behandlingen hos dig. Vi vil derfor gemme prøver fra det indsamlede leukaferese produkt og opbevare dette til undersøgelser, der kan skabe ny viden om sygdommen og behandlingen.</p> <p>I tilfælde af visse bivirkninger eller ved mistanke om forværring af sygdommen vil der sandsynligvis blive taget supplerende blodprøver med henblik på bedre at forstå, den måde du reagerer på behandlingen og de bivirkninger der måtte opstå. Der vil også blive taget blodprøver og vævsprøver, hvis du udvikler en ny type kræft.</p> <p>For alle besøgene beskrevet ovenfor er det anført, hvor meget blod, knoglemarvsaspirat og spinalvæske der bliver taget pr. besøg. For urinprøver tages der ca. 10 ml pr. prøve.</p> <p>Blodprøverne, der tages for at vurdere funktionen af knoglemarv, nyrer, lever og bugspytkirtel, graviditetstest, test for HIV, leverbetændelse samt andre virusinfektioner, vil blive analyseret på hospitalet umiddelbart efter prøvetagning og destrueret umiddelbart efter analyse. Ligeledes vil prøver fra din knoglemarv delvist blive undersøgt på hospitalet. Andre prøver som f.eks. blod til undersøgelse for markører relevante for tisagenlecleucel behandlingen, status for din sygdom samt andre prøver fra knoglemarv og spinalvæske vil i første omgang blive behandlet på hospitalet og samme dag videresendt til et laboratorium i Schweiz og herfra til analyse og opbevaring hos laboratorier i Norge, Holland og USA.</p> <p>Leukaferese produktet vil i første omgang blive behandlet og opbevaret på hospitalet indtil det er afklaret om du er egnet til at deltage i forsøget. En sådan periodevis opbevaring af biologisk materiale kaldes en forskningsbiobank. Der findes danske regler for forskningsbiobanker, som vi vil overholde. Senere sendes leukaferese produktet til Tyskland eller USA med henblik på fremstilling af tisagenlecleucel cellerne.</p> <p>Dine biologiske prøver vil blive kodet med et unikt nummer og opbevaret under Novartis' kontrol i op til 15 år. Prøver som er sendt til udlandet er underlagt det pågældende lands lovgivning for forskningsbiobanker.</p>
<p>Efter forsøgets afslutning</p>	<p>Hvis du modtager tisagenlecleucel i dette forsøg vil vi også spørge dig, om du vil deltage i et opfølgingsforsøg efter afslutningen af dette forsøg. Du vil modtage særskilt information om opfølgingsforsøget, og du vil blive bedt om at underskrive en separat samtykkeerklæring for dette forsøg. I opfølgingsforsøget vil vi følge dig med blodprøver og undersøgelser i op til 15 år efter tisagenlecleucel infusionen. Dette gør vi for at undersøge om behandlingen med tisagenlecleucel har bivirkninger på lang sigt og for at overvåge særlige blodprøver.</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 forsøgsdeltagere forblive anonyme.

Når forsøget er afsluttet, vil et sammendrag af resultaterne være tilgængeligt på www.novartisclinicaltrials.com, www.ClinicalTrials.gov og/eller på European Clinical Trials Database (EudraCT, <https://www.eudract.ema.europa.eu/>).

3.2 Kan jeg beslutte at stoppe min deltagelse i forsøget?

Du kan når som helst stoppe din deltagelse i dette forsøg. Hvis du ikke længere ønsker at være med i forsøget, skal du informere forsøgslægen. Du vil blive bedt om at komme til besøg på forsøgscentret så snart som muligt for at blive undersøgt.

Forsøgspersonalet kan også spørge dig, om du vil fortsætte med at komme til alle eller udvalgte forsøgsbesøg. Hvis du ikke ønsker at fortsætte med at komme til forsøgsbesøg, vil forsøgspersonalet spørge dig om lov til, at ringe til dig med regelmæssige mellemrum, for at høre hvordan du har det, indtil forsøget afsluttes. Du kan afvise at blive kontaktet pr. tlf., hvis ikke du ønsker dette.

De oplysninger, der allerede er indsamlet om dig i forsøget, herunder biologiske 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 som 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 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 (herunder alle data fra analyse af prøver fra dig frem til tidspunktet for din tilbagetrækning af samtykke) i henhold til gældende lovgivning. Dette gøres for at garantere forsøgets gyldighed, for at bestemme virkningerne af forsøgsbehandlingen og for at sikre komplet forsøgsdokumentation.

Du har også ret til når som helst at anmode om at få dine indsamlede biologiske prøver destrueret.

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 forsøgsbehandlingen eller min 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, selvom det er mod din vilje. Forsøgslægen vil i så fald tale med dig om hvilke muligheder der er for dig.

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

1. Du følger ikke de instruktioner du har fået i tilstrækkelig grad
2. Du har brug for behandling, der ikke er tilladt i dette forsøg
3. Du bliver gravid (se afsnit 6 for information om opfølgning ved graviditet)
4. Forsøgslægen mener, at det kan være skadeligt for dig at blive i forsøget og at det ikke er til dit eget bedste at fortsætte.
5. Du får alvorlige bivirkninger og kan derfor ikke fortsætte med behandlingen.
6. 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?

Fordelene ved tisagenlecleucel behandling til din type blodkræft er endnu ikke afdækket. Behandlingen med tisagenlecleucel har dog vist sig, at kunne nedsætte tegn og symptomerne på sygdom hos børn og unge med blodkræft i senere stadier. Behandlingen med tisagenlecleucel kan muligvis hjælpe med at få tegn på din sygdom til at forsvinde (remission), i så fald vil der ikke skulle gives mere kemoterapi efterfølgende. Men det kan også være, at der ikke vil være nogen fordele for dig ved deltagelse i forsøget.

Gennem den viden vi får fra dette forsøg, kan vi muligvis lære nyt, der kan hjælpe dig eller andre med diagnosen højrisiko B-ALL eller andre former for kræft.

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 få forsøgslægemidlet og ved de undersøgelser, der udføres under forsøget. **Du skal fortælle forsøgslægen, hvis du oplever usædvanlige gener eller bivirkninger eller hvis du har andre lægebesøg eller indlæggelser uden for forsøget.**

Mulige bivirkninger ved tisagenlecleucel behandlingen:

Det er meget vigtigt, at du kontakter forsøgslægen med det samme, hvis du får tegn på feber eller nye symptomer. Der kan opstå problemer eller bivirkninger, som vi ikke kender. Hvis der fremkommer ny information, vil du blive informeret for herefter at kunne tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget. Alt medicin kan give bivirkninger, og det kan denne medicin også, men det er ikke sikkert, at alle oplever bivirkninger.

Det er meget vigtigt, at du kontakter forsøgslægen med det samme, hvis du får nogle af bivirkningerne listet i den første tabel nedenfor. Ofte opstår disse bivirkninger inden for 8 uger efter behandling, men de kan også komme senere.

Meget almindelige bivirkninger – kan forekomme hos mere end eller 1 ud af 10 patienter

- Kuldegysninger og høj feber. Det kan være mulige symptomer på en alvorlig tilstand som kaldes cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). CRS kan være livsfarlig og i værste fald medføre død. Andre symptomer på CRS er vejrtrækningsbesvær, kvalme, opkast, diarre, appetitløshed, muskel- og ledsmerter, træthed, lavt blodtryk, hovedpine, hjerteanfald, respirationssvigt, nysesvigt eller leverskader. Symptomerne opstår oftest inden for 10 dage efter behandling.
- Problemer som ændringer i tankegang, nedsat bevidsthed, manglende realitetssans, forvirring, agitation, krampeanfald, vanskeligheder med at tale og forstå hvad der bliver sagt, vanskeligheder med at gå.
- Varmefølelse, feber, kuldegysninger eller kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden kan være tegn på en infektion. Der er set alvorlige infektioner, som kan være livsfarlige og i værste fald dødelige.

Almindelige bivirkninger – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Hurtig nedbrydelse af kræftceller som fører til frigørelse af cellernes indhold i blodbanen. Dette kan påvirke funktionen af diverse organer, specielt nyrer, hjerte og nervesystemet (kaldes også tumorlyse syndrom)

Andre mulige bivirkninger:

Fortæl det straks til forsøgslægen hvis du oplever nedenstående bivirkninger i svær eller alvorlig grad.

Meget almindelige bivirkninger - kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter

- Blegthed i huden, svaghed, åndenød er mulige symptomer på lavt antal røde blodlegemer eller lav hæmoglobin.
- Spontan blødning eller blå mærker er mulige symptomer på lavt antal blodplader.
- Feber med faretruende lavt antal hvide blodlegemer.
- Forhøjet risiko af infektion pga. for lavt antal hvide blodlegemer.
- Ofte og vedholdende risiko af infektioner pga. nedsat antal antistoffer i blodet.
- Vægttab.
- Svaghed, unormal hjerterytme eller forvirring, muskelspasmer/kramper pga. for lavt niveau af salte i blodet (som f.eks. fosfat, calcium, natrium, kalium og magnesium).
- Højt niveau af leverenzymmer eller kreatinin i blodet indikerer, at lever eller nyrer ikke fungerer normalt.
- Angst og irritabilitet.
- Hurtig eller uregelmæssig hjerteslag.
- Forhøjet blodtryk.
- Åndenød, besværet vejrtrækning, hurtig vejrtrækning, væske i lungerne
- Hoste.
- Mavesmerter, forstoppelse.
- Hududslæt.
- Ledsmerter.
- Søvnbesvær.
- Hævede ankler, ben og ansigt.

Almindelige bivirkninger – forekommer hos op til 1 ud 10 patienter

- Feber, utilpashed, forstørret lever, gulfarvning af hud og øjne, lavt blodcelleantal grundet alvorlig immunaktivering
- Svimmelhed eller besvimelse, rødme, kløe, feber, åndenød eller opkast, mavesmerter, diarre grundet infusions relateret reaktion.
- Udslæt, kvalme, opkast, diarre, blodig afføring (når den transplanterede donorcelle angriber vævet fra modtageren) (mulige symptomer på graft-versus-host sygdom).
- Ledsmerter grundet forhøjet niveau af urinsyre.
- Unormale blodprøver (f. eks. forhøjet niveau af fosfat, kalium, calcium, magnesium, et leverenzym kaldet basisk fosfatase, fibrin d-dimer, ferritinog lavt niveau af albumin og natrium).
- Krampeanfald.
- Ufrivillige og ukontrollerede bevægelser.
- Prikken eller følelsesløshed, problemer med bevægelse pga. nerveskade.
- Nedsat syn.
- Tørst.
- Nerve smerter.
- Åndenød, problemer med vejrtrækning når man ligger ned, hævede ben eller fødder (mulige symptomer på hjerteanfald), hjertestop.
- Hævelse og smerter, der kan være tegn på blodpropper.

- Hævelse grundet væsker fra blodkarene, der flyder ud i det omgivende væv. Dette kan medføre vægtforøgelse.
- Oppustethed og ubehag grundet ophobning af væske i maven.
- Tør- eller ømhed i munden, blødning i munden, betændelse af tandkødet.
- Gulfarvning af hud og øjne grundet forhøjet bilirubin i blodet.
- Kløe.
- Overdreven svedtendens, nattesved.
- Muskel- og rygsmerter.
- Influenza lignende symptomer.
- Multi organsvigt.

Sjældne bivirkninger – kan forekomme hos op til 1 ud 100 patienter

- Svaghed eller lammelse af arme, ben eller ansigt, problemer med at tale (kan være mulige tegn på blodprop pga. for lidt blodtilførsel til hjernen).
- Varme og hurtig rødme af huden.
- Hoste med slim og nogle gange blod, feber, åndenød eller problemer med vejrtrækningen.

Hvis du bliver behandlet med tisagenlecleucel, som indeholder genmodificerede T-celler, kan der opstå bivirkninger, som ikke er set før (og derfor ikke står på listen), eller der kan opstå forsinkede bivirkninger som følge af vedvarende biologiske aktivitet forårsaget af det genetiske materiale eller andre komponenter af de produkter, som bruges til at transportere genetisk materiale. Det drejer sig om følgende bivirkninger:

- **Hjerneødem:**

Hurtigt udviklende og dødelige tilfælde af hjerneødem (hævelse af hjernen) opstået kort efter infusionen er blevet rapporteret for andre CAR-T celle behandlinger end tisagenlecleucel. Det er indtil nu ikke rapporteret om lignende tilfælde for tisagenlecleucel.

- **Autoimmun sygdom:**

Behandling med tisagenlecleucel kan teoretisk set medføre autoimmune sygdomme, hvor kroppens eget immunforsvar angriber kroppens egne celler. Autoimmune sygdomme kan påvirke både det centrale og perifere nervesystem, muskler, fordøjelsessystemet og det endokrine system som styrer kroppens produktion af f.eks. hormoner.

- **Ny kræftsygdom:**

I forbindelse med fremstillingen af tisagenlecleucel anvendes dele af inaktive HIV virus (lentivirus) til at overføre nødvendige gener til dine T-celler. Når lentivirus indsættes i kroppens normale celler, sætter dele af lentivirus DNA sig i denne celledns DNA. Dette kaldes DNA integration. DNA integration forventes ikke at skade cellerne eller patienten. Der er dog en teoretisk risiko for, at DNA integration kan ændre aktivitet af andre gener. I de fleste tilfælde vil dette ikke have helbredsmæssige konsekvenser, men i nogle tilfælde kan abnorm aktivitet af et gen lede til uforudsigelige skadevirkninger såsom udvikling af kræft-

Det er vigtigt, at du kender til de erfaringer med kræfttilfælde, der er forekommet i et andet forskningsforsøg med genoverførsel, som brugte en anden virus. Forsøgene, udført i Frankrig og England, behandlede en sygdom kaldet X-bundet Svær Kombineret Immunodefekt (X-linked SCID). År efter at have modtaget celler, som var ændret ved hjælp af dele/gener fra et virus, udviklede flere af børnene i dette forsøg leukæmi lignende kræftsygdomme. Et barn døde af denne kræft. En gruppe eksperter lavede undersøgelser på børnenes blodceller. De fandt ud af, at årsagen til denne kræfttype var DNA fra den virus, der blev anvendt til overførsel af generne. De fleste af børnene med X-linked SCID, som har modtaget eksperimentel genterapi, har ikke udviklet kræftsygdomme på nuværende tidspunkt. De virker raske, men det vides ikke, om de i fremtiden vil udvikle kræft. Derfor skal du være opmærksom på, at DNA fra lenti-virusset vil blive integreret i dit DNA og at dette, under særlige omstændigheder, muligvis kan føre til udvikling af ny kræft om måneder eller år.

- **Replication Competent Lentivirus, RCL:**
Der er en risiko for, at det lentivirus, der anvendes i fremstillingen dine tisagenlecleucel celler, muterer og giver sig til at formere sig efter, det er indsat i dine celler. Dette kaldes replication competent lentivirus (RCL). Ingen patienter har indtil nu udviklet RCL og det er uvist, hvordan RCL vil komme til udtryk, men der er en risiko for at du kan blive mere syg, end du er i dag. For at minimere risikoen for RCL, vil man teste cellerne for RCL, inden du får tisagenlecleucel behandlingen. Du vil også få taget prøver for RCL både ved inklusionsbesøget samt ved måned 3, 6, 12 og 24 efter tisagenlecleucel infusionen samt årligt herefter. Hvis det ved disse prøver viser sig, at der er tegn på RCL, vil du blive indkaldt til yderligere prøver.
- **Risiko forbundet med brug af gener fra HIV virus:**
Der er en lille risiko for at rester fra HIV virus'et brugt til overførslen af tisagenlecleucel til dine T-celler, vil blive overført til din krop ved tisagenlecleucel infusionen. Du kan ikke få HIV på grund af dette, men det kan få kroppen til at producere antistoffer mod HIV. Dette kan medføre at du ved fremtidige HIV tests kan blive testet positiv, selv om du ikke har HIV.
- **Risiko for reaktivering af hepatitis B, hepatitis C og HIV:**
Hvis du tidligere har haft hepatitis B, hepatitis C eller HIV, er der risiko for en reaktivering af disse sygdomme og i værste fald alvorlig påvirkning af leveren. I de fleste tilfælde kan dette behandles, men i værste fald kan man dø af sygdommene. Patienter, der får konstateret aktiv hepatitis B, hepatitis C eller HIV er ikke egnede til behandling med tisagenlecleucel.
- **Overførelse af smitsomme stoffer:**
Der er en mulig risiko for at smitsomme stoffer bliver overført til personale som arbejder med fremstilling af tisagenlecleucel eller personale, som er involveret i leukaferese processen og som giver tisagenlecleucel behandling eller til patienter, som bliver behandlet med tisagenlecleucel. Fremstilling af tisagenlecleucel kræver flere trin, og der er derfor en mulighed for at smitsomme stoffer kan blive overført. Overførelsen kan ske via patientens egne leukaferese celler, cellerne kan blive forurenede ved selve fremstillingen eller ved utilstrækkelig opbevaring. Der vil være strenge forholdsregler for at forhindre overførslen af smitsomme stoffer. Derfor er risikoen for at overføre smitsomme stoffer meget lille.
- **Nye tilfælde af blodsygdomme**
Tisagenlecleucel er et genetisk modificeret celleprodukt, som muligvis kan påvirke produktionen af alle typer blodceller. Derfor er der en potentiel risiko for, at du kan få en blodsygdom, som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS), aplastisk anæmi eller anden knoglemarvssvigt. Disse sygdomme kan også opstå efter den kemoterapi eller stråleterapi, som du tidligere har fået.

5.1 Risici og ubehag ved forsøgsprocedurer, undersøgelser og tilhørende behandling

Nedenfor kan du læse om risici og ubehag forbundet med forsøgsprocedurer, undersøgelser og tilhørende behandling

Leukaferese

I forbindelse med leukaferese er der hyppigst kun få gener. Der kan dog opstå følgende bivirkninger:

- Høj eller lav puls eller blodtryk
- Symptomer på nedsat calcium pga. citratindgift:
 - Følelsesløshed eller snurren i fingre, hænder, arme eller læber
 - Rykninger, irritabilitet, sveden
 - Svimmelhed, træthed, bleghed
 - Kolde ekstremiteter, kuldegysninger eller varmfølelse, hyperventilation
 - Sjældent: Kvalme, opkastninger, manglende blære- eller tarmkontrol
 - Sjældent: Muskel kramper, mental påvirkning
 - Sjældent: Åndenød eller brystmerter
 - Meget sjældent: nedsat hjertefunktion, besvimelse eller påvirkning af nervesystemet

- Evt. udvikling af en allergisk reaktion (opstår meget sjældent):
 - Nældefeber, kløe eller udslæt
 - Krassende fornemmelse i halsen, nysen eller stoppet næse
 - Hævelse af tunge, hals, øjne eller ansigt
 - nedsat hjertefunktion og shock

Ved indstiksstedet for nålene der anvendes ved leukaferese, kan der opstå kløe, rødme, udslæt, smerter, hævelse, trykken, ømhed, varmfornemmelse, smerter ned gennem armen, svaghed i armen, blå mærker, blødning eller infektion.

Knoglemarvsprøve

En knoglemarvsprøve udtages i lokal bedøvelse ved en procedure, hvor der tages en prøve fra hoftebenet ved hjælp af en nål. Ved proceduren kan der opstå blødning, infektion, smerte eller andre gener. Forsøgspersonalet vil informere dig yderligere om denne undersøgelse inden den udføres.

Lumbalpunktur/rygmarvsprøve

En lumbalpunktur er en procedure, hvorved der udtages en prøve af rygmarvsvæsken. Rygmarvsvæsken er den væske, der omgiver hjernen og ryggraden og ved at undersøge denne, kan man få et godt billede af, hvordan hjernen er påvirket af en sygdom. Prøven fra rygmarvsvæsken tages ved hjælp af en speciel nål, som stikkes gennem huden til rygmarven i lænderegionen. Det kan gøre ondt at få lavet en lumbalpunktur, og der anvendes ofte enten lokal – eller fuld bedøvelse. Der kan opstå blødning, infektion eller andre gener. Forsøgspersonalet vil informere dig yderligere om denne undersøgelse inden den udføres.

MR-scanning

Forsøgslægen vil ved særlige symptomer på sygdom i hjernen muligvis bestille en MR-scanning af dig. Dog kan du i nogle tilfælde 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.

Ved MR-scanningen mærker du muligvis varme og hører bankelyde. MR-scannere er ret snævre, og nogle mennesker føler sig indelukket (klostrofobi), mens de ligger i maskinen. Under en MR-scanning gives muligvis kontraststof via en blodåre (vene). Dette kan give kvalme eller forårsage smerte, varme, hævelse, blå mærker, en lille blodansamling eller infektion på indstiksstedet. Du kan i sjældne tilfælde få udslæt eller andre tegn på allergi fra injektionen. Hvis du har haft problemer med nyrerne, skal du informere lægen, da du så muligvis ikke bør få kontraststof ved MR-undersøgelsen. Du skal informere lægen, hvis du er gravid eller mistænker at være dette.

CT-scanning

Forsøgslægen vil, ved særlige symptomer på sygdom i hjernen eller indre organer, muligvis lave en CT-scanning på dig.

Ved CT-scanningen gives oftest kontraststof via en blodåre (vene). Dette kan give kvalme eller forårsage smerte, varme, hævelse, blå mærker, en lille blodansamling eller infektion på indstiksstedet. Du kan i sjældne tilfælde få udslæt eller andre tegn på allergi fra injektionen. Du skal informere lægen, hvis du har haft allergi, f.eks. over for fiskeretter eller medicin, astma, forhøjet blodsukker (eller diabetes), hjerteproblemer, nyreproblemer eller problemer med skjoldbruskkirtlen, da alle disse ting kan øge risikoen for, at der opstår problemer med CT-kontraststoffet. Du skal informere lægen, hvis du er gravid eller mistænker at være dette.

Risiko ved anvendelse af røntgenstråler

Som beskrevet ovenfor vil der ved særlige symptomer på sygdom i hjernen eller indre organer, muligvis blive lavet en CT-scanning. Det vil være forsøgslægen, der vurderer, om der er behov for, at du får lavet en CT-scanning. Ved en CT-scanning anvendes røntgenstråler. Der vil blive anvendt så få røntgenstråler som muligt. Mængden af røntgenstråler måles i milli-sievert (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 hjernen giver en stråledosis på ca. 4,5 mSv. Det vides ikke på forhånd, om du vil få foretaget en eller måske flere CT-scanninger i forbindelse med dette forsøg og dermed blive udsat for røntgenstråler.

Du behandles i dette forsøg for en alvorlig kræftsygdom. Derfor vurderer vi, at stråledosis ved eventuelle CT-scanninger er fuldt forsvarlig ud fra din samlede situation.

Hvis du i stedet for forsøgsbehandling fik behandling for din sygdom udenfor forsøg, ville vi på vores afdeling typisk scanne dig med de samme metoder

Andre undersøgelser:

Blodprøve: Du vil i en periode have et centralt venekateter (CVK), som blodprøverne kan trækkes på. Når blodprøverne trækkes fra et CVK mærker du det ikke. Ved blodprøvetagning efter afsluttet behandling vil det ofte foregå i en vene i albuen. Det kan være ubehageligt at få taget blodprøver i armen, idet der kan forekomme besvimelse, smerte og/eller blå mærker. I sjældne tilfælde kan der opstå en mindre blodansamling eller betændelse ved indstiksstedet.

EKG: Der er ikke forbundet noget ubehag ved at få foretaget et EKG, men huden på brystkassen kan blive irriteret der, hvor elektroderne har været påsat.

Ekkokardiografi: Denne undersøgelse gør ikke ondt. Der bliver smurt noget gel på din brystkasse, hvorefter et ultralydshoved bliver ført frem og tilbage. Gelen kan føles kølig.

MUGA: Ved en MUGA scanning gives der en indsprøjtning med et stof (isotop) i dit CVK. Efter indsprøjtningen bliver der smurt noget gel på din brystkasse, hvorefter et ultralydshoved bliver ført frem og tilbage. Gelen kan føles kølig. Du udsættes for en lille stråledosis under proceduren.

Kemoterapi

Som beskrevet ovenfor vil du modtage behandling med kemoterapi lige umiddelbart (2-14 dage) før tisagenlecleucel behandlingen. Almindelige bivirkninger til kemoterapien er kvalme og opkastning, som kan behandles med kvalmestillende medicin. Der kan forekomme hårtab (håret vokser vanligvis ud igen), feber, kløe, hududslæt, tab af appetit, diarre, hovedpine, muskelsmerter, svaghed, svimmelhed, blå mærker, mundsår, fald i antallet af blodceller der kan medføre øget risiko for infektion, som skal behandles med antibiotika og evt. kræver indlæggelse. Kemoterapi kan også give sjældne bivirkninger som infertilitet, blæreirritation, udvikling af andre former for kræft, synsproblemer og neurologiske symptomer som forvirring, uro og krampeanfald.

Nogle bivirkninger til kemoterapi kan være alvorlige og du skal kontakte forsøgslægen hvis du oplever noget af det følgende: blod i urinen, feber eller kuldegysninger, let ved at få blå mærker eller nemt ved at bløde, åndenød eller hævelse af ansigtet, læber, tunge, hals fødder eller ankler. Forsøgslægen og forsøgspersonalet vil informere dig om bivirkningerne til kemoterapi og svare på de spørgsmål du måtte have.

Tocilizumab

Hvis du får Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), som følge af tisagenlecleucel behandlingen er det muligt at forsøgslægen kan give en medicin, der hedder tocilizumab, og som potentielt kan afhjælpe nogle af symptomerne på CRS. Tocilizumab er blevet brugt til at behandle børn og voksne med CSR efter tisagenlecleucel behandling. Tocilizumab er godkendt i mange lande, som f.eks. USA, EU, Schweiz, Australien og Japan, til behandling af CRS. Nedenfor kan du læse om kendte mulige bivirkninger til tocilizumab, når dette gives som behandling mod den kroniske sygdom reumatoid artrit (leddegigt). Der er fortsat begrænset information om bivirkninger, når tocilizumab gives som behandling af CSR.

Mest almindelige bivirkninger, kan ses hos mere end 5 % af patienter

- Øvre luftvejsinfektioner.
- Forkølelse.
- Hovedpine.
- Forhøjet blodtryk.
- Forhøjede leverblodprøver.
- Betændelse ved indstiksstedet (hvor Tocilizumab gives).

Alvorlige bivirkninger relateret til Tocilizumab:

- Alvorlige infektioner.
- Perforation af mavesækken og/eller tarmen (hul i mavesækken og/eller tarmen).
- Unormale blodprøver (hvide blodlegemer og blodplader samt lipid).
- Forhøjede leverblodprøver samt leverskader. I meget sjældne tilfælde kan leverskader udvikle sig til leversvigt med levertransplantation til følge
- Allergiske reaktioner

Hvis du oplever følgende bivirkninger, skal du kontakte forsøgslægen med det samme:

- Stramning i /af eller omkring brystet.
- Hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær.
- Svimmelhed..
- Hævelse i ansigtet, læber, tunge, hals eller andre steder på kroppen.
- Udslæt, kløe eller nældefeber.
- Tegn på alvorlige infektioner som feber eller kuldegysninger.
- Ondt i maven eller vedvarende hovedpine.
- Blødninger fra maven og tarme – tegn og symptomer kan være stærke mavesmerter, blodig opkast eller kaffegrums lignende opkast, blødning fra endetarm, sort og klæbrig afføring, blodig diarre, alvorlige blærer og blødning på læber, øjne, mund, næse eller kønsorganer.
- Følelse af træthed, svaghed, manglende appetit over flere dage eller kvalme og opkast, gullig misfarvning af enten hud eller det hvide i øjnene, forvirring, oppustet mave, smerter på højre side af maven, mørk urin eller lysfarvet afføring.

Immunglobulin

Hvis dit antal af B-celler falder over tid kan det være, at du vil få immunglobulin for at hjælpe kroppen med at modstå infektioner. Immunglobulin gives som infusion i en blodåre eller oftest som infusion i underhuden. Immunglobulin infusioner kan give hovedpine, feber, svimmelhed, migræne, høj puls, rødmen, kuldegysninger, højt blodtryk, hoste, løbende næse, diarre, kvalme, opkastning, kløe, udslæt, nældefeber, rygsmerter, træthed, influenza lignende symptomer og smerter/hævelse ved indstiksstedet. Infusion i underhuden giver færre bivirkninger men gives til gengæld lidt hyppigere (ugentligt) som en lille mængde i huden. Der vil opstå en bule som langsomt optages i blodbanen og der kan efterlades blå mærker eller små ar svarende til indstiksstedet. Behandling med immunglobulin kan forekomme i en midlertidig periode indtil niveauet af B-celler er normalt, men hvis ikke niveauet af B-celler bliver normalt igen, kan der være behov for vedvarende behandling med immunglobulin. Forsøgslægen vil forklare dig yderligere om behandling med immunglobulin og risici forbundet hermed, hvis du får brug for dette.

6 Hvad skal jeg vide om prævention og graviditet?

Det vides på nuværende tidspunkt ikke hvilke risici forsøgsbehandlingen kan medføre for et ufødt barn eller et barn, der ammes. Der er ikke lavet forsøg med gravide dyr, for at undersøge om tisagenlecleucel behandling kan skade et ufødt barn eller et barn, der ammes. Du skal med det samme give besked til forsøgslægen, hvis du mener, du er gravid eller har gjort din partner gravid.

Kvinder, som er gravide eller ammer et barn, kan ikke deltage i dette forsøg. Du skal bekræfte, at du, så vidt du ved, ikke på nuværende tidspunkt er gravid, og at du ikke har til hensigt at blive gravid i løbet af forsøget og i mindst 12 måneder efter tisagenlecleucel behandlingen, og indtil der ikke længere kan påvises tisagenlecleucel i dit blod.

For frugtbare kvinder

Det er vigtigt, at seksuelt aktive frugtbare kvinder, som deltager i forsøget, bruger en højeffektiv

form for prævention. Dette gælder under forsøgsbehandlingen og i mindst 12 måneder efter tisagenlecleucel behandlingen og indtil der ikke længere kan påvises tisagenlecleucel i dit blod.

Drøft med forsøgslægen, hvilken præventionsmetode der er mest hensigtsmæssig for dig.

Eksempler på højeffektiv prævention:

- Total afholdenhed (når dette er i overensstemmelse med forsøgspersonens foretrukne og sædvanlige livsstil). Periodisk afholdenhed og afbrudt samleje er ikke acceptable præventionsmetoder.
- Sterilisation mindst seks uger før forsøgsbehandling.
- Din mandlige partner har været steriliseret i mindst 6 måneder før screening.
- Spiral med en dokumenteret fejlrate på mindre end 1 % pr. år.
- Brug af hormon prævention taget via munden (p-piller), indsprøjtet, indsat under huden, som en ring i skeden eller som plaster med en dokumenteret fejlrate på mindre end 1 % pr. år. Ved anvendelse af p-piller skal du have taget den samme slags p-piller i mindst 3 måneder før du indgår i forsøget.

Kvinder betragtes som postmenopausale (at de ikke kan få børn længere), hvis de ikke har haft menstruation i 12 måneder, eller hvis de har fået en bilateral oophorektomi (kirurgisk fjernelse af begge æggestokke, hysterektomi (fjernelse af livmoderen) eller sterilisation for mindst 6 uger siden. Hvis der kun er blevet foretaget en oophorektomi skal en opfølgende vurdering af hormonniveauet bekræfte, at kvinden ikke kan få børn længere.

Hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er gravid skal du straks informere forsøgslægen. Forsøgslægen vil følge din graviditet indtil fødslen for at overvåge din og dit barns sikkerhed. Man ønsker at følge udfaldet af graviditeten (herunder spontan eller frivillig abort), detaljer om fødslen, hvorvidt barnet har misdannelser, og om der opstår komplikationer for dig eller barnet. Graviditeten følges indtil barnet er født eller til en evt. afbrydelse af graviditeten. Hvis du føder et barn, vil barnet blive fulgt i op til 12 måneder for at holde øje med eventuelle skader eller udviklingsproblemer som ikke kunne ses ved fødslen Du vil få udleveret en særskilt information og samtykkeerklæring for at give forsøgslægen mulighed for at følge din graviditet, fødsel og barnets helbred.

Seksuelt aktive mandlige deltager:

Fra indgang i forsøget og indtil tisagenlecleucel cellerne ikke længere kan påvises i blodet, skal seksuelt aktive mandlige deltagere indvillige i at bruge kondom ved samleje samt undgå at gøre en kvinde gravid i mindst 12 måneder efter tisagenlecleucel infusionen og indtil tisagenlecleucel cellerne ikke længere kan påvises i blodet. Alle seksuelt aktive mænd skal anvende kondom, både for at undgå at gøre en kvinde gravid og for at undgå at overføre forsøgsbehandling med sæd til partneren. Mandlige deltagere må i samme periode heller ikke donere sæd. I tilfælde af at du gør en kvinde gravid under din behandling i forsøget vil vi bede dig om at informere forsøgslægen. Forsøgslægen vil herefter bede din partner om tilladelse til at følge graviditeten og fødslen for at overvåge både moderen og barnets helbred frem til barnet er 12 måneder gammelt.

Hvis du har spørgsmål til prævention og graviditet kan du spørge forsøgslægen.

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

Hvis du beslutter at deltage i dette forsøg vil du have følgende ansvar og opgaver under forsøget:

7.1 Tabel: 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	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 skal fortælle, at lægemidlet fra Novartis – og alle oplysninger relateret til det – ejes af Novartis og er fortrolige.
Forsøgsbehandling	Hvis du tager andre lægemidler: Du skal fortælle forsøgslægen om al anden medicin, du tager mens du deltager i forsøget. Dette inkluderer både ordineret medicin, håndkøbsmedicin, natur- eller urtemedicin, alternativ medicin og vitaminer. Det kan være nødvendigt at stoppe med noget medicin eller ændre doserne. Fortæl forsøgslægen hvis du stopper med at tage medicin som du tidligere har taget.
Udgifter	Du skal ikke betale for forsøgsbehandlingen eller nogen af de undersøgelser og procedurer, der foretages i forsøgsøjemed. Du kan få dækket dine transportudgifter (og eventuelle nødvendige udgifter til ophold) i forbindelse med besøgene hos forsøgslægen efter hospitalets retningslinjer. Forsøgspersonalet vil tale med dig om dette.

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, knoglemarvsprøve, EKG, ekkokardiografi, MUGA, scanninger og personalets tidsforbrug.

For dette forsøg vil betalingen være op til 277.291 kr. pr. deltager, der gennemfører et års besøg og undersøgelser og op til 332.811 kr. pr. deltager, der gennemfører seks års besøg og undersøgelser.

Betaling sker pr. gennemført besøg og undersøgelse per forsøgsdeltager.

Hospitalet vil endvidere få et engangsbetøb på 130.000 kr. til dækning af omkostninger relateret til forberedelse og opstart af forsøget hos de involverede afdelinger samt 45.000 kr. efter inklusion af den første patient i forsøget.

Derudover modtager den nationalt koordinerende forsøgslæge 30.000 kr. som betaling for administrativt arbejde i forbindelse med forsøget.

Alle beløb indsættes på en forskningskonto på hospitalet. Sådanne 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, at du ikke vil deltage i forsøget, vil forsøgslægen tale med dig om andre mulige behandlinger for leukæmi, herunder disse behandlings mulige fordele og risici. Standardbehandlingen vil som udgangspunkt være knoglemarvstransplantation med celler fra enten en egnet familiedonor eller fra en ubeslægtet vævstypesforligelig donor eller fortsat kemoterapi i op til 2 år fra diagnosedetpunktet.

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, 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. knoglemarv, væv, blod- og urinprøver.

Hvis det er nødvendigt, må forsøgslægen kontakte din egen læge og andre sygehusafdelinger for at indhente yderligere relevante medicinske oplysninger. Dette gøres kun hvis den forsøgsansvarlige læge 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. 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 identificerer dig. Forsøgslægen vil knytte denne kode til 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.

Dine personoplysninger behandler Novartis med baggrund i persondataforordningens regler om videnskabelige forskningsformål og for at Novartis kan overholde en retlig forpligtelse.

11.2 Brug af mine personoplysninger

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

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

Novartis kan bruge dine indsamlede biologiske prøver. De indsamlede data bliver kodede og opbevaret i 15 år under Novartis kontrol (nogle prøver bliver opbevaret i mindre end 15 år). Prøverne bliver ikke delt med andre. Novartis har ansvar for at destruere prøverne efter opbevaringstiden.

Dine kodede medicinske billeder (for eksempel fra røntgenundersøgelser, MR-scanninger og CT-scanninger osv.) vil også blive brugt til analyse. De kan også blive brugt til udvikling og evaluering af nye analysemetoder.

Hvis T-cellerne og/eller tisagenlecleucel produktet ikke er blevet brugt i dette forsøg, vil Novartis håndtere dem i henhold til gældende lovgivning.

Data som bidrager til den fulde sporbarhed af cellerne bliver opbevaret i 30 år. Eventuelle klager over produktkvalitet fra forsøgsstedet bliver rapporteret til Novartis Clinical Supplies Quality Assurance (QA) Afdeling.

11.3 Opbevaring og sikring af personoplysningerne

Personoplysningerne, der indsamles i forsøget og videregives til Novartis, lægges ind i Novartis' sikre elektroniske systemer (computere). Firmaer, som samarbejder med Novartis, har lov til at arbejde i disse systemer. Efter afslutningen af forsøget vil dine personoplysninger blive opbevaret på forsøgscentret så længe det kræves i henhold til lokal lovgivning.

En beskrivelse af dette forsøg 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 dette kliniske 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 identificere dig.

11.4 Adgang til mine personoplysninger

Ved at underskrive samtykkeerklæringen giver du tilladelse til at Lægemiddelstyrelsen, sponsor, investigator og monitor 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.

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 (som kan omfatte tredjeparter i andre lande)

Disse personer skal dog behandle personoplysningerne fortroligt. De kan være lokaliseret i Schweiz, i lande i det europæiske økonomiske samarbejdsområde (EØS) eller i andre lande, f.eks. USA. Databeskyttelseslovgivningen i disse lande er muligvis ikke så streng som i dit eget land. Novartis vil dog opbevare dine personoplysninger iht. de samme fortrolighedsstandarder, som er beskrevet i denne samtykkeerklæring. Andre parter, der samarbejder med Novartis, vil også beskytte og sikre dine personoplysninger.

11.5 Dine rettigheder i forbindelse med dine 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 til deltagelse 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 Anonymiseret data

Novartis kan anonymisere dine personoplysninger, hvilket betyder, at dine personoplysninger ikke kan spores tilbage for at identificere dig. Derfor anses de ikke længere for personoplysninger. Novartis kan dele disse anonymiserede data med eksterne parter, som omfatter sundhedsmyndigheder og autoriserede eksterne forskere, for at hjælpe med at forudse, hvordan mennesker muligvis vil reagere på en behandling i et fremtidigt ikke-relateret forsøg, eller for at lære mere om denne eller andre sygdomme.

12 Hvor kan jeg få flere oplysninger?

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at I 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 meget velkommen til at kontakte:

<u>Funktion</u>	<u>Navn</u>	<u>Telefonnummer</u>
Forsøgsansvarlig	Marianne Ifversen	+45 35450979
Ansvarlig læge for patienter > 18 år	Søren Lykke Petersen	+45 35451123
Forsøgssygeplejerske	Louise Lykke Steenhof	+45 35457505

13 Samtykkeerklæring

Samtykke til deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Titel: Et fase II forsøg med tisagenlecleucel til børn og unge med højrisiko B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL) og minimal restsygdom efter afsluttet konsoliderende behandling

Deltagernummer: _____

Erklæring fra forsøgspersonen:

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

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine 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 en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

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: _____ (sæt 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. Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Den informerende læges navn:

Dato: _____ Underskrift: _____

14 Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forsøg

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 Videnskabsetiske Komiteer for Region Hovedstaden (6 komiteer)
Tlf.: +45 38 66 63 95
E-mail: vek@regionh.dk
Hjemmeside: www.regionh.dk/vek

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

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

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

De Videnskabsetiske 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: www.komite.rm.dk

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

Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabsetiske 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.

Revideret 11. marts 2019

Fuldmagt for deltager over 18 år v. 1.0_01-jul-2018

Deltagernummer: _____

Fuldmagtserklæring

Forsøgstitel: Et fase II forsøg med tisagenlecleucel til børn og unge med højrisiko B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL) og minimal restsygdom efter afsluttet konsoliderende behandling

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: _____