

Novartis Raziskave in razvoj

DRB436/dabrafenib in TMT212/trametinib

Informacije za pacienta s privolitvenim obrazcem za sodelovanje v
medicinski raziskavi z oznako CDRB436F2410

**COMBI-APlus: Klinična raziskava (faze IIIb) nemaskiranega dabrafeniba v
KOMBIInaciji s trametinibom pri Adjuvantnem zdravljenju po popolni
odstranitvi melanoma z mutacijo BRAF V600 v stadiju III za oceno vpliva
prilagojenega algoritma za obvladovanje neželenih dogodkov s pireksijo na
izide, povezane s pireksijo (Plus)**

Vrsta dokumenta: Informacije za pacienta s privolitvenim obrazcem za sodelovanje v medicinski raziskavi
Osnovni dokument: Originalni protokol, verzija 00, 28. marec 2018
Datum izdaje: 25. maj 2018

Študijska številka pacienta:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Številka ZZS:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Glavni raziskovalec:	
Ustanova in naslov:	
Tel. številka raziskovalca:	

Last družbe Novartis
Zaupno

Dokumenta se ne sme uporabiti, razkriti, objaviti ali
kako drugače odkriti brez soglasja družbe Novartis

Predloga obrazca 01 z dne 08. februarja 2018

Vsebina

Vsebina	2
Seznam preglednic.....	3
1 Zakaj sem prejel ta dokument v branje?.....	4
2 Kakšen je namen te raziskave?.....	4
3 Kaj moram vedeti, če hočem sodelovati v tej raziskavi?	4
3.1 Ali se lahko odločim, da <i>prekinem</i> sodelovanje v raziskavi?	10
3.2 Ali lahko umaknem svojo privolitev za zbiranje in uporabo mojih osebnih podatkov?.....	10
3.3 Ali obstajajo razlogi, zaradi katerih bi moral predčasno prekiniti zdravljenje v raziskavi ali sodelovanje v raziskavi?	11
3.4 Kdo je lastnik podatkov in rezultatov, pridobljenih v času raziskave?	11
3.5 Ali bo mogoče moje vzorce uporabljati tudi po raziskavi? (zahteve zdravstvenih oblasti)	11
4 Kakšne so možne koristi, če se odločim za sodelovanje v tej raziskavi?	11
5 Kakšna so možna tveganja, če se odločim za sodelovanje v tej raziskavi?.....	11
6 Kaj moram vedeti o kontracepciji in nosečnosti?	16
7 Kakšne so moje obveznosti in ali je moja privolitev v sodelovanje v tej raziskavi povezana s stroški?	17
8 Kakšne druge možnosti so mi na voljo, če se ne odločim za sodelovanje v tej raziskavi? ...	18
9 Kaj če zaradi sodelovanja v tej raziskavi pride do poškodbe?	19
10 Kaj se bo dogajalo z mojimi osebnimi podatki?	19
10.1 Kaj je osebni podatek?.....	19
10.2 Kako bodo moji osebni podatki uporabljeni?	19
10.3 Kje se osebni podatki shranjujejo in varujejo?	20
10.4 Kdo lahko vidi moje osebne podatke?.....	20
10.5 Vaše posebne pravice glede vaših osebnih podatkov	20
10.6 Kaj so anonimizirani podatki in kdo jih lahko uporablja?	21
11 Kje lahko pridobim več podatkov?	21
12 Privolitveni obrazec	22
13 Neobvezna privolitev v uporabo osebnih podatkov za nadaljnje raziskovanje	23

Seznam preglednic

Preglednica 3-1	Pregled poteka raziskave	5
Preglednica 7-1	Obveznosti glede obiskov, zdravljenja v raziskavi in stroškov.....	17

1 Zakaj sem prejel ta dokument v branje?

Vabimo vas, da prostovoljno pristanete na sodelovanje v tej znanstveni raziskavi, s katero želimo ugotoviti, ali je zdravilo v preskušanju dabrafenib (Tafinlar®) v kombinaciji s trametinibom (Mekinist®) ("zdravljenje v raziskavi") varno in lahko pomaga drugim ljudem, ki imajo melanom z mutacijo *BRAF V600 E/K* v stadiju III (isto vrsto raka kot vi) in se zdravijo po popolni kirurški odstranitvi melanoma.

Prosimo vas, da ta dokument pozorno preberete. Vsebuje podatke o raziskavi, med drugim tudi o koristih in tveganjih, ki jih raziskava lahko prinaša. Informacije, ki vam jih v tem dokumentu predstavljamo zato, da se boste lahko odločili, ali želite sodelovati v raziskavi ali ne, so zaupne. Teh informacij ne smete posredovati drugim ljudem, razen članom svoje družine in dobrim prijateljem oziroma osebam, s katerimi se morate posvetovati, da vam pomagajo pri odločitvi. Če se boste o tem s komerkoli pogovarjali, mu morate pojasniti, da so te informacije zaupne.

Če imate glede teh informacij kakršnokoli vprašanje, se obrnite na zdravnika raziskovalca ali osebo v raziskavi.

2 Kakšen je namen te raziskave?

Postavili so vam diagnozo *BRAF V600*-pozitivnega melanoma v stadiju III. Pri tej vrsti raka je najbolj pomembno kirurško zdravljenje. Tudi če so vam z operacijo odstranili ves tumor, ki ga je bilo mogoče videti, obstaja možnost, da se rak ponovi. V tem primeru je za vas lahko koristno "adjuvantno zdravljenje" (v tej raziskavi dabrafenib in trametinib), saj to dodatno zdravljenje lahko zmanjša tveganje, da se rak ponovi. Med možnimi neželenimi učinki zdravljenja z dabrafenibom in trametinibom je zvišana telesna temperatura (vročina, s tujko pireksija). Prvenstveni namen te raziskave je oceniti nov način obvladovanja te vročine in ugotoviti, ali tak način obvladovanja vročine lahko izboljša izide, ki so povezani z vročino, npr. zmanjša število sprejemov v bolnišnico zaradi vročine, zmanjša izraženost vročine in zmanjša število oseb, ki morajo dokončno prekiniti zdravljenje v raziskavi zaradi vročine.

To klinično raziskavo sponzorira (denarno podpira) družba z imenom Novartis.

Dabrafenib je v kombinaciji s trametinibom globalno odobren za zdravljenje metastatskega melanoma in nedrobnoceličnega pljučnega raka, poleg tega pa je v ZDA, Evropski uniji in na Japonskem pred odobritvijo uporabe za adjuvantno zdravljenje melanoma. Približno 10.000 pacientov z rakom je bilo že zdravljenih z dabrafenibom bodisi samostojno ali v kombinaciji s trametinibom.

3 Kaj moram vedeti, če hočem sodelovati v tej raziskavi?

Če boste privolili v sodelovanje v tej raziskavi, boste v spodnji preglednici našli podatke o tem, kaj vse se bo v raziskavi dogajalo. O novih podatkih, ki bi lahko vplivali na vašo pripravljenost na sodelovanje v raziskavi, vas bomo obvestili, ko bodo novi podatki na voljo. Lahko se boste odločili, ali želite še naprej sodelovati v raziskavi ali ne.

Vaše sodelovanje v raziskavi bo trajalo približno 24 mesecev, če boste zaključili zdravljenje in opravili vse kontrolne obiske. Če boste vključeni v raziskavo, vas bomo prosili, da v času sodelovanja v raziskavi (približno 24 mesecev) približno 17-krat pridete v zdravnikovo ordinacijo oziroma ambulanto ali na raziskovalni center. Zdravila v preskušanju boste v »obdobju zdravljenja« prejeli približno 12 mesecev. Tudi če boste prenehali z zdravljenjem v raziskavi, boste vseeno morali prihajati na kontrolne obiske v raziskavi v »obdobju spremljanja«, dokler ne bo preteklo 24 mesecev od dneva, ko ste vzeli prvi odmerek. Morda vas bomo poklicali po telefonu v času največ treh let od dneva, ko ste vzeli prvi odmerek, to je

v obdobju »spremljanja preživetja«, ko bomo zbirali podatke o drugih protitumorskih zdravilih, ki jih boste takrat morda jemali.

Preglednica 3-1 Pregled poteka raziskave

Podrobni podatki

Skupno število preiskovancev	V raziskavo bo vključenih približno 600 preiskovancev.
Trajanje raziskave in število obiskov	<p>Vaše sodelovanje v raziskavi bo trajalo približno 24 mesecev (celotno zdravljenje in spremljanje).</p> <p>To vključuje klinične obiske, telesne preglede, jemanje vzorcev krvi in urina in druge postopke, kot so slikanje vsake 3 oziroma 6 mesecev za spremljanje poteka vaše bolezni.</p> <p>Prosili vas bomo, da v času sodelovanja v raziskavi (približno 24 mesecev) 17-krat pridete v zdravnikovo ordinacijo oziroma ambulanto ali na raziskovalni center. Vsak od obiskov lahko traja od 1 do 4 ure. Po 24 mesecih bo obdobje, ki bo trajalo približno 1 leto in v katerem vas bomo morda poklicali po telefonu in vas povprašali po drugih protitumorskih zdravilih, ki jih boste takrat morda jemali (spremljanja preživetja).</p>
Po podpisu privolitve v sodelovanje	<p>Z zdravnikom raziskovalcem se bosta pogovorila, ali bi morali pred začetkom zdravljenja v raziskavi, morda opustiti katero od zdravil, ki jih trenutno jemljete.</p> <p>Pred začetkom zdravljenja v raziskavi vas bo zdravnik povprašal po vašem splošnem zdravstvenem stanju, pri vsakem obisku pa vas bo vprašal tudi, kako se počutite. Zdravnik bo izvedel celoten telesni pregled vključno z meritvami telesne višine, telesne teže, vitalnih znakov (telesne temperature, krvnega tlaka in srčnega utripa). Poleg tega boste opravili še dodatne presejalne (screening) postopke in preiskave, kar vključuje naslednje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdravstvena anamneza: zdravniku boste povedali vse o svojih preteklih boleznih in zdravljenju, vključno z morebitnimi alergijami, če jih imate • status mutacije BRAF V600: če status mutacije vašega melanoma ni znan, bo zdravnik opravil preiskavo vašega shranjenega tkivnega vzorca, s katero bo ugotovil, ali imate prisotno mutacijo BRAF V600 E/K • krvne preiskave: vzorce krvi vam bomo jemali za spremljanje delovanja vaših organov (npr. delovanje kostnega mozga, strjevanje krvi, delovanje jeter in ledvic ter metabolizem glukoze in lipidov) • dermatološki pregled: raziskovalec bo po svoji presoji te preglede opravil v okviru telesnega pregleda ali pa vas bo napotil na pregled k dermatologu (če se le da, naj zaradi enotnega načina ocenjevanja vse preglede v okviru raziskave opravi isti zdravnik) • telesni pregled: celoten telesni pregled vključuje oceno splošnega izgleda, pregled kože, vratu (vključno s ščitnico), oči, ušes, nosu, grla in žrela, pljuč, srca, trebuha, hrbta, bezgavk, okončin ter pregled žilja in nevrološki pregled. Če bo potrebno na osnovi zdravstvene anamneze in/ali simptomov, bo zdravnik izvedel še rektalni pregled, pregled zunanjega spolovila, dojk in

organov v medenični votlini

- **test nosečnosti:** če ste ženska v rodni dobi, boste pred prejemom prvega odmerka zdravila v preskušanju opravili test nosečnosti iz krvi (seruma), da bomo vedeli, ali ste morda noseči.
- **elektrokardiogram (EKG):** posneli bomo zapis električne aktivnosti vašega srca, pri čemer vam bomo na kožo namestili elektrode in vas prosili, da med preiskavo ležite
- **ehokardiogram (ultrazvok srca) ali scintigrafija miokarda (Multiple Gated Acquisition, MUGA):** delovanje srca vam bomo posneli s scintigrafijo ali z ultrazvočno preiskavo srca in tako ocenili delovanje srca
- **testiranje na hepatitis:** ugotavljali bomo prisotnost označevalcev okužbe z virusi hepatitisa (samo pri bolnikih z anamnezo kronične okužbe z virusom hepatitisa B in/ali C)
- **telesna višina in telesna teža:** telesno višino v centimetrih (cm) vam bomo izmerili samo pri presejalnem (screening) obisku, telesno težo v kilogramih (kg), zaokroženo na eno decimalno, v oblačilih za notranje prostore in brez obutve pa vam bomo izmerili pri presejalnem obisku in pri nadaljnjih obiskih
- **slikovne preiskave:** slikali vas bomo z računalniško tomografijo (CT) ali z magnetnoresonančnim (MR) slikanjem in se prepričali, da se tumor ni razširil (po potrebi bomo slikali tudi možgane). Če bo treba, bomo morda uporabili tudi katero od drugih slikovnih metod.
- **oftalmološki pregled:** okulist vam bo opravil običajen pregled oči po predvidenem razporedu
- **vitalni znaki:** pregled vitalnih znakov vključuje meritev krvnega tlaka (najbolje v ležečem položaju v času snemanja EKG), meritev srčnega utripa in telesne temperature, kar bomo izmerili pri presejalnem obisku in pri nadaljnjih obiskih

Zdravnik raziskovalec bo pregledal začetne izvide in presodil, ali ustrežate pogojem za vključitev v raziskavo. Če vaši začetni izvidi ne ustrezajo zahtevam raziskave v njej ne morete sodelovati.

Ponovno vas bomo vprašali po zdravilih, ki jih boste do takrat jemali. Z zdravnikom raziskovalcem se bosta pogovorila, ali bi morali pred začetkom zdravljenja v raziskavi morda opustiti katero od zdravil, ki jih trenutno jemljete.

Zdravljenje v raziskavi

V primeru, da boste ustrezali "vključitvenim kriterijem" raziskave, boste začeli z zdravljenjem v raziskavi. Prosili vas bomo, da boste 12 mesecev vsak dan zaužili kapsule s 150 mg dabrafeniba dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 300 mg) in tablete z 2 mg trametiniba enkrat na dan.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik dal navodila, kako prepoznati in obvladovati vročino, ki se lahko pojavi v času jemanja zdravil v preskušanju. Če se ne boste počutili dobro, si boste morali izmeriti telesno temperaturo. Če boste imeli temperaturo 38 °C ali več, boste upoštevali zdravnikova navodila za obvladovanje vročine. Če dobite vročino, morate takoj obvestiti zdravnika, če jo dobite na novo ali če se vročina še zviša.

V tej raziskavi boste z zdravljenjem nadaljevali, dokler ne pride do

nesprejemljivih neželenih učinkov, dokler bolezen ne postane neodzivna na zdravljenje, dokler ne prekličete privolitve v sodelovanje ali dokler se raziskava ne zaključi. Tudi vaš zdravnik raziskovalec se lahko odloči, da vas izključi iz raziskave, če se mu zdi, da je to za vas najboljše.

Po zaključenem obdobju zdravljenja, bodisi po zaključku 12-mesečnega zdravljenja v raziskavi ali po predčasni prekinitvi zdravljenja, boste nadaljevali sodelovanje v »obdobju spremljanja«.

Preiskave v času raziskave

Pri vsakem obisku vas bo zdravnik raziskovalec vprašal, kako se počutite. V času zdravljenja v raziskavi in dokler se vaša bolezen ne ponovi, vas bomo v raziskavi slikali (CT ali MR) vsake 3 oziroma 6 mesecev. Poleg tega vas bomo prosili, da izpolnite elektronski vprašalnik o vašem počutju.

Obdobje zdravljenja:**Mesečni obiski 1 do 12 (oziroma do prekinitve zdravljenja):**

Opomba: Če boste zdravljenje prekinili prej kot po 12 mesecih, boste prihajali na kontrolne obiske glede na to, kdaj boste prekinili zdravljenje (npr. v 3., 6. ali 12. mesecu od dneva, ko boste vzeli prvi odmerek zdravil v preskušanju). Če boste na primer zdravljenje prekinili po 4 mesecih, boste obdobje spremljanja začeli s kontrolnim obiskom v 6. mesecu.

- telesni pregled
- vitalni znaki
- krvne preiskave
- test nosečnosti: iz urina od 1. do 11. meseca ter iz seruma v 12. mesecu (oziroma ob prekinitvi zdravljenja)
- vprašalnik o kakovosti življenja (podlestvica FACT-M za paciente z melanomom)

V 3. mesecu bomo izvedli še naslednji postopek:

- slikovna preiskava s CT/MR slikanjem

V 6. in 12. mesecu (oziroma ob prekinitvi zdravljenja) bomo izvedli še naslednje postopke:

- slikovna preiskava s CT/MR slikanjem
- EKG, ultrazvok srca

Obdobje spremljanja (do ponovitve bolezni):**V 15., 18. in 24. mesecu (oziroma na zaključnem obisku):**

Opomba: Če boste zdravljenje prekinili pred 12. mesecem, boste vstopili v obdobje spremljanja in boste glede na to, kdaj boste prekinili zdravljenje, v 3., 6. in 12. mesecu (po prejemu prvega odmerka) opravili spodaj navedene postopke. Če boste na primer zdravljenje prekinili po 4 mesecih, boste obdobje spremljanja začeli s kontrolnim obiskom v 6. mesecu in prišli na kontrolne obiske v 6., 12., 15., 18. in 24. mesecu.

- slikovna preiskava s CT/MR slikanjem
 - dermatološki pregled
 - vprašalnik o kakovosti življenja (podlestvica FACT-M za paciente z melanomom)
-

-
- zbiranje podatkov o protitumorskem zdravljenju v času od prekinitve zdravljenja v preskušanju
-

Obdobje spremljanja (po ponovitvi bolezni):

Če pride do ponovitve bolezni, boste pri obiskih v 3., 6., 12., 15., 18. in 24. mesecu (ali na zaključnem obisku) - odvisno od tega, kdaj pride do ponovitve bolezni, opravili naslednje postopke:

- vprašalnik o kakovosti življenja (podleščica FACT-M za paciente z melanomom)
 - zbiranje podatkov o protitumorskem zdravljenju v času od prekinitve zdravljenja v raziskavi
-

Obdobje spremljanja preživetja:

Po obisku v 24. mesecu, vsake 3 mesece (do zaključka raziskave):

- spremljanje preživetja (telefonski klici) – za pridobivanje informacij o tem, kako vam gre, in zbiranje podatkov o protitumorskem zdravljenju v času od prekinitve zdravljenja v raziskavi

V primeru, da po prenehanju zdravljenja v raziskavi ne boste več mogli ali želeli prihajati na obiske, vas bo zdravnik raziskovalec ali kdo od osebja prosil, ali vas sme do konca raziskave občasno poklicati po telefonu, da preveri, kako vam gre. Lahko se odločite, da ne želite imeti telefonskih stikov.

Zbiranje vzorcev

Vzorci krvi vam bomo v času raziskave jemali vsak mesec od začetnega presejalnega obiska do zaključka zdravljenja in dodatno na zahtevo vašega zdravnika raziskovalca. Za laboratorijske preiskave vam bomo vsakokrat odvzeli do 12 ml krvi (približno 3 čajne žlice).

Kri vam bomo jemali za spremljanje delovanja vaših organov (npr. delovanje kostnega mozga, strjevanje krvi, delovanje jeter in ledvic ter metabolizem glukoze in lipidov). Če ste ženska v rodni dobi, boste v okviru presejanja (v lokalnem laboratoriju) opravili test nosečnosti iz krvi (seruma) v roku 72 ur pred prejemom prvega odmerka zdravil v preskušanju in ob zaključku zdravljenja. Test nosečnosti iz urina v lokalnem laboratoriju morate opraviti vsak mesec (od 1. do 12. meseca). Vzorec krvi in urina vam bomo jemali zato, da bomo preverili, ali ste noseči ali ne.

Vzorci krvi vam bomo vzeli tudi v primeru, da se vaša bolezen poslabša in bomo želeli opazovati, kako se spreminjajo vrednosti označevalcev, ki so povezani z zdravljenjem. Za nekatere laboratorijske preiskave krvi boste morali biti tešči, kar pomeni, da 8 ur pred preiskavo ne smete jesti.

Po zaključku raziskave

Ko boste dokončno prekinili zdravljenje, vam za naprej ne bomo več priskrbeli zdravil v preskušanju. Če pa bi raziskavo predčasno prekinila družba Novartis v času, ko bi vi še vedno bili v »obdobju zdravljenja«, in bi vi (skupaj z vašim zdravnikom) želeli nadaljevati z adjuvantnim zdravljenjem, vam bodo zdravila dostopna v okviru Novartisovega programa.

Ko bo raziskava zaključena in bodo vsi podatki pregledani, bomo povzetek rezultatov raziskave posredovali vašemu zdravniku raziskovalcu. Zdravnik raziskovalec in/ali njegovi predstavniki lahko te rezultate pokažejo tudi vam.

Ko bo raziskava zaključena, bo povzetek rezultatov raziskave na voljo na spletnih straneh www.novartisclinicaltrials.com, www.ClinicalTrials.gov in/ali v podatkovni bazi kliničnih raziskav European Clinical Trials Database (EudraCT, <https://www.eudract.ema.europa.eu/>).

Tveganja pri snemanju EKG

Tveganje za zaplete je pri tej preiskavi zelo majhno. Pri odstranjevanju elektrod s kože lahko pride do draženja, rdečine ali pekoče bolečine na koži.

Tveganja pri slikanju

Slikanje s CT in FDG-PET (pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksi-glukozo):

Pri slikanju s CT/FDG-PET boste izpostavljeni sevanju. Odmerek sevanja, ki ga prejmete pri eni preiskavi, ustreza količini sevanja, ki smo ji izpostavljeni v 2-10 letih vsakdanjega življenja, kar je odvisno od tega, kateri del telesa vam slikajo. Čeprav večkratno sevanje lahko škoduje tkivom v telesu in nekoliko poveča tveganje za raka, vam ni treba skrbeti, da bi zaradi slikanja v okviru te raziskave lahko prišlo do povečanja tveganja. Nekateri ljudje imajo v napravi za slikanje neprijeten občutek zaprtosti v majhen prostor (klavstrofobičen občutek). Zaradi injekcije lahko občutite slabost v želodcu, lahko izgubite zavest, na mestu injiciranja pa lahko pride do bolečine, občutka toplote, otekline, podplutbe, manjšega krvnega strdka ali okužbe. Zaradi injekcije lahko pride do izpuščaja ali drugih znakov alergije. Če ste že kdaj imeli alergijsko reakcijo, na primer na morsko hrano ali zdravila, če imate astmo, zvišane vrednosti krvnega sladkorja (sladkorno bolezen), težave s srcem, težave z ledvicami ali ščitnico, morate o tem obvestiti zdravnika ali tehnika, saj vse navedene težave povečujejo možnost, da pride do zapletov zaradi injekcije, ki jo prejmete pri slikanju. **Zdravnika ali tehnika morate obvestiti, če ste noseči ali če obstaja možnost, da bi bili noseči, saj ta preiskava lahko škoduje nerojenemu otroku.**

Vaš zdravnik ali tehnik vam lahko podrobneje pojasni, kako poteka preiskava in kakšna tveganja prinaša ter vam odgovori na morebitne pomisleke ali vprašanja.

MR slikanje: MR slikanja vam ne smejo opravljati, če imate v telesu kakršenkoli kovinski predmet, na primer umeten kolk, slušni vsadek, srčni spodbujevalnik, kroglo oziroma izstrelek ali nakit, ki ga ni mogoče odstraniti. Tehniku ali zdravniku morate povedati, če imate v telesu kakršnokoli kovino. Med MR preiskavo lahko pride do občutka toplote in lahko slišite glasne zvoke, vendar naj vas to ne skrbi. Nekateri ljudje imajo v napravi za slikanje neprijeten občutek zaprtosti v majhen prostor (klavstrofobičen občutek). Zaradi injekcije lahko občutite slabost v želodcu, na mestu injiciranja pa lahko pride do bolečine, občutka toplote, otekline, podplutbe, manjšega krvnega strdka ali okužbe. Zaradi injekcije lahko v redkih primerih pride do izpuščaja ali drugih znakov alergije ali pa do redke bolezni, zaradi katere se lahko na nekaterih delih telesa razvijejo brazgotine. Če ste v preteklosti že imeli težave z ledvicami, morate to povedati tehniku ali zdravniku, ker to lahko pomeni, da ne smete dobiti injekcije med MR preiskavo. **Zdravnika ali tehnika morate obvestiti, če ste noseči ali če obstaja možnost, da bi bili noseči, saj ta preiskava lahko škoduje nerojenemu otroku.** Vaš zdravnik ali tehnik vam lahko podrobneje pojasni, kako poteka preiskava in kakšna tveganja prinaša ter vam odgovori na morebitne pomisleke ali vprašanja.

3.1 Ali se lahko odločim, da prekinem sodelovanje v raziskavi?

Vso pravico imate, da kadarkoli prekinete sodelovanje v tej raziskavi. Če želite prekiniti sodelovanje v raziskavi, morate obvestiti zdravnika raziskovalca. To lahko pomeni:

1. da boste prekinili zdravljenje v raziskavi, nadaljevali pa boste z obiski. Če se odločite za prekinitev zdravljenja v raziskavi, vas bomo prosili, da čimprej spet obiščete zdravnika raziskovalca, da vas pregleda;
2. ali da boste prekinili zdravljenje v raziskavi in v prihodnje ne boste več prihajali na obiske. Zdravnik raziskovalec ali kdo od osebja vas bo verjetno vprašal, ali vas sme do konca raziskave redno klicati po telefonu.

Informacije, ki jih bomo do takrat v okviru raziskave že pridobili, bomo še naprej uporabljali skupaj s podatki, ki jih bomo pridobili od drugih pacientov v raziskavi, v skladu s tem dokumentom in ustreznimi zakoni.

Poleg prekinitve sodelovanja v raziskavi se lahko odločite tudi za odstop od privolitve, kot je pojasnjeno v poglavju 3.2.

Če se odločite, da želite začasno ali dokončno prekiniti zdravljenje v raziskavi, o tem obvestite zdravnika ali koga od osebja v raziskavi. Prosili vas bomo, da se čimprej ponovno oglasite na raziskovalnem centru, da preverimo, kako vam gre. Takrat prinesite nazaj tudi vsa zdravila v preskušanju. Tudi zdravnik raziskovalec se lahko kadarkoli odloči, da vam ukine zdravljenje v raziskavi.

Če se vi ali vaš zdravnik raziskovalec odločita, da boste prekinili zdravljenje v raziskavi, se boste dogovorili za zaključni obisk v 30 dneh po prejemu zadnjega odmerka, poleg tega pa vas bomo prosili, da boste še naprej prihajali na preglede k zdravniku raziskovalcu po razporedu za obdobje spremljanja.

Če se vi ali vaš zdravnik raziskovalec odločita, da boste prekinili sodelovanje v raziskavi, se boste dogovorili za zaključni obisk.

V primeru, da v obdobju spremljanja ne boste več mogli ali želeli prihajati na obiske, vas bo zdravnik raziskovalec ali kdo od osebja prosil, ali vas sme do konca raziskave občasno poklicati po telefonu, da preveri, kako vam gre. Lahko se odločite, da ne želite imeti telefonskih stikov.

3.2 Ali lahko umaknem svojo privolitev za zbiranje in uporabo mojih osebnih podatkov?

Lahko se odločite, da umaknete svojo privolitev za sodelovanje v tej raziskavi. Zdravnika raziskovalca morate o tem tudi pisno obvestiti. To pomeni, da želite popolnoma prekiniti vaše sodelovanje v raziskavi kot tudi vsakršno nadaljnje zbiranje vaših osebnih podatkov.

O vašem nadaljnjem zdravljenju se lahko pogovorite z zdravnikom raziskovalcem in se vrnete k vašemu običajnemu zdravljenju.

Družba Novartis bo obdržala in še naprej uporabljala vaše, v času raziskave že zbrane informacije skladno z veljavno zakonodajo. To je potrebno za zagotavljanje veljavnosti raziskave, za ugotavljanje učinkov zdravljenja v raziskavi in za zagotavljanje celovitosti dokumentacije raziskave.

3.3 Ali obstajajo razlogi, zaradi katerih bi moral predčasno prekiniti zdravljenje v raziskavi ali sodelovanje v raziskavi?

Pomembno je, da zdravniku raziskovalcu ali osebi v raziskavi poveste, če kadarkoli v času raziskave opazite kakršnekoli neobičajne simptome.

Zdravnik raziskovalec vas lahko izključi iz te raziskave iz kateregakoli upravičenega razloga in se z vami pogovori o možnostih, ki jih imate v tem primeru.

Razlogi, zakaj bi morali prekiniti sodelovanje v nekaterih ali v vseh postopkih raziskave, vključno z zdravljenjem v raziskavi, so lahko na primer naslednji:

1. če potrebujete zdravilo, ki ga v tej raziskavi ni dovoljeno jemati,
2. če ne izpolnjujete navodil,
3. če zanosite,
4. če pride do neželenega učinka zdravila v preskušanju, ki se vam zdi nesprejemljiv,
5. če zdravnik raziskovalec meni, da bi vam nadaljnje sodelovanje v raziskavi lahko škodovalo in ne bi bilo v vašo najboljšo korist,
6. če se v družbi Novartis odločijo, da prekinejo raziskavo.

Če se odločite, da zdravila v raziskavi ne želite več prejemati in/ali da ne boste več sodelovali pri drugih postopkih raziskave, obvestite zdravnika raziskovalca ali koga od osebja. Poskrbeli bodo za izvedbo ustreznih postopkov in se za vašo varnost z vami dogovorili za zaključni obisk.

3.4 Kdo je lastnik podatkov in rezultatov, pridobljenih v času raziskave?

Vsi podatki in rezultati, pridobljeni v času te raziskave, so v lasti družbe Novartis.

3.5 Ali bo mogoče moje vzorce uporabljati tudi po raziskavi? (zahteve zdravstvenih oblasti)

Zdravstvene oblasti lahko zahtevajo dodatno testiranje vaših vzorcev, da bi pridobili več podatkov iz raziskave. V takem primeru bo družba Novartis izvedla zahtevano testiranje.

4 Kakšne so možne koristi, če se odločim za sodelovanje v tej raziskavi?

Med potekom raziskave boste deležni zdravstvene oskrbe. Koristi zdravljenja z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih z melanomom z mutacijo *BRAF V600 E/K* v stadiju III so že potrjene in vam jih lahko pojasni vaš zdravnik. Lahko se zgodi, da od sodelovanja v tej raziskavi ne boste imeli neposredne koristi, morda pa bomo s tem prišli do novih spoznanj, ki lahko pomagajo drugim ljudem z enako boleznijo.

5 Kakšna so možna tveganja, če se odločim za sodelovanje v tej raziskavi?

Tveganja so možni neželeni učinki zdravil v preskušanju ali drugega zdravila in neželeni učinki preiskav v tej raziskavi. **Zdravniku raziskovalcu morate povedati, če imate kakršnekoli nenavadne zahteve, navade ali če opazite neželene učinke, pa tudi v primeru, da imate pregled pri drugih zdravnikih ali vas sprejmejo v bolnišnico izven okvira te raziskave.**

Vročina

Vročina je bila najbolj pogost neželeni dogodek pri pacientih, ki so jemali kombinacijo zdravil v preskušanju. Normalna telesna temperatura sega od 36,1 °C do 37,2 °C ali več, povprečje

pa je 37 °C. Če se vaša temperatura zviša na 38 °C ali več (pri meritvi s termometrom v ustih) in se ne zniža, pravimo, da imate vročino. Zdravnik bo morda za vročino uporabil strokovni izraz "pireksija". Lahko se zgodi, da se v času jemanja dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom vročina pojavljala pogosteje ali je višja kot kadarkoli prej. Če se ne počutite dobro, si morate izmeriti temperaturo. Če je vaša temperatura 38 °C ali več, upoštevajte zdravnikova navodila za obvladovanje vročine. Če dobite vročino, če jo dobite na novo ali če se vročina še zviša, morate takoj obvestiti zdravnika.

Z dabrafenibom samostojno ali v kombinaciji s trametinibom je bilo zdravljenih že približno 10.000 pacientov z rakom. Po podatkih iz raziskav, ki še potekajo ali so že zaključene, so pri jemanju dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom možna naslednja tveganja:

Naslednji neželeni učinki so lahko **zelo pogosti** (lahko se pojavljajo pri 1 ali več od 10 oseb):

- vročina (pireksija), ki je v nekaterih primerih lahko povezana z nizkim krvnim tlakom, dehidriranostjo (izsušenostjo), omotičnostjo in/ali izgubo zavesti
- krvavitev
 - večinoma so poročali o blagih krvavitvah, zaradi katerih niso bili potrebni posebni ukrepi; poročali so tudi o pomembnih krvavitvah, ki so opredeljene kot simptomatska krvavitev na kritičnem predelu ali v pomembnem organu, ter o krvavitvah v možgane, ki so se končale s smrtjo
- mrazenje
- zmanjšan apetit
- glavobol
- omotičnost
- kašelj
- bolečine v trebuhu
- obstipacija (zaprtost)
- diareja (driska)
- občutek slabosti
- bruhanje
- šibkost (astenija)
- spremembe na koži, med drugim:
 - suhost
 - srbečica (pruritus)
- bolečine ali okorelost enega ali več sklepov (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v rokah ali nogah
- občutek utrujenosti
- otekanje rok in/ali nog (periferni edemi)
- nenormalni izvidi jetrnih testov, ki lahko pomenijo, da jetra ne delujejo normalno:
 - običajno so te motnje blage in prehodne, nekatere pa so lahko tudi resne ali življenjsko nevarne
 - v času jemanja zdravil v preskušanju vam bo zdravnik raziskovalec redno pregledoval jetrne teste. Zdravniku raziskovalcu ali medicinski sestri v raziskavi povejte, če opazate srbenje, porumenevanje oči ali kože, temno obarvan urin, bolečine ali neprijeten občutek v zgornjem desnem predelu trebuha
- visok krvni tlak
 - zdravniku raziskovalcu povejte, če se zdravite zaradi visokega krvnega tlaka

- vnetje žrela ali grla in nosnih votlin (nazofaringitis)

Naslednji neželeni učinki so lahko **pogosti** (lahko se pojavljajo pri 1 ali več od 100 oseb, a pri manj kot 1 od 10 oseb):

- vrsta kožnega raka, ki jo imenujemo ploščatocelični karcinom kože/keratoakantom/Bowenova bolezen
- zadebelitev kože na dlaneh in podplatih, lahko s povečano občutljivostjo, bolečinami ali pekočim občutkom (kožna reakcija dlani in podplato, sindrom palmoplantarne eritrodisestezije)
- okužba sečil
- spremembe na koži, med drugim:
 - zadebelitev kože (hiperkeratoza)
 - pojavljanje razpok na koži
 - bradavice (papilomi)
 - bradavicam podobni izrastki (seboroična keratoza)
 - kožne spremembe / lezije
 - predeli kože z luščenjem (aktinična keratoza)
 - rdečina (eritem)
 - izpuščaj z gnojnimi mehurčki
 - izpuščaj, tudi aknam podoben izpuščaj
- vnetje podkožne plasti maščevja, ki lahko povzroči nastanek rdeče obarvanih bolečih vozličev (panikulitis)
- okužba kože (celulitis)
- suha usta
- dehidriranost (izsušenost)
- nočno znojenje
- mišični krči
- težave z nohti, med drugim boleča okužba in otekanje obnohtne kožice (paronihija)
- znižano število vrste belih krvnih celic, kar lahko vpliva na sposobnost premagovanja okužbe (nevtropenija)
- znižano število trombocitov, kar lahko povzroča krvavitve in nastajanje podplutb (trombocitopenija)
- znižano število rdečih krvnih celic, kar lahko povzroča utrujenost, zadihanost ali omotičnost (anemija)
- znižana vrednost natrija v krvi, pogosto v povezavi z dehidriranostjo (hiponatriemija)
- znižana vrednost fosfatov v krvi, ki lahko povzroča šibkost mišic (hipofosfatemija)
- zvišana vrednost sladkorja v krvi (hiperglikemija)
- znižano število belih krvnih celic (levkopenija)
- težave z očmi, kot so zamegljen vid, motnje vida ali oteklina v očesu (edem papile vidnega živca)
- znižan krvni tlak
- otekanje rok ali nog zaradi zastajanja tekočine (limfedem)
- otekanje obraza
- zadihanost (dispneja)
- rdečina, oteklina ali bolečine v ustih (stomatitis)
- izpadanje las (alopecija)
- prekomerno znojenje (hiperhidroza)
- odpoved ledvic

- oteklina in/ali rdečina in/ali bolečine sluznice v ustih ali nosu in včasih okrog oči (vnetje sluznic)
- gripi podobna bolezen
- vnetje enega ali več lasnih foliklov (folikulitis)
- zvišana vrednost beljakovine iz mišic v krvi (zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi)
- spremembe črpalne funkcije srca (zmanjšan iztisni delež) – kar lahko povzroči nepravilno bitje srca, srčno popuščanje, zadihanost, otekanje nog in utrujenost
 - Če opazite katerega od navedenih simptomov, povejte zdravniku raziskovalcu ki bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem v raziskavi s preiskavami ocenjeval, ali vaše srce dela, kot bi moralo. Pri tem je pomembno, da mu poveste tudi za morebitne težave s srcem, ki ste jih imeli že prej.

Naslednji neželeni učinki so lahko **občasni** (lahko se pojavljajo pri 1 ali več od 1000 oseb, a pri manj kot 1 od 100 oseb):

- alergijske reakcije, med drugim izpuščaji, pojavljanje mehurčkov ali vročina
- pojavljanje novih melanomov
- upočasnjeno bitje srca (bradikardija)
- težave z očmi, med drugim:
 - odstop mrežnice
 - zapora ali krvavitev iz očesne vene, po kateri odteka kri (zapora mrežnične vene)
 - vnetje v očesu (uveitis)
 - oteklina okrog oči (periorbitalni edem)
 - odstop na svetlobo občutljive plasti znotraj očesa (mrežnice) od podpornih plasti (odstop mrežničnega pigmentnega epitelija, horioretinopatija), ki lahko povzroča zamegljen vid
 - opisane težave z očmi se pogosto izboljšajo, obstaja pa manjše tveganje, da se ne izboljšajo in pride do slepote
- srčno popuščanje (popuščanje srca, disfunkcija levega prekata), kar pomeni, da srce ne zmore črpati krvi dovolj učinkovito ali pa je oteženo polnjenje srca s krvjo. To lahko povzroča šibkost in utrujenost, otekanje in zadihanost.
- vnetje trebušne slinavke, to je žleze, ki uravnava raven sladkorja v krvi in sodeluje pri prebavljanju hrane (pankreatitis)
- vnetje ledvic (ki se lahko kaže kot bolečina na levi ali desni strani trupa ali kot prisotnost krvi v urinu) (nefritis)
- akutna odpoved ledvic
- kožni izrastki (akrohordon)
- razgradnja mišic, ki lahko povzroča simptome, kot so bolečine v mišicah in okvaro ledvic (rabdomioliza)
- vnetje pljučnega tkiva (pnevmonitis ali intersticijska bolezen pljuč) – lahko se kaže s simptomi, kot so zadihanost ali spremembe na CT posnetku prsnega koša
 - zdravniku raziskovalcu povejte za morebitne težave s pljuči, ki jih imate že od prej
 - zdravniku raziskovalcu povejte, če opazite kakršnekoli nove simptome ali poslabšanje že prej prisotnih simptomov, povezanih s pljuči ali dihanjem, med drugim:
 - zadihanost
 - kašelj

- če zdravnik raziskovalec meni, da imate znake ali simptome zmanjšane pljučne funkcije, vas bo morda napotil na dodatne preiskave za nadaljnjo oceno pljučne funkcije.

V raziskavi s pacienti, ki so imeli melanom in zasevke v možganih ter so prejeli dabrafenib, so poročali o neželenih učinkih, ki so prizadeli možgane (nekateri med njimi so se končali s smrtjo), med drugim o možganskih krvavitvah in epileptičnem napadu (napadu s krči). Navedeni zapleti se lahko pojavljajo tudi pri pacientih, ki imajo melanomske zasevke v možganih in ne prejema dabrafeniba. Tveganje za možganske krvavitve in epileptične napade pri pacientih, ki imajo drugo vrsto raka z zasevki v možganih in prejema dabrafenib, ni znano.

Zaradi načina delovanja dabrafeniba lahko pride do razvoja nove maligne bolezni ali do ponovitve raka, ki ste ga imeli v preteklosti. Ti raki lahko vzniknejo na drugih delih telesa in ne le na koži. Zdravniku raziskovalcu povejte, če ste imeli raka že kdaj prej.

Zgoraj naštetih neželenih učinkov izhajajo iz podatkov o vseh neželenih učinkih, o katerih so poročali pri pacientih. Če opazite katerega od navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika raziskovalca ali medicinsko sestro v raziskavi.

Lahko se pojavijo tudi novi neželeni učinki, ki jih še niso opazili. Vsakega preiskovanca v raziskavi bodo zdravniki skrbno spremljali glede neželenih učinkov. Če pride do neželenega učinka, vam bo kdo od osebja v raziskavi morda dal zdravila za lajšanje ali odpravljanje teh učinkov. Neželeni učinki so lahko blagi, zmerni ali resni. Nekateri neželeni učinki minejo kmalu po tem, ko prenehate jemati zdravilo.

V nekaterih primerih so neželeni učinki lahko resni, dolgotrajni ali ne minejo in se lahko končajo s smrtjo. Pri pacientih z napredujočim rakom je prišlo tudi do primerov nenadne smrti.

Določene težave so lahko nevarne, če jih ne zdravimo hitro, zato morate takoj poklicati zdravnika raziskovalca:

- če imate vročino
- če imate zamegljen vid ali pride do spremembe vida
- če ste zelo utrujeni ali izgubite zavest
- če vas boli trebuh ali vam je slabo in nimate apetita
- če opazite podplutbo že po neznatni poškodbi ali vas začne srbeti koža
- če imate porumenele oči ali kožo in urin temne barve
- če postanete zmedeni
- če imate oteženo dihanje
- če vas bolijo ali vam otekajo noge.

Če pride do določenih resnih težav (kot so alergijska reakcija, otekanje, oteženo dihanje, hud kožni izpuščaj, okvara jeter ali ledvic ali spremembe srčnega utripa), vas bomo verjetno prosili, da ponovno pridete v bolnišnico, kjer bomo naredili dodatne preiskave, kar lahko vključuje tudi več krvnih preiskav.

Vaš zdravnik raziskovalec vam bo pojasnil, za kakšne preiskave gre, če bodo potrebne. Morda boste po pogovoru z zdravnikom morali tudi prenehati z jemanjem zdravil v preskušanju.

Lahko pride tudi do težav ali neželenih učinkov, ki zaenkrat še niso znani. Obvestili vas bomo o katerikoli novi informaciji, ki bi vam lahko pomagala pri odločitvi, ali želite nadaljevati s sodelovanjem v raziskavi ali ne, takoj ko bo taka informacija na voljo.

Tveganja pri odvzemu krvi

V okviru te raziskave vam bomo jemali vzorce krvi. Tveganja pri jemanju krvi lahko vključujejo izgubo zavesti, bolečino in/ali nastanek podplutbe. Redko na mestu vboda z iglo ali vstavljenega

kanala za infuzijo pride do nastanka manjšega krvnega strdka ali do okužbe.

V redkih primerih, ko bi medicinska sestra, zdravnik raziskovalec ali laboratorijski tehnik prišli v stik z vašo krvjo, tkivom ali z drugo telesno tekočino, če bi se zbodli z iglo, se urezali ali prišli v stik s poškodovanim delom kože, bi bilo treba vaš vzorec testirati na določene virusne okužbe, med drugim na prisotnost virusov hepatitisa B in C ter virusa humane imunskopomanjkljivosti (HIV). Če bo mogoče, bodo te teste opravili na vzorcu, ki je bil odvzet že prej. To je potrebno zato, da bi osebo, ki se je morda okužila, lahko ustrezno spremljali in zdravili, če bi bilo potrebno. V takem primeru vam bi vaš zdravnik raziskovalec povedal za izvide teh preiskav in vam svetoval, kako ukrepati naprej. V vsakem primeru bo ves čas ohranjena zaupnost vaših izvidov teh preiskav.

6 Kaj moram vedeti o kontracepciji in nosečnosti?

Privoliti morate v to, da ne boste zanosili oziroma zaplodili otroka v času sodelovanja v raziskavi in še 16 tednov po prejemu zadnjega odmerka zdravil v preskušanju. Ženske, ki so noseče ali dojijo otroka, ne smejo sodelovati v tej raziskavi. Zagotoviti nam morate, da, kolikor veste, trenutno niste noseči in ne nameravate zanositi med potekom raziskave.

Pomembno je, da uporabljate ustrezno metodo za preprečevanje zanositve (glejte spodaj). Kontracepcija (lahko tudi abstinenca) je potrebna zato, ker so rezultati raziskav na brejih živalih pokazali, da lahko zdravila, ki jih boste morali jemati v tej raziskavi, škodujejo nerojenemu ali dojenemu otroku. Če domnevate, da ste zanosili ali zaplodili otroka, takoj obvestite zdravnika raziskovalca ali osebo, preden vzamete naslednji odmerek zdravil v preskušanju.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, boste morali opraviti test nosečnosti iz krvi v roku 72 ur pred prejemom prvega odmerka zdravil v preskušanju in uporabljati dvojno pregradno metodo za preprečevanje nosečnosti v času sodelovanja v raziskavi in še 4 mesece po zaključku jemanja zdravil. Zdravila v preskušanju lahko zmanjšajo učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato je treba uporabljati druge metode kontracepcije.

Učinkovite metode kontracepcije so med drugim:

- popolna vzdržnost (kadar se to ujema z izbranim in ustaljenim načinom življenja posameznika). Opozorilo: občasna vzdržnost (npr. koledarska, ovulacijska, simptotermalna in postovulacijska metoda) ter prekinitiv spolnega odnosa nista sprejemljivi metodi kontracepcije.
- sterilizacija pri ženski (kirurška odstranitev obeh jajčnikov z odstranitvijo maternice ali brez nje), totalna histerektomija (kirurška odstranitev maternice v celoti) ali ligacija (podvezovanje) jajcevodov najmanj šest tednov pred začetkom zdravljenja v raziskavi. V primeru, da so bili odstranjeni samo jajčniki, to zadošča samo, če je reproduktivni status ženske (nezmožnost zanositve) potrjen s kontrolnim določanjem vrednosti hormonov.
- spolni odnosi izključno s partnerjem, ki je bil vazektomiran (kirurško steriliziran)
- vstavljen nehormonski intrauterini vložek (IUD) ali intrauterini sistem (IUS) z dokumentirano stopnjo neuspešnosti manj kot 1 % na leto)

OPOMBE:

- dvojne pregradne metode: kondom in okluzivna kapica (diafragma ali cervikalna kapica) z vaginalnim spermicidnim sredstvom (peno/gelom/filmom/kremo/vaginalno svečko) ne veljajo za zelo učinkovite kontracepcijske metode

- hormonske metode kontracepcije (npr. peroralni kontraceptivi) ne veljajo za zelo učinkovite kontracepcijske metode zaradi možnosti medsebojnega delovanja z dabrafenibom.

Če v času raziskave ali v 16 tednih po zaključku zdravljenja v raziskavi zanosite ali posumite, da ste zanosili, morate takoj obvestiti zdravnika raziskovalca in takoj prenehati z jemanjem zdravil v preskušanju. Če zanosite, ne smete več prejemati zdravil v preskušanju. Zdravnik raziskovalec bo z medicinskega stališča opazoval vašo nosečnost do poroda, da bo lahko spremljal vašo varnost in varnost vašega otroka.

Če boste zanosili, vas bomo prosili, da preberete in podpišete poseben obrazec za privolitev v spremljanje nosečnosti, s katerim boste zdravniku raziskovalcu dovolili, da vas vpraša po izidu nosečnosti, porodu in zdravstvenem stanju vašega otroka.

Kontracepcija in tveganje za neplodnost pri moških:

Kombinacija dabrafeniba in trametiniba lahko pri moških povzroči neplodnost, ki je lahko nepovratna. Kot preiskovanec moškega spola v tej raziskavi (kar vključuje vazektomirane moške) morate privoliti v uporabo kondoma pri spolnih odnosih v času od prejema prvega odmerka zdravil v preskušanju do preteka 16 tednov po zaključku zdravljenja v raziskavi in v to, da v tem obdobju ne boste zaplodili otroka ali darovali semenske tekočine.

Poleg tega je priporočljivo, da tudi vaša partnerka uporablja zelo učinkovito metodo za preprečevanje zanositve (kontracepcijo), če je spolno aktivna in bi lahko zanosila.

Če ste moški in vaša partnerka zanosí v času, ko vi jemljete zdravila v preskušanju, je pomembno da zdravnika raziskovalca obvestite o izidu nosečnosti. V tem primeru bomo vašo partnerko prosili, da prebere in podpiše obrazec za privolitev v spremljanje nosečnosti, s katerim vašemu zdravniku raziskovalcu dovoli, da jo vpraša po izidu nosečnosti, porodu in zdravstvenem stanju njenega otroka.

7 Kakšne so moje obveznosti in ali je moja privolitev v sodelovanje v tej raziskavi povezana s stroški?

Preglednica 7-1 Obveznosti glede obiskov, zdravljenja v raziskavi in stroškov

Študijski obiski in postopki	<ul style="list-style-type: none">• Upoštevajte navodila, ki vam jih da zdravnik raziskovalec in osebje.• Priti morate na vse obiske v raziskavi. Če ne morete priti na obisk, se z zdravnikom raziskovalcem ali s kom od osebja dogovorite za nov termin.• Izpolnite in prinesite nazaj vse dokumente, kot so vprašalniki ali dnevniki, v skladu z danimi navodili. Vsakodnevno jemanje zdravil zabeležite v dnevnik, ki vam ga da zdravnik raziskovalec.
Zdravljenje v raziskavi	<p>Zelo pomembno je, da pridete na vse obiske in upoštevate navodila zdravnika raziskovalca. To je zelo pomembno. Zdravniku raziskovalcu ali osebju povejte, če opazite kakršnekoli neobičajne simptome.</p> <p>Kot preiskovanec v raziskavi:</p> <ul style="list-style-type: none">• morate zdravniku raziskovalcu sporočiti, če opazite kakršnekoli neobičajne simptome ali neželene dogodke,

vkjučno z motnjami vida,

- se morate držati navodil, ki vam jih daje zdravnik raziskovalec, in morate priti na vse obiske ter upoštevati navodila zdravnika raziskovalca,
- morate jemati zdravila v preskušanju po navodilu. Ne pozabite: Zelo pomembno je, da jemljete zdravila, ki jih dobite, natančno tako, kot vam naroči zdravnik. Ne izpuščajte odmerkov, razen če vam to naroči zdravnik, in ne poskušajte vzeti dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.
- morate zagotoviti, da bodo zdravila v preskušanju shranjena na varnem

Z zdravnikom ali drugim zdravstvenim strokovnjakom, ki ni neposredno vpleten v izvajanje raziskave, se lahko pogovorite o zdravstvenih zadevah in težavah, ki so povezane z zdravljenjem v raziskavi, oziroma jim razkrijete informacijo o zdravljenju v raziskavi, vendar morate v tem primeru svojemu zdravniku oziroma drugemu zdravstvenemu strokovnjaku povedati, da je zdravilo družbe Novartis skupaj s podatki o njem last družbe Novartis in zato zaupne narave.

Druga zdravila, ki jih morda jemljete:

Zdravniku raziskovalcu morate povedati za vsa zdravila, ki jih trenutno jemljete ali bi jih jemali med potekom raziskave (npr. zdravila na zdravniški recept, vitamine, zdravila, ki jih dobite brez recepta, zeliščne dodatke ipd). Morda boste morali nekatere od njih prenehati jemati ali znižati njihovo odmerjanje.

Vračanje zdravil v preskušanju po zaključku zdravljenja v raziskavi: Ob zaključku raziskave ali v primeru, da se odločite za predčasno prekinitev zdravljenja v njej, morate po navodilu vrniti vsa preostala zdravila v preskušanju in prazne vsebnike zdravil.

Stroški

Zdravil v preskušanju, preiskav in postopkov, ki jih bomo izvajali v raziskovalne namene, vam ne bo treba plačati.

Raziskovalni center in zdravnik raziskovalec bosta poskrbela, da se vam nadomestila za stroške prevoza izplačajo v skladu z veljavno zakonodajo. V primeru, da vam prevoz zagotovi izvajalec raziskave, niste upravičeni do nadomestila za stroške prevoza.

8 Kakšne druge možnosti so mi na voljo, če se ne odločim za sodelovanje v tej raziskavi?

Če se odločite, da ne boste sodelovali v tej raziskavi, so vam na voljo še druge možnosti, med drugim zdravljenje z visokimi odmerki interferona, s pegiliranim interferonom ali z visokimi odmerki ipilimumaba ali nivolumaba. Lahko se odločite tudi za sodelovanje v drugi znanstveni raziskavi ali pa se odločite, da zaenkrat ne boste prejeli nobenih zdravil.

O drugih možnostih zdravljenja ter o možnih koristih in tveganjih pri takem zdravljenju lahko vprašate zdravnika raziskovalca.

9 Kaj če zaradi sodelovanja v tej raziskavi pride do poškodbe?

Če zaradi sodelovanja v tej raziskavi utrpite telesno poškodbo, takoj obvestite študijskega zdravnika (kontaktni podatki so navedeni na prvi strani), da bo poskrbel za vaše zdravljenje.

Družba Novartis bo krila razumne stroške zdravljenja zaradi poškodbe v povezavi s sodelovanjem v raziskavi v znesku, ki presega kritje iz vašega zdravstvenega zavarovanja, pod naslednjimi pogoji in v skladu z lokalno zakonodajo:

- če ste deležni ustrezne zdravstvene oskrbe in ste upoštevali navodila,
- če je poškodba povezana z zdravilom v preskušanju ali s postopki v raziskavi (ne z običajno zdravstveno oskrbo) in so bili ti postopki pravilno izvedeni,
- če poškodba ni posledica naravnega poteka katere od bolezni, ki je bila prisotna že pred ustreznim odmerjanjem zdravil v preskušanju.

Če bo prišlo do poškodbe zaradi sodelovanja v klinični raziskavi, bo družba Novartis uporabila zavarovalno polico, ki jo je sklenila za ta namen.

S podpisom te privolitve se ne odpovedujete nobeni pravici, ki vam pripada po zakonu.

10 Kaj se bo dogajalo z mojimi osebnimi podatki?

10.1 Kaj je osebni podatek?

Zdravnik raziskovalec bo zbiral vaše osebne podatke, torej vaše ime, začetnice, naslov, spol, starost/datum rojstva, zdravstvene podatke, vzorce preiskav in zdravstvene posnetke.

Zdravnik raziskovalec lahko vašega osebnega zdravnika prosi za dodatne zdravstvene podatke o vas, če bo to potrebno. Vaše zdravstvene podatke lahko tudi preverja v javnih evidencah, če to dovoljuje lokalna zakonodaja.

Zdravnik raziskovalec bo vaše ime in druge splošne informacije o vas, razen starosti in spola, nadomestil s posebno kodo, s katero vas bo mogoče identificirati. Zdravnik raziskovalec bo to kodo povezal s podatki iz raziskave in morebitnimi biološkimi vzorci, tako da ne bo verjetno, da bi vas kdorkoli lahko prepoznal.

Novartis bo od vašega zdravnika raziskovalca za potrebe raziskave prejel naslednje osebne podatke:

- vašo dodeljeno kodo, starost in spol;
- podatke, pridobljene v raziskavi.

10.2 Kako bodo moji osebni podatki uporabljeni?

Vaši osebni podatki bodo proučeni, da se ugotovi, ali je raziskava pravilno izvedena in ali je zdravilo v preskušanju varno in učinkovito. Proučeni bodo skupaj z osebnimi podatki vseh drugih preiskovancev v isti raziskavi, da se pridobi več informacij o učinkih zdravila.

Vaši osebni podatki se lahko tudi združijo s podatki iz drugih raziskav. Namen sta analiza ter pridobitev več informacij o varnosti in učinkovitosti zdravil v preskušanju. Osebni podatki se lahko uporabijo za preverjanje, ali je raziskava točna in ali je bila pravilno izvedena. Obdelava vaših osebnih podatkov je lahko tudi avtomatizirana, kar pomeni, da lahko Novartis uporabi računalnike in druge tehnološke rešitve za obdelavo osebnih podatkov.

S podpisom tega dokumenta dovoljujete takšen dostop do svojih osebnih podatkov, vključno z izvirno zdravstveno dokumentacijo.

10.3 Kje se osebni podatki shranjujejo in varujejo?

Osebni podatki, zbrani v tej raziskavi, bodo vneseni v Novartisove varne elektronske sisteme; upravljajo jih lahko družbe, ki sodelujejo z Novartisom. Vaši osebni podatki se bodo po koncu raziskave hranili tako dolgo, kot je določeno v lokalnih predpisih.

Opis te raziskave bo na voljo v registrih v državah, kjer se raziskava izvaja, in ne bo zajemal podatkov, ki bi vas neposredno identificirali. Opis te klinične raziskave bo na primer na voljo na naslovu ClinicalTrials.gov.

Povzetek rezultatov se lahko objavi tudi na konferencah ali v strokovnih revijah. Če bodo rezultati raziskave predstavljeni javnosti, vaše ime ne bo razkrito. Nekateri organi lahko zahtevajo, da Novartis razkrije podatke iz raziskave zaradi preglednosti, vendar vas iz tako razkritih podatkov ne bo mogoče identificirati.

10.4 Kdo lahko vidi moje osebne podatke?

Vaši osebni podatki bodo varno shranjeni in bodo na voljo samo naslednjim osebam:

- zdravniku raziskovalcu in osebju v raziskavi,
- Novartis, družbam iz skupine Novartis, Novartisovemu študijskemu/raziskovalnemu osebju (kot so nadzorniki, revizorji in pooblašeni zastopniki, kot so pogodbene raziskovalne organizacije (CROs)),
- v prihodnosti nova družba, ki bi od Novartisa pridobila pravice ali licence ali del njegovega poslovanja,
- nadzorni odbori, ki preverjajo etičnost raziskave,
- zdravstveni organi ali drugi organi, kot je ustrezno,
- druge tretje osebe (kar lahko zajema tretje osebe v drugih sodnih pristojnostih)

Vendar morajo vse navedene osebe še naprej zagotavljati zaupnost osebnih podatkov. Osebni podatki so lahko locirani v Švici, v državah Evropskega gospodarskega prostora (EGP) ali drugih državah, kot so ZDA. Zakonodaja o varstvu osebnih podatkov v navedenih državah morda ni tako stroga kot v vaši državi. Vendar bo Novartis za vaše osebne podatke zagotovil enak standard zaupnosti, kot je opisan v tej privolitvi. Tudi druge osebe, ki sodelujejo z Novartisom, bodo varovale in ščitile vaše osebne podatke.

10.5 Vaše posebne pravice glede vaših osebnih podatkov

Pravico imate pregledati svoje osebne podatke. Vendar je lahko med raziskavo dostop do osebnih podatkov omejen, da se zaščiti integriteta raziskave. Do svojih osebnih podatkov lahko dostopate po koncu raziskave.

Posvetujte se s svojim zdravnikom raziskovalcem, če imate kakršnakoli vprašanja glede zbiranja ali uporabe podatkov. Nanj se obrnite tudi, če želite uveljaviti svoje pravice glede teh podatkov – če se na primer odločite popraviti, izbrisati, omejiti uporabo nekaterih osebnih podatkov, uveljaviti pravico do prenosljivosti podatkov, umakniti privolitev ali ugovarjati sami obdelavi osebnih podatkov.

Kadarkoli se lahko obrnete na zdravnika raziskovalca, če imate kakršnakoli vprašanja o tem obrazcu z informacijami in pisno privolitvijo ali o zbiranju, obdelavi ali uporabi vaših osebnih podatkov, kot je opisano zgoraj. Poleg tega vam zakonodaja omogoča vložitev pritožbe pri

zadevnem organu za varstvo osebnih podatkov.

10.6 Kaj so anonimizirani podatki in kdo jih lahko uporablja?

Novartis lahko anonimizira vaše osebne podatke, kar pomeni, da vas iz njih ni več mogoče identificirati. S tem se tudi prenehajo obravnavati kot osebni podatki. Novartis lahko te anonimizirane podatke deli z zunanjimi osebami, kar vključuje zdravstvene organe in pooblaščen zunanje raziskovalce. To pomaga predvideti, kako bi se lahko ljudje odzvali na zdravljenje v prihodnji, nepovezani raziskavi, ali omogoča, da se izve več o tej ali drugi bolezni.

11 Kje lahko pridobim več podatkov?

Z morebitnimi vprašanji o raziskavi se lahko obrnete na: zdravnika raziskovalca (kontaktni podatki so navedeni na prvi strani).

Z morebitnimi vprašanji o pravicah, ki jih imate, se obrnite na predstavnika naročnika raziskave na 01 300 75 50.

V primeru poškodbe v povezavi z raziskavo se obrnite na zdravnika raziskovalca (kontaktni podatki so navedeni na prvi strani).

12 Privolitveni obrazec

Oznaka in verzija protokola: CDRB436F2410 verzija 00, z dne 28. marec 2018

Naslov protokola: COMBI-APlus: Klinična raziskava (faze IIIb) nemaskiranega dabrafeniba v KOMBInaciji s trametinibom pri Adjuvantnem zdravljenju po popolni odstranitvi melanoma z mutacijo BRAF V600 v stadiju III za oceno vpliva prilagojenega algoritma za obvladovanje neželenih dogodkov s pireksijo na izide, povezane s pireksijo (Plus)

Ta dokument sem prebral oziroma so mi drugi razložili njegovo vsebino. Poznam namen te raziskave in vem, kaj se bo v raziskavi dogajalo z mano. Prostovoljno pristajam na sodelovanje v tej raziskavi, kot je opisano v tem dokumentu. Vem, da bom prejel kopijo tega dokumenta, ko bo podpisan.

S podpisom tega privolitvenega obrazca dovoljujem uporabo in širjenje mojih osebnih podatkov ter dostop do njih v okviru, ki je opisan v tem dokumentu.

Ta privolitev je veljavna, razen če jo prekličem oziroma dokler je ne prekličem.

	Ime in priimek (tiskano)	Datum in <u>ura</u>	Podpis
Pacient	_____	_____	_____
Zakoniti zastopnik ali priča (če je potrebno; ki lahko podpiše namesto pacienta)	_____	_____	_____
(Ime in priimek pacienta s tiskanimi črkami)	_____	_____	_____
	Ime in priimek (tiskano)	Datum	Podpis
Zdravnik raziskovalec	_____	_____	_____

13 Neobvezna privolitev v uporabo osebnih podatkov za nadaljnje raziskovanje

Družba Novartis želi, da bi v času te raziskave oziroma po njenem zaključku smela uporabljati vaše osebne podatke za nadaljnje raziskovalne projekte. Osebni podatki vključujejo podatke o vaši letnici rojstva in spolu, posebno kodo, s katero vas je mogoče identificirati, podatke, pridobljene v raziskavi, in biološke vzorce, kot je navedeno v poglavju "Kaj se bo dogajalo z mojimi osebnimi podatki".

V okviru, ki ga dovoljuje zakonodaja ali zahtevajo oblasti, ti nadaljnji raziskovalni projekti lahko vključujejo raziskave za pridobivanje dodatnih informacij o vaši ali drugih boleznih v okviru istega terapevtskega področja. Rezultate lahko uporabijo za izboljšanje že obstoječih metod ali oblikovanje novih metod za analiziranje, primerjanje ali kombiniranje vaših študijskih podatkov s podatki preiskovancev, zdravljenih z drugimi zdravili. Raziskovanje lahko vključuje nove pristope, biološke označevalce melanoma ali druge aspekte raziskovanja bolezni. Raziskovalci lahko proučujejo koristi in tveganja, ki jih prinaša zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom, in podatke o dabrafenibu in trametinibu primerjajo s podatki o drugih zdravilih. To bo družbi Novartis in drugim raziskovalcem omogočilo boljše poznavanje melanoma in razumevanje delovanja dabrafeniba in trametiniba ter jim omogočilo, da bodo našli najboljši način za zdravljenje ljudi z melanomom ali z drugimi boleznimi v okviru istega terapevtskega področja.

Ta neobvezna privolitev se nanaša na informacije, ki so opredeljene v poglavju z naslovom "Kaj se bo dogajalo z mojimi osebnimi podatki".

Podatki in odkritja, ki bodo izhajali iz nadaljnjih znanstvenih raziskav, ne bodo vaša last. Ti podatki ne bodo zabeleženi v vaši zdravstveni dokumentaciji.

Tudi če se odločite za privolitev v uporabo vaših osebnih podatkov za nadaljnje raziskave, si lahko kasneje kadarkoli premislite. Če se odločite, da družbi Novartis ne dovolite, da bi uporabljala vaše osebne podatke za nadaljnje raziskave, lahko to dovoljenje prekličete, pri tem pa lahko še naprej sodelujete v glavni raziskavi. V tem primeru vas prosimo samo, da o tem obvestite zdravnika raziskovalca.

S spodnjim podpisom dovoljujem uporabo mojih osebnih podatkov za nadaljnje raziskave, kot je opisano zgoraj.

Ta privolitev je veljavna, razen če jo prekličem oziroma dokler je ne prekličem.

	Ime in priimek (tiskano)	Datum in <u>ura</u>	Podpis
Pacient	_____	_____	_____
Zakoniti zastopnik (če je potrebno; ki lahko podpiše namesto pacienta) (Ime in priimek pacienta s tiskanimi črkami)	_____	_____	_____

	Ime in priimek (tiskano)	Datum	Podpis
Zdravnik raziskovalec	_____	_____	_____

Novartis Raziskave in razvoj

DRB436/dabrafenib in TMT212/trametinib**Informacije za partnerke preiskovancev v medicinski raziskavi
z oznako CDRB436F2410****COMBI-APlus: Klinična raziskava (faze IIIb) nemaskiranega dabrafeniba
v KOMBInaciji s trametinibom pri Adjuvantnem zdravljenju po popolni
odstranitvi melanoma z mutacijo BRAF V600 v stadiju III za oceno vpliva
prilagojenega algoritma za obvladovanje neželenih dogodkov s pireksijo na
izide, povezane s pireksijo (Plus)**

Vrsta dokumenta:	Informacije za partnerke preiskovancev
Osnovni dokument:	Originalni protokol, verzija 00, 28. marec 2018
Datum izdaje:	24. april 2018

Vašega partnerja smo povabili k sodelovanju v kliničnem preskušanju. Eden od pogojev za sodelovanje v tej raziskavi za vašega partnerja je, da se strinja z uporabo kondoma pri spolnih odnosih. Uporaba kondoma je pomembna zato, ker so v raziskavah na brejih živalih ugotovili, da eno od zdravil, ki jih mora vaš partner prejemati v tej raziskavi, lahko škoduje nerojenemu otroku s prenosom s semensko tekočino. Poleg tega, da vaš partner pri spolnih odnosih uporablja kondom, morate tudi vi uporabljati zelo učinkovito metodo za preprečevanje zanositve (kontracepcijo) v času, ko vaš partner sodeluje v raziskavi in še 16 tednov po zaključku njegovega zdravljenja v raziskavi. Zelo učinkovite metode kontracepcije so tiste metode za preprečevanje zanositve, pri katerih je verjetnost neželene zanositve v enem letu manj kot 1 %, če metodo uporabljamo pravilno po navodilih izdelovalca.

Zelo učinkovite metode kontracepcije so med drugim:

(1.) uporaba peroralnih ali injekcijskih hormonskih kontracepcijskih sredstev ali hormonskih vsadkov ali (2.) uporaba intrauterinega (materničnega) vložka (IUD) ali intrauterinega sistema (IUS) ali (3.) popolna vzdržnost (nobenih spolnih odnosov med moškim in žensko) ali (4.) predhodna sterilizacija moškega ali ženske.

O tem, katera kontracepcijska metoda je za vas najbolj primerna, se lahko pogovorite s svojim izbranim zdravnikom ali pa z zdravnikom raziskovalcem, če se s tem strinja vaš partner.

Če zanosite kljub uporabi kontracepcijskih metod, ki so navedene v zgornjem odstavku, prosite svojega partnerja, da o tem čim prej obvesti zdravnika raziskovalca. Zdravnik raziskovalec vas bo prosil za dovoljenje za zbiranje podatkov o vas, vaši nosečnosti in vašem otroku. Družba, ki je naročnik te raziskave, želi zbrati te podatke, da bi pridobila čim več informacij za ugotavljanje, ali očetova uporaba teh zdravil v preskušanju v času, ko zanosite, lahko predstavlja kakršnokoli tveganje za vas ali za vašega otroka.

Kontaktne podatke zdravnika raziskovalca

Ime in priimek:	
Naslov:	
Elektronski naslov:	
Telefonska številka:	

Splošni podatki o nosečnosti in kontracepciji

Izmed 100 spolno aktivnih žensk v rodni dobi, ki ne uporabljajo nobene metode za preprečevanje nosečnosti, jih v enem letu 85 lahko pričakuje, da bodo zanosile. Ne glede na to, katero od zelo učinkovitih metod kontracepcije uporabljate, je zelo pomembno, da upoštevate navodila izdelovalca. Če jih ne upoštevate, povečujete možnost zanositve.

Hormonska kontracepcija je na voljo v obliki (1.) tablet, ki jih je potrebno jemati vsak dan, (2.) injekcij, ki učinkujejo približno 3 mesece, in (3.) v obliki vsadkov, ki jih vstavijo v maternico, kjer lahko ostanejo več let. S svojim izbranim zdravnikom se pogovorite o prednostih in pomanjkljivostih vsake od navedenih metod, da bosta skupaj ugotovila, katera metoda je za vas najboljša.