

## OBRAZEC PRIVOLITVE PO POUČITVI

**NAZIV:** **MULTICENTRIČNA, RANDOMIZIRANA, S PLACEBOM KONTROLIRANA RAZISKAVA FAZE III ATEZOLIZUMABA (PROTITELO ANTI-PD-L1) V MONOTERAPIJI IN KOMBINACIJI S KEMOTERAPIJO NA OSNOVI PLATINE PRI BOLNIKIHZ NEZDRAVLJENIM, LOKALNO NAPREDOVALIM ALI METASTATSKIM UROTELNIM KARCINOMOM**

**ŠTEVILKA PROTOKOLA:** WO30070

**SPONZOR:** F. Hoffmann-La Roche Ltd

**IME USTANOVE:** {Ime}

**NASLOV USTANOVE:** {Naslov}

**IME ODBORA ZA ETIKO (OE):** Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME-NMEC)

**DATUM ODOBRIITVE OE:** \_\_\_\_\_

### Uvod

Vabimo vas k sodelovanju v raziskovalni študiji (znani tudi kot klinična raziskava) zdravila, imenovanega atezolizumab. Kot možni udeleženec ali udeleženka te raziskave ste bili izbrani, ker imate napredovali rak sečnega mehurja (urotelijski karcinom), za katerega niste prejeli kemoterapije.

Da vam bo omogočena poučena odločitev v zvezi s tem, ali v tej raziskovalni študiji želite sodelovati, ta dokument opisuje namen raziskave, vaše pravice in obveznosti, postopke, ki so potrebni za raziskavo, ter možne koristi in tveganja zaradi sodelovanja v raziskavi. Vzemite si čas in informacije, ki sledijo, skrbno preberite. Pred odločitvijo se brez oklevanja pogovorite s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro, družino ali s prijatelji. Če imate kakršna koli vprašanja, se lahko za podrobnejša pojasnila obrnete na svojega raziskovalnega zdravnika, dr. {ime}

### Kakšen je namen raziskave?

Namen te raziskave je primerjati učinke – dobre in slabe – atezolizumaba, ki ga prejmete bodisi samega ali skupaj s kemoterapijo, ali placeba (neaktivne snovi, ki je videti kot atezolizumab) s kemoterapijo in kemoterapije na vas in rak sečnega mehurja (lokalno napredovali ali metastatski urotelni rak sečnega mehurja) pri vas, da bi odkrili, kaj deluje bolje. V tej raziskavi boste prejeli nekaj od naslednjega:

- kemoterapijo na osnovi platine (gemcitabin in karboplatin ali gemcitabin in cisplatin) z atezolizumabom
- samo atezolizumab
- kemoterapijo na osnovi platine (gemcitabin in karboplatin ali gemcitabin in cisplatin) s placebom

Atezolizumab je eksperimentalno zdravilo, kar pomeni, da ga zdravstveni organi niso odobrili za zdravljenje raka sečnega mehurja. Atezolizumab je protiteleso (protein, podoben tistim, ki jih proizvaja imunski sistem telesa), ki vpliva na imunski sistem, tako da blokira pot liganda programirane celične smrti 1 (PD-L1). Pot PD-L1 sodeluje pri regulaciji naravnega imunskega odziva telesa, tumorji pa to regulacijo lahko izkoristijo tako, da se delno zoperstavljajo imunskemu sistemu ali se mu izmaknejo. Z blokiranjem poti PD-L1 lahko atezolizumab vašemu imunskemu sistemu pomaga zaustaviti rast tumorjev ali obrniti njeno smer. To zdravilo vam da vaš zdravnik v bolnišnici ali na kliniki.

Gemcitabin pripada skupini kemoterapevtikov, imenovanih antimetaboliti. Antimetaboliti so podobni snovem, ki se naravno tvorijo v vašem telesu, a se od njih nekoliko razlikujejo. Zaradi teh razlik lahko antimetaboliti preprečijo pravilno delovanje celic in upočasnijo ali zaustavijo rast rakavih celic v vašem telesu. To zdravilo vam da vaš zdravnik v bolnišnici ali na kliniki.

Karboplatin in cisplatin pripadata skupini kemoterapevtikov, imenovanih alkilirajoča sredstva, in tvorita del skupine zdravil, imenovanih citostatiki, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka.

Karboplatin in cisplatin ubijata rakave celice, tako da se vežeta na DNK, pri čemer motita mehanizem celice, ki popravlja DNK, kar sčasoma povzroči celično smrt. Ti zdravili vam da vaš zdravnik v bolnišnici ali na kliniki.

Gemcitabin in cisplatin, ki sta bolniku dana v kombinaciji, predstavljata standardno zdravljenje pri lokalno napredovalem ali metastatskem urotelnem raku sečnega mehurja, vendar vsi bolniki ne prenašajo cisplatina. Če cisplatin ne morete prejemati, dobite kombinacijo gemcitabin in karboplatin, kar predstavlja standardno zdravljenje pri lokalno napredovalem ali metastatskem urotelnem raku sečnega mehurja.

Vzorci krvi ali tkiva in sorodne zdravstvene informacije, ki bodo zbrane med to raziskavo, bodo raziskovalci sponzorja in drugi raziskovalci, ki bodo partnersko sodelovali s sponzorjem, uporabljali za raziskavo, povezano z rakom sečnega mehurja in s tem, kako deluje atezolizumab.

## **Kdo sponzorira in izvaja to raziskavo?**

To raziskavo globalno sponzorira družba F. Hoffmann-La Roche Ltd (v nadaljevanju imenovana Roche) iz Basla v Švici, vendar pa jo v posameznih državah lahko izvajajo

lokalne podružnice družbe Roche, vključno z družbo Genentech, Inc. v Združenih državah Amerike. Raziskavo vodijo dr. {ime} in raziskovalno osebje v {ime raziskovalnega centra}. Roche zagotavlja finančno podporo za kritje stroškov postopkov, ki se nanašajo na raziskavo in so opravljeni v času raziskave.

## **Kdo je pregledal to raziskavo?**

To raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME), organizacija, ki je odgovorna za zaščito pravic in varnost bolnikov, ki sodelujejo v raziskovalnih študijah.

## **Koliko ljudi bo sodelovalo v raziskavi?**

V glavni raziskavi bo na globalni ravni sodelovalo 1200 bolnikov (po koncu vpisovanja v glavno raziskavo bodo na Kitajskem morda pridobljeni novi bolniki).

## **Kakšne so moje obveznosti, če sodelujem v tej raziskavi?**

Če se odločite za sodelovanje v tej raziskavi, morate storiti naslednje:

- Držati se morate vseh obiskov pri zdravniku v okviru raziskave in dokončati vsa ocenjevanja v raziskavi.
  - Če se obiska pri zdravniku ne morete udeležiti, čim prej stopite v stik z osebjem, ki sodeluje v raziskavi (z drugimi besedami, z raziskovalnim zdravnikom ali z raziskovalnim osebjem), da se naročite na nov obisk.
- Raziskovalno osebje obvestite o kakršnih koli simptomih, spremembah glede zdravil, obiskih pri zdravniku ali medicinski sestri ali sprejemih v bolnišnico, ki ste jih morda opravili.
- Strinjate se, da ne boste sodelovali v nobeni drugi raziskovalni študiji.
- Če mislite, da ste vi ali vaša partnerka noseči, o tem obvestite raziskovalno osebje.
- Če si glede sodelovanja v raziskavi premislite, o tem obvestite raziskovalno osebje.
- Svoje zdravnike obvestite o tem, da sodelujete v tej raziskavi.
- Med raziskavo s seboj vedno nosite kartico, na kateri je navedeno, da sodelujete v tej raziskavi.
- Raziskovalna zdravila jemljite po navodilih.
- Vprašalnike izpolnajte po navodilih.
- Vrnite vse neuporabljene pripomočke, povezane z raziskavo.

## **Kaj se bo zgodilo, če sodelujem v tej raziskavi?**

### **PRESEJALNA OCENJEVANJA**

Preden začnete sodelovati v raziskavi, boste morali opraviti naslednje teste in postopke, da ugotovite, ali lahko sodelujete v raziskavi. Nekateri od teh testov ali postopkov so morda del vaše redne zdravstvene oskrbe in bodo morda opravljeni, tudi če ne

sodelujete v raziskavi. Če ste nekatere od njih nedavno opravili, jih morda ne bo treba ponavljati.

- Pogovor o tej raziskavi in pregledu ter podpis tega obrazca privolitve po poučitvi.
- Strinjanje, da dovolite vašemu raziskovalnemu zdravniku predložitev vzorcev tkiva iz vašega tumorja ali tumorjev družbi Roche za preskušanje z biooznačevalci; vzorci lahko izvirajo iz predhodne odstranitve tumorja ali iz biopsijskega vzorca, zbranega v sklopu postavljanja diagnoze vaše trenutne bolezni.

Če postopka za zbiranje tumorskega tkiva niste opravili ali če vzorec iz postopka ni na voljo ali pa ne izpolnjuje zahtev raziskave, bo potrebna nova biopsija tumorja za preskušanje z biooznačevalci.

Biooznačevalec je poseben kazalnik prisotnosti bolezni in ga je mogoče izmeriti, da izvemo več o vrsti bolnikov, ki se dobro odzivajo na to zdravljenje, ali da izvemo več o vaši bolezni. Ta preskušanja bodo vključevala analizo količine PD-L1 v tumorskih celicah. To preskušanje je novo in se še razvija, o rezultatih pa vi oziroma vaš raziskovalni zdravnik ne bosta obveščena.

Druga preskušanja bodo lahko vključevala analizo biooznačevalcev, ki so povezani z rakom sečnega mehurja in z biologijo tumorske imunosti. O rezultatih teh preskušanj vi oziroma vaš raziskovalni zdravnik ne bosta obveščena.

Po začetnem preskušanju vzorca, ki je predložen, bo vse preostalo rakavo tkivo, ki ste ga predložili iz prejšnje odstranitve tumorja ali iz biopsijskega vzorca (preden ste prišli v poštev za to raziskavo), vrnjeno vašemu lečečemu zdravniku v 6 tednih, če bodo drugi presejalni testi pokazali, da za raziskavo niste primerni. Če vstopite v raziskavo, bodo vsa preostala tkiva shranjena in vrnjena vašemu raziskovalnemu zdravniku na zahtevo ali 18 mesecev po zaključku zbiranja podatkov za vse druge bolnike, ki sodelujejo v tej raziskavi (odvisno od tega, kaj nastopi prej).

Če vaš predhodni vzorec tumorskega tkiva izpolnjuje pogoje za vstop v raziskavo, se še vedno lahko odločite, da boste pred začetkom raziskovalnega zdravljenja opravili dodatno biopsijo tumorja. Neobvezno biopsijsko tkivo bo raziskovalcem v pomoč pri boljšem razumevanju načinov, na katere se biooznačevalci s časom spreminjajo, in odzivov na zdravljenje pri bolnikih z rakom sečnega mehurja. Dodatne informacije o neobveznih biopsijah tumorja za Rochevo zbirko bioloških vzorcev (RZBV) so podane v ločeni prilogi k temu obrazcu privolitve po poučitvi.

- Beleženje vaših demografskih podatkov, vključno s starostjo, spolom in raso/etnično pripadnostjo.
- Pregled zdravstvene in kirurške anamneze, vključno s prejšnjimi zdravljenji raka in kakršnimi koli zdravili (vključno z zeliščnimi ali prehranskimi dopolnili), ki jih jemljete ali ste jih jemali v zadnjih 7 dneh pred prejemanjem obrazca privolitve po poučitvi. Če imate zdravstveno kartoteko iz druge klinike ali bolnišnice, boste zaproseni, da pridobite njeno kopijo ali pa bo zanjo morda v vašem imenu lahko zaprosil vaš raziskovalni zdravnik.

- Opravljen bo popoln zdravniški pregled, ki bo vključeval merjenje vaših vitalnih znakov (krvnega tlaka, srčnega utripa, telesne temperature) ter beleženje vaše višine in teže.
- Opravili boste pregled z elektrokardiogramom (EKG); EKG meri električno dejavnost vašega srca, pri tem pa je treba na prsni koš, zapestja in gležnje namestiti električna tipala (ali kable).
- Če so v vaši anamnezi prisotne težave s srcem, boste morali morda opraviti ehokardiogram. Pri tem postopku je za ustvarjanje premikajočih se slik srca v resničnem času uporabljen ultrazvok. Postopek pomaga preveriti strukturo vašega srca in tega, kako dobro deluje.
- Ocena vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti.
- Ocene tumorjev

Vsa mesta, kjer imate raka, bodo slikana z računalniško tomografijo («computed tomography» – CT) ali magnetno resonanco («magnetic resonance imaging» – MRI). Slikanje s CT je vrsta rentgenskega slikanja, ki posname slike prečnega prereza telesa (podobno kot rezine) in s pomočjo majhne količine obsevanja izdelava sliko vašega telesa. Slika prikazuje tkiva in strukturo telesa v treh dimenzijah (3D). Slikanje z MRI je slikanje, pri katerem so za pridobitev slik notranjih organov in tkiv uporabljeni radijski valovi ter močno magnetno polje. Ocena tumorja bo vključevala slikanje prsnega koša, trebuha in medenice s CT ter slikanje možganov (s CT ali z MRI).

Če zdravnik presodi, da je potrebno, bo opravljeno tudi slikanje vašega vratu in udov s CT. Če imate tumorje na drugih območjih, bodo s slikanjem s CT, z MRI ali s slikanjem kosti slikani tudi ti.

- Za rutinske laboratorijske teste v zvezi z varnostjo (vključno s krvno sliko, jetrno in ledvično funkcijo, sposobnostjo strjevanja krvi in ščitnično funkcijo) bo odvzeta kri. Poleg tega bo vaša kri testirana na določene virusne okužbe, vključno z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV oz. virusom, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS)). Zdravnik vas lahko s prošnjo za podpis ločenega obrazca privolitve po poučitvi zaprosi za dovoljenje, da preveri vašo kri na virus HIV. Če test pokaže, da ste pozitivni na virus HIV, ali če odklonite testiranje na virus HIV, ne boste mogli sodelovati v tej raziskavi.

Vzorec krvi bo odvzet ob presejanju in bo testiran na virusa hepatitisa (virusa hepatitisa B (HBV) in hepatitisa C (HCV)). Če imate aktivno okužbo z virusom HBV ali HCV, ne boste mogli sodelovati v tej raziskavi. Za vse te teste bo odvzetih približno 5–6 jedilnih žlic (75–90 ml) krvi.

- Vzorci krvi (približno dve tretjini jedilne žlice (10 ml)) bodo odvzeti za označevalce funkcije imunskega sistema, kot je C-reaktivni protein.
- Opraviti boste morali kožni ali krvni test za tuberkulozo (TB). Če imate aktivno okužbo s TB, ne boste mogli sodelovati v tej raziskavi. Za krvni test bodo odvzete približno tri četrtine jedilne žlice (12 ml) krvi.

- Če ste ženska, ki lahko zanosi, bo opravljen test nosečnosti (z uporabo vzorca krvi), razen če ste bili sterilizirani ali če ste zadnjo menstruacijo imeli pred več kot enim letom. Za ta test bodo odvzete približno tri četrtine jedilne žlice (12 ml) krvi.  
Zabeležen bo datum vaše zadnje menstruacije.
- Zbiranje vzorca urina za standardne laboratorijske teste.

## **RAZISKOVALNO ZDRAVILO**

Računalniški program vas bo naključno razvrstil («randomiziral») v eno od naslednjih skupin zdravljenja:

Skupina A: kemoterapija in atezolizumab ali

Skupina B: samo atezolizumab ali

Skupina C: kemoterapija in placebo (neaktivna snov, ki je videti kot atezolizumab)

Ko ste »randomizirani« v raziskavo, to pomeni, da ste v skupino uvrščeni naključno (kot če bi vrgli kovanec). Skupine, v kateri boste, ne morete izbrati sami, prav tako pa je ne more izbrati raziskovalni zdravnik. Vaše možnosti za posamezno izmed treh skupin zdravljenja so enakovredne, a je možnost, da se uvrstite v skupino, kjer boste prejeli atezolizumab dvakrat višja. V skupino zdravljenja boste randomizirani ne glede na izražanje PD-L1 pri vašem tumorju (imenovano kot PD-L1 pozitivno ali PD-L1 negativno). To je delno slepa raziskava; to pomeni, da vi in vaš raziskovalni zdravnik ne bosta vedela, katero zdravljenje prejimate, če boste randomizirani v eno od skupin s kemoterapijo, vendar pa raziskovalni zdravnik lahko v nujnem primeru te informacije dobi. Z raziskovalnim zdravnikom pa bosta vedela, če boste randomizirani v skupino, ki prejema samo atezolizumab, saj ta skupina ne bo slepa.

Zdravljeni boste z enim odmerkom atezolizumaba ali placeba z intravensko infuzijo (IV-infuzijo) vsake 3 tedne (21 dni = en cikel). Infuzija bo z vstavitvijo igle v krvno žilo na vaši roki dana neposredno v kri, kar bo omogočilo, da bo raziskovalno zdravilo v obdobju 60 minut (pri kasnejših odmerkih je ta čas lahko krajši) počasi vstopalo v vaše telo. Pred infuzijo in po njej boste spremljani, morda pa boste spremljani tudi med njo. Če se bodo pri vas pojavili kakršni koli hudi neželeni učinki (alergijska reakcija ali bronhospazem (težave pri dihanju zaradi zožitve dihalnih poti)), lahko vaš zdravnik prekine infuzijo in vas ustrezno zdravi. Če se pri vas pojavijo hudi neželeni učinki, boste morda umaknjeni iz raziskave.

Kemoterapija (karboplatin ali cisplatin in gemcitabin) bo prav tako dana prek infuzije v veno (IV). Zdravljeni boste z enim odmerkom karboplatina ali cisplatin vsake 3 tedne (21 dni) in z gemcitabinom, danim prek IV-infuzije 1. dan (ko prejmete karboplatin ali cisplatin in atezolizumab/placebo) in 8. dan vsakega tritedenskega cikla. Pred infuzijami in po njih boste spremljani, če bi se pojavili kakršni koli neželeni učinki. Če se vam bo

zdelo, da nadaljevanja kemoterapije ne morete vzdržati, vam jo lahko prekinejo; če se to zgodi, lahko še naprej prejemate atezolizumab/placebo.

### **VZORCI ZA RAZISKOVANJE, POVEZANO Z RAZISKAVO**

Med raziskavo bodo zbrani naslednji vzorci:

- Za rutinske laboratorijske teste v zvezi z varnostjo (vključno s krvno sliko ter jetrno in ledvično funkcijo) bo odvzeta kri. Za te teste bo odvzete od približno 2 jedilnih žlic do približno 2,5 jedilne žlice (30–40 ml) krvi.
- Za testiranje na avtoimunske bolezni (bolezni, pri katerih imunski sistem vašega telesa napade samega sebe) bodo pred prvim odmerjanjem odvzeti vzorci krvi (približno ena jedilna žlica (10–15 ml)).
- Ob določenih obiskih bodo odvzeti vzorci krvi (od približno dveh tretjin jedilne žlice do približno ene jedilne žlice (10–15 ml)) za merjenje načina, na katerega vaše telo predela atezolizumab, in za ugotavljanje, ali vaše telo proti atezolizumabu naravno proizvaja kakršno koli protitelo.
- Ob določenih obiskih bodo zbrani vzorci krvi (od približno 3 jedilne žlic do 3,5 jedilnih žlic (44–50 ml)) za ocene biooznačevalcev za raziskavo načinov, na katere se vaše telo odziva na raziskovalno zdravilo. Ocena biooznačevalcev v krvi lahko vključuje tudi analizo biooznačevalcev, ki se lahko pri raku sečnega mehurja spreminjajo (na primer cirkulirajoče tumorske DNK), ali biooznačevalcev, ki so povezani z rakom sečnega mehurja in z biologijo tumorske imunosti.
- Za standardne laboratorijske teste bodo odvzeti vzorci urina.
- Imate možnost, da biopsije opravite kdaj drugič v času raziskave. Te biopsije bodo analizirane za biooznačevalce, ki so povezani z rakom sečnega mehurja in z biologijo tumorske imunosti.
- Dodatne informacije o neobveznih biopsijah tumorja za prihodnjo uporabo in shranjevanje v RZBV so podane v ločenem obrazcu privolitve po poučitvi.
- Če ste podpisali obrazec privolitve po poučitvi za RZBV, bo odvzet neobvezni vzorec krvi (približno ena jedilna žlica ali 6 ml) za raziskovalne analize biooznačevalcev DNK.
- Če ste ženska, ki lahko zanosi, bo opravljen test nosečnosti (z uporabo vzorca krvi ali vzorca urina), razen če ste bili sterilizirani (če so vam odstranili jajčnike ali maternico) ali če ste zadnjo menstruacijo imeli pred več kot enim letom. Če bo uporabljen vzorec krvi, bodo za ta test odvzete približno tri četrtine jedilne žlice (12 ml) krvi.
- Če bo rak pri vas napredoval (če se bodo tumorji povečali in/ali jih bo več), boste morali opraviti biopsijo tumorja, razen če vaš raziskovalni zdravnik presodi, da to klinično ni možno.
- Če v času, ko bo rak napredoval, predložite biopsijo tumorja, bodo za ocene biooznačevalcev odvzeti vzorci krvi (približno 1,2 jedilne žlice (18 ml)).

Testiranja na vašem rakavem tkivu bo morda opravila družba Foundation Medicine, ki je v partnerstvu z družbo Roche. Vaš raziskovalni zdravnik lahko pridobi rezultate teh testov, tako da družbo Foundation Medicine zaprosi za kopijo poročila. Vaš zdravnik se lahko o tem poročilu pogovori z vami, razen če se ne odločite za to. Ti rezultati testov so raziskovalni in se jih ne sme uporabljati kot vodila pri odločanju o prihodnjem zdravljenju. Raziskave, ki bodo opravljene na teh vzorcih, lahko v prihodnosti koristijo drugim bolnikom z rakom ali s podobno boleznijo. Rezultati drugih preskušanj biooznačevalcev vam oziroma vašemu raziskovalnemu zdravniku ne bodo na voljo.

Skupna količina vaše krvi, ki bo v tem obdobju raziskave zbrana, znaša približno 20 jedilnih žlic (300 ml). To je količina, ocenjena ob predpostavki, da boste ostali v raziskavo vključeni 6 mesecev. Količina bo lahko večja ali manjša, odvisno od tega, ali boste v raziskavo ostali vključeni dlje ali manj časa.

Rutinsko odvzeti vzorci krvi in urina so lahko shranjeni v raziskovalnem centru do konca raziskave. Vsi preostali vzorci, zbrani za ocenjevanje reakcije vašega telesa na zdravilo, so lahko glede na ustreznost uporabljeni za raziskovalne preiskave, kot pomoč pri razvijanju testov za preučevanje načinov, na katere vaše telo predela zdravilo, in za dodatne ocene varnosti (kot je razvoj protiteles proti raziskovalnemu zdravilu), shranjeni pa bodo vse dotlej, dokler ne bodo več potrebni ali dokler ne bodo porabljeni.

Družba Roche lahko informacije o rezultatih preskušanja atezolizumaba pri vas ter vašo anamnezo in demografske podatke obdrži za analizo in predložitev zdravstvenim organom. Vaše ime in identiteta v teh dokumentih ne bosta razkrita.

### **Ocenjevanja med raziskavo**

Če presejalna ocenjevanja kažejo, da ste lahko vključeni v raziskavo, in če se odločite sodelovati, boste opravili teste in postopke, navedene v spodnji tabeli. Večina teh testov in postopkov je del vaše redne zdravstvene oskrbe, za to raziskavo pa bodo morda opravljeni pogosteje (ob nenačrtovanem obisku). Pričakovati je, da bo vsak obisk trajal 3–4 ure.



### Časovni načrt raziskave

Postopki in ocenjevanja (na 1. dan vsakega cikla, razen če ni navedeno drugače)	Presejanje	Zdravljenje (en cikel=21 dni)		Obisk ob prekinitvi zdravljenja	Kontrolni pregled
		Kemoterapija+ atezolizumab/placebo	Atezolizumab /placebo (brez kemoterapije)		
Dva vprašalnika o simptomih raka sečnega mehurja pri vas, na katera morate odgovoriti.		x	x	x	x
Zdravniški pregled, vitalni znaki in ocena zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti	x	x	x	x	
Teža	x	Izmerjena zaradi izračuna odmerka		x	
Zdravstvena in kirurška anamneza ter anamneza raka; demografski podatki in višina; druge bolezni	x				
Pregled sprememb glede zdravja ali zdravil	x	x	x	x	
Rutinski vzorci krvi za krvno sliko in kemijo	x	x (1. dan in 8. dan. 15. dan v prvih dveh cikli; kemija le na 1. dan)	x	x	
Vzorci krvi za testiranje za specifične viruse, npr. testiranje za HIV, HBV, HCB, in TB	x				
Vzorec krvi za testiranje strjevanja krvi	x			x	
Vzorci krvi za ščitnično funkcijo	x	x	x	x	
Test nosečnosti	x (v 7 dneh jemanja prvega raziskovalnega zdravila)	x (1. dan 1. cikla in nato vsaka dva cikla)		x	
Vzorec krvi za testiranje za avtoimunske bolezni	x	x (1. dan 3. cikla in nato vsak drugi cikel)	x (1. dan 3. cikla in nato vsak drugi cikel)	x	

Postopki in ocenjevanja (na 1. dan vsakega cikla, razen če ni navedeno drugače)	Presejanje	Zdravljenje (en cikel=21 dni)		Obisk ob prekinitvi zdravljenja	Kontrolni pregled
		Kemoterapija+ atezolizumab/placebo	Atezolizumab /placebo (brez kemoterapije)		
Z raziskavo povezani vzorci krvi – za ugotavljanje, kako se vaše telo odziva na raziskovalno zdravilo		x	x	x	po 3 mesecih
Z raziskavo povezani vzorci krvi – bioznačevalci		x	x		
Vzorec urina za standardne teste	x	x	x	x	
EKG	x			x	
Ehokardiogram (če so v anamnezi prisotne težave s srcem)	x				
Infuzija atezolizumaba/placeba		x	x		
Infuzija kemoterapije		x 1. dan: gemcitabin in karboplatin/cisplatin 8. dan: samo gemcitabin			
Ocenjevanja tumorja (lahko vključujejo CT, MRI in slikanje kosti)	x	Vsakih 9 tednov v 54 tednih; vsakih 12 tednov za tem, dokler rak pri vas ne napreduje			
Biopsija tumorja	x (prehodne biopsije in/ali sveža biopsija)	Biopsija, potrebna po oceni tumorja, ki kaže povečanje števila tumorjev ali velikosti tumorja pri vas			
Neobvezna biopsija tumorja – RZBV		x			
Neobvezna polna kri za DNK RZBV		Po možnosti po randomizaciji, pred odmerkom <sup>a</sup>			
Osebjem iz zdravnikove ambulante vas kontaktira, da preveri vaše zdravstveno stanje in nova zdravila proti raku.					Vsake 3 mesece

Postopki in ocenjevanja (na 1. dan vsakega cikla, razen če ni navedeno drugače)	Presejanje	Zdravljenje (en cikel=21 dni)		Obisk ob prekinitvi zdravljenja	Kontrolni pregled
		Kemoterapija+ atezolizumab/placebo	Atezolizumab /placebo (brez kemoterapije)		
Preverjanje neželenih učinkov	x	x	x	x	x

CT=računalniška tomografija; EKG=elektrokardiogram; MRI=slikanje z magnetno resonanco; RZBV=raziskovalna zbirka bioloških vzorcev; URSM=urotelni rak sečnega mehurja.

<sup>a</sup> Polna kri za izolacijo DNK bo zbrana pri bolnikih, ki so v izhodišču privolili v neobvezno zbiranje vzorcev za RZBV. Če pa vzorec krvi za genetsko testiranje za RZBV med načrtovanim obiskom ni odvzet, je lahko odvzet med izvedbo klinične študije, in sicer čim prej (po randomizaciji).

## **KONTROLNA OCENJEVANJA**

Ko prenehate jemati raziskovalna zdravila ali ko se bolezen pri vas poslabša, vas bo raziskovalni zdravnik prosil, da v 30 dneh obiščete ambulanto za kontrolno ocenjevanje in jo nato obiskujete na približno 120 dni (4 mesece) po zadnjem odmerku. Nato bodo informacije o vaši bolezni in vseh dodatnih zdravljenjih, ki jih prejimate, zbrane na približno vsake 3 mesece. Zbiranje informacij bo lahko potekalo prek telefonskega pogovora (z vami ali pa z vašim družinskim članom oziroma skrbnikom), prek zdravstvene kartoteke ali javno dostopnih dokumentov ali pa ob obisku klinike. Če se odločite, da ne želite biti več kontaktirani ali da ne dovolite več dostopa do svoje zdravstvene kartoteke za namene zbiranja kontrolnih informacij, to povejte svojemu raziskovalnemu zdravniku.

## **Kako bo sodelovanje v raziskavi vplivalo na moj življenjski slog?**

Če potrebujete cepljenje, ga morate prejeti vsaj 4 tedne pred prejetjem raziskovalnega zdravila. Če veste, da boste med raziskavo potrebovali cepljenje, to povejte svojemu zdravniku, saj določene vrste cepiv med udeležbo v raziskavi niso dovoljene. Atezolizumab ima lahko nekatere neželene učinke, ki se lahko prekrivajo z nekaterimi neželenimi učinki drugih zdravil, ki prav tako stimulirajo imunski sistem. Jemanje obeh zdravil hkrati je lahko nevarno. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, kdaj ste nazadnje vzeli kakršno koli zdravilo, ki bi lahko vplivalo na vaš imunski sistem, vključno z zeliščnimi dopolnili. Prav tako je pomembno, da 10 tednov po zadnjem odmerku atezolizumaba/placeba ne jemljete nobenih drugih zdravil, ki bi lahko spremenila vaš imunski sistem.

## **Kako dolgo bom sodeloval v raziskavi?**

Če ustrezate merilom za sodelovanje v raziskavi, boste po presejalnem obisku 1. dan 1. cikla enkrat prejeli raziskovalno zdravilo (samo atezolizumab ali atezolizumab/placebo in kemoterapijo). Vsak cikel traja 21 dni. 8. dan 1. cikla boste prejeli samo gemcitabin. Še vedno boste prejeli kemoterapijo 1. dan (karboplatin in gemcitabin ali cisplatin in gemcitabin) in 8. dan (samo gemcitabin) vsakega cikla, dokler rak ne napreduje ali dokler neželenih učinkov ne boste mogli več prenašati. Še naprej boste 1. dan vsakega cikla prejeli atezolizumab/placebo, dokler rak ne bo napredoval.

V določenih primerih je mogoče nadaljevanje raziskovalnega zdravljenja dovoliti, tudi če tumor raste: nadaljevanje zdravljenja je mogoče dovoliti, če se je tumor odzval na zdravljenje, vendar se je nato razvilo majhno število novih lezij. Če je kljub lokalnemu zdravljenju opaženo kakršno koli napredovanje bolezni, boste morali raziskovalno zdravljenje prekiniti.

Pri večini zdravil proti raku je povečanje velikosti tumorja ali števila tumorjev, zaznanih na slikah, posnetih s CT ali z MRI, ali pri zdravniškem pregledu znak, da je bolezen napredovala in da morate razmisliti o prehodu na drugo zdravljenje.

Vendar pri imunoterapevtikah, vključno z atezolizumabom, zgodnje povečanje velikosti tumorja ali števila tumorjev ni vedno znak napredovanja bolezni. Velja mnenje, da atezolizumab deluje s stimuliranjem imunskega sistema tako, da ta sistem napade tumorje. Ko celice imunskega sistema napadejo tumorje, je eden od rezultatov lahko navidezno povečanje velikosti ali števila teh tumorjev. Pri nekaterih bolnikih lahko zgodnjemu povečanju sledi poznejše zmanjšanje velikosti tumorja.

Zaradi te možnosti boste morda lahko izbrali nadaljnje prejetje raziskovalnih zdravil, tudi če slikanje, izvedeno v obdobju vašega zdravljenja, kljub krčenju obstoječih tumorjev kaže nove lezije. Vaš zdravnik se lahko odloči, da bo nove lezije zdravil lokalno. Poznejše slikanje bo pomagalo določiti, ali je povečanje povzročilo pravo napredovanje bolezni ali pa so ga povzročile imunske celice, ki napadajo tumorje. Dodatni testi lahko pomagajo pri določanju vzroka za povečanje števila tumorjev in bodo morda potrebni, če boste želeli, da vam bo dovoljeno še naprej sodelovati v raziskavi.

O možnosti nadaljevanja zdravljenja z raziskovalnimi zdravili kljub navideznemu povečanju velikosti tumorja se morate podrobno pogovoriti s svojim zdravnikom. Ker povečanje tumorja lahko predstavlja resnično napredovanje bolezni, so pri nadaljevanju zdravljenja tudi po tem, ko se je povečala velikost tumorja ali je naraslo število tumorjev, prisotna tveganja. V tem primeru ste lahko izpostavljeni nenehnemu tveganju zaradi neželenih učinkov atezolizumaba v kombinaciji z drugimi zdravili in lahko zamikate začetek drugih možnosti zdravljenja, ki so morda na voljo. Poleg tega lahko rak pri vas napreduje do točke, ko ne boste več mogli prejemati drugih možnih zdravljenj. Obstajajo tudi možna tveganja in nelagodje, povezana z dodatnimi testi, ki se lahko izvajajo (na primer z biopsijo tumorja), rezultati teh testov pa morda ne bodo jasni.

Ko zaključite z jemanjem raziskovalnih zdravil ali ko se bolezen pri vas poslabša, vas bo raziskovalni zdravnik prosil, da v 30 dneh obiščete ambulanto za kontrolno ocenjevanje in jo nato obiskujete na približno 120 dni (4 mesece) po zadnjem odmerku. Nato bodo informacije o vaši bolezni in vseh dodatnih zdravljenjih, ki jih prejemate, zbrane na približno vsake 3 mesece.

Če se bo med raziskavo pojavil resen neželeni učinek, vas bo raziskovalni zdravnik prosil, da boste (po potrebi) prihajali na kontrolne preglede v ambulanto, tudi če ste zaključili z rednimi obiski v okviru raziskave.

Če se boste po pogovoru z raziskovalnim zdravnikom odločili za nadaljevanje zdravljenja kljub navideznemu napredovanju bolezni, boste v dokaz, da ste pregledali in razumeli s tem povezana tveganja, zaproseni za ponovni podpis glavnega obrazca privolitve po poučitvi.

## **Ali lahko preneham sodelovati v raziskavi?**

Da. Za prekinitev sodelovanja se lahko odločite kadar koli. Če razmišljate o prekinitvi ali se odločate zanjo, o tem povejte raziskovalnemu zdravniku, da bo lahko ocenil

morebitne neželene učinke zaradi raziskovalnega zdravila. Drug razlog za to, da zdravniku poveste za svoje razmišljanje o prekinitvi sodelovanja, je, da se pogovorite o tem, kakšna kontrolna oskrba in testiranje bi vam lahko najbolj pomagala. Raziskovalni zdravnik vam bo povedal, kako lahko udeležbo varno prekinete.

Raziskovalni zdravnik vam lahko kadar koli prepreči sodelovanje v tej raziskavi, tudi če si želite nadaljevati, med razlogi za to, a ne omejeno nanje, pa so naslednji:

- če bi nadaljevali z raziskavo, bi bila ogrožena vaša varnost;
- navodil in postopkov niste dovolj upoštevali;
- potrebujete zdravljenje, ki ga raziskava ne dovoljuje;
- raziskava je bila preklicana.

V vsakem primeru boste še naprej prejeli ustrezno zdravstveno oskrbo za svojo bolezen.

Družba Roche in raziskovalni zdravnik nista obvezana, da vam atezolizumab/placebo in/ali kemoterapijo (gemcitabin in karboplatin ali cisplatin) nudita še po poteku raziskave ali po tem, ko je bila zaustavljena, ali pa po tem, ko se je končalo vaše sodelovanje v njej. Glejte razdelek »Ali bom po koncu raziskave še naprej prejel raziskovalno zdravilo?«

## **Kakšni so morebitni neželeni učinki ali tveganja sodelovanja v raziskavi?**

Morda se bodo zaradi zdravil ali postopkov, uporabljenih v tej raziskavi, pri vas pojavili neželeni učinki. Neželeni učinki so lahko različni, od blagih do zelo hudih, lahko pa se razlikujejo tudi glede na osebo. Vsi, ki bodo sodelovali v raziskavi, bodo glede vseh neželenih učinkov skrbno spremljani, vendar družba Roche, raziskovalni zdravnik in drugi zdravniki ne poznajo vseh neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo. Za pomoč pri zmanjševanju neželenih učinkov vam lahko raziskovalni zdravniki predpišejo zdravila, morda pa boste morali začasno ali trajno prenehati jemati atezolizumab in/ali kemoterapijo. Veliko neželenih učinkov izgine kmalu po tem, ko prenehate s tem, kar jih povzroča. V nekaterih primerih so neželeni učinki lahko hudi in dolgotrajni ali pa nikoli ne izginejo. Obstaja tudi redko tveganje smrti. Med vašimi obiski v sklopu raziskave bo vaš zdravnik ocenil, ali so pri vas prisotni kakršni koli simptomi. Prav tako se morate s svojim raziskovalnim zdravnikom pogovoriti o kakršnih koli neželenih učinkih, ki se pri vas pojavljajo med sodelovanjem v raziskavi.

### **ATEZOLIZUMAB**

Atezolizumab je namenjen povečanju števila celic imunskega sistema v vašem telesu, ki se znajo boriti proti raku. Te celice lahko povzročijo tako vnetje znotraj tumorja kakor tudi vnetje preostalega tkiva (neželeni učinki, povezani z imunskim sistemom). Posledično se

lahko pri vas zaradi jemanja atezolizumaba pojavi stanje, ko pride do vnetja v lastnem telesu (avtoimuno stanje).

**NEŽELENI UČINKI, ZA KATERE JE ZNANO, DA SO POVEZANI Z ZDRAVLJENJEM Z ATEZOLIZUMABOM**

Za neželene učinke, opisane v nadaljevanju, je znano, da so povezani z atezolizumabom:

Neželeni učinki, za katere je znano, da so povezani z atezolizumabom		
<b>Pogosti</b> (pojavljajo se pri 10 % bolnikov ali več)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmanjšan apetit</li> <li>• Driska</li> <li>• Vročina</li> <li>• Bolečine v hrbtu</li> <li>• Glavobol</li> <li>• Srbenje kože</li> <li>• Bolečine v sklepih (artralgija)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomanjkanje energije (astenija)</li> <li>• Slabost</li> <li>• Izpuščaj</li> <li>• Kratka sapa (dispneja)</li> <li>• Bolečine v predelu želodca (abdominalne bolečine)</li> <li>• Utrujenost</li> <li>• Bruhanje</li> </ul>
<b>Manj pogosti</b> (pojavijo se pri 1 do 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergijska reakcija ali intoleranca na zdravilo (hipersenzitivnost)</li> <li>• Mrzlica</li> <li>• Zmanjšana količina kalija v krvi (hipokaliemija)</li> <li>• Zmanjšana količina natrija v krvi (hiponatriemija)</li> <li>• Zmanjšana količina kisika in posledična kratka sapa (hipoksija)</li> <li>• Težave pri požiranju (disfagija)</li> <li>• Bolezen, podobna gripi</li> <li>• Povišan krvni sladkor (hiperglikemija)</li> <li>• Povišane ravni jetrnih encimov, kar lahko kaže na vnetje jeter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vnetje pljuč (pnevmonitis)</li> <li>• Reakcije na infuzijo</li> <li>• Nizek krvni tlak (hipotenzija)</li> <li>• Nizko število trombocitov, zaradi česar ste lahko pogosteje podvrženi podplutbam ali krvavitvam (trombocitopenija)</li> <li>• Bolečine v mišicah in kosteh (muskuloskeletne bolečine)</li> <li>• Poškodba živca, zaradi katere se lahko pojavi omrtvelost, bolečina in/ali izguba motorične funkcije (periferna nevropatija)</li> <li>• Premajhno delovanje ščitnice (hipotiroidizem)</li> </ul>
<b>Drugi redki, a potencialno hudi neželeni učinki</b> (pojavijo se pri manj kot 1 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Vnetje jeter (hepatitis)</li> <li>• Zmanjšana proizvodnja hormonov v nadledvični žlezi (nadledvična insuficienca)</li> <li>• Povišane ravni encimov trebušne slinavke, kar lahko kaže na vnetje trebušne slinavke (povišane ravni amilaze in lipaze)</li> <li>• Vnetje črevesja (kolitis)</li> <li>• Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vnetje možganov in membrane, ki obdaja možgane ter hrbtenjačo (meningoencefalitis)</li> <li>• Poškodba živcev, ki povzroči mišično oslabeleost (miastenični sindrom/miastenija gravis)</li> <li>• Poškodba živcev, ki lahko povzroči oslabeleost mišic in/ali paralizo (Guillain-Barréjev sindrom)</li> <li>• Preveliko delovanje ščitnice (hipertiroidizem)</li> <li>• Znatno povišanje ravni sladkorja in kislin v krvi in urinu (diabetična ketoacidoza)</li> </ul>

Med neželenimi učinki, za katere je znano, da so povezani z atezolizumabom, bi se podjetje Roche in vaši raziskovalni zdravniki želeli osredotočiti na naslednje:

- vnetje črevesja (kolitis); simptomi lahko vključujejo drisko, kri v blatu in bolečine v predelu želodca;



- vnetje ščitnice (hipotiroidizem, hipertiroidizem); med simptomi so lahko glavobol, utrujenost, izguba telesne teže, pridobivanje telesne teže, spremembe razpoloženja, izpadanje las in zaprtje;
- vnetje nadledvične žleze (adrenalna insuficienca); med simptomi so lahko omotičnost, razdražljivost, omedlevica, nizek krvni tlak, potemnitev kože in želja po slani hrani;
- vnetje jeter (hepatitis); med simptomi so lahko rumenenje kože, bolečine v predelu želodca, slabost, bruhanje, srbenje, utrujenost, krvavenje ali podplutbe in temen urin;
- vnetje možganov in membrane, ki ovija hrbtenjačo in možgane (meningoencefalitis); med simptomi so lahko otrdelost vratu, glavobol, vročina, mrzlica, bruhanje, krči, razdražljivost in občutljivost oči na svetlobo;
- poškodbe živcev, ki lahko povzročijo mišično oslabelost (miastenični sindrom/miastenija gravis); med simptomi so lahko oslabelost mišic rok in nog, dvojni vid ter težave pri govorjenju in žvečenju;
- poškodbe živcev, ki lahko povzročijo oslabelost mišic in/ali paralizo (Guillain-Barréjev sindrom); med simptomi so lahko mravljinčenje v prstih rok in nog, utrujenost in težave pri hoji;
- vnetje pljuč (pnevmonitis); med simptomi so lahko novonastali kašelj ali kašelj, ki se poslabšuje, kratka sapa in bolečine v prsnem košu;
- reakcije, povezane z infuzijo (dogodki, ki se pojavijo v enem dnevu prejemanja infuzije); med simptomi so lahko vročina, mrzlica, kratka sapa in nenadna pordelost obraza, vratu ali prsnega koša.
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis); med simptomi so lahko bolečine v želodcu, slabost, bruhanje in vročina;
- povišan krvni sladkor (diabetes mellitus); med simptomi so lahko žeja, lahkota, pogosto uriniranje, razdražljivost in utrujenost.

### **Alergijske reakcije**

Pri atezolizumabu lahko pride do alergijskih reakcij, te pa se običajno pojavijo med tem, ko prejimate atezolizumab v veno, ali kmalu za tem, ko ste ga prejeli. Med simptomi so lahko slabost, bruhanje, kožne reakcije (koprivnica ali izpuščaj), težave z dihanjem ali nizek krvni tlak. Te reakcije lahko segajo od blagih do močnih in lahko vodijo v smrt ali trajno invalidnost. Če opazite katerega od naštetih simptomov, bo raziskovalni zdravnik prekinil ali celo ustavil dovod atezolizumaba v vašo veno. Raziskovalni zdravnik vam za zdravljenje teh simptomov lahko predpiše tudi zdravila.

### **NEŽELENI UČINKI, KI SO LAHKO POVEZANI Z ATEZOLIZUMABOM**

Naslednji neželeni učinki so lahko povezani z atezolizumabom:

Obstaja možnost, da vaš imunski sistem razvije posebna protitelesa (proteine, ki se tvorijo v telesu in se odzivajo na telesu tujo snov) na to zdravilo. Če se pri vas razvijejo ta posebna protitelesa, lahko to vpliva na sposobnost odzivanja vašega telesa na atezolizumab v prihodnosti. Za spremljanje razvoja teh protiteles med zdravljenjem v okviru raziskave in pri vašem obisku ob prekinitvi zdravljenja bodo odvzeti vzorci krvi.

- Možnost poškodb razvijajočega se zarodka;
- Vnetje oči; med simptomi so lahko boleče in rdeče oči, težave z vidom ali meglen vid (uveitis);
- Vnetje ledvic; med simptomi so lahko pogosto uriniranje, bolečine v medenici, otekanje telesa, kar lahko vodi v odpoved ledvic (nefritis);
- Vnetje ali poškodbe mišic; med simptomi so lahko bolečine v mišicah in oslabeledost, temno rjav ali rdečkast urin ter slabost ali bruhanje (miozitis, miopatije, vključno z rabdomiolizo).

### **Sistemska imunska aktivacija**

V redkih primerih jemanja atezolizumaba v kombinaciji z drugim zdravilom za krepitev imunskega sistema (zdravila za prilagajanje imunskega sistema) lahko pride do nenormalnega (pretiranega) odziva imunskega sistema. Pretirana sistemska imunska aktivacija lahko podobno kot druga z imunskim sistemom povezana stanja povzroči neželene učinke, ki se odražajo s hudimi vnetji in/ali splošno infekcijo (sepsa). Prizadeti so lahko številni organi v telesu (na primer jetra, ledvice, pljuča in kostni mozeg), kar povzroči resno stanje, ki vodi v hospitalizacijo, življenje ogrožujoče stanje ali celo smrt. Med simptomi sistemske imunske aktivacije so lahko zelo nizek krvni tlak, ki se ne odziva na običajno zdravljenje (vključno s tekočinami, dovajanimi v žilo [intravenskimi tekočinami]), visoka telesna temperatura (nad 38,5 °C), kašelj, zelo oteženo dihanje (dihalna stiska), ki zahteva dovajanje kisika in/ali mehansko pomoč (intubacijo), huda omotica, zmedenost, oslabeledost, zmanjšano uriniranje z odpovedjo ledvic, močno povišane vrednosti jetrnih encimov (odpoved jeter), zelo nizko število krvnih celic in/ali notranje krvavitve.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje in hospitalizacijo. Vaš raziskovalni zdravnik vam lahko za zdravljenje teh simptomov predpiše zdravila.

## **Druga zdravila**

Če potrebujete cepljenje, ga morate prejeti vsaj 4 tedne pred prejetjem zdravljenja z atezolizumabom. Če veste, da boste med raziskavo ali v obdobju 5 mesecev po zadnjem odmerku atezolizumaba potrebovali cepljenje, to povejte svojemu zdravniku.

Atezolizumab ima lahko nekatere neželene učinke, ki se lahko prekrivajo z neželenimi učinki drugih zdravil, ki prav tako stimulirajo imunski sistem. Jemanje obeh zdravil hkrati je lahko nevarno. Pomembno je, da svojemu raziskovalnemu zdravniku poveste, kdaj ste nazadnje vzeli kakršno koli zdravilo, ki bi lahko stimuliralo vaš imunski sistem. Prav tako je pomembno, da 10 tednov po zadnjem odmerku atezolizumaba ne jemljete nobenih drugih zdravil, ki bi lahko spremenila vaš imunski sistem (imunomodulatorjev).

## **NEŽELENI UČINKI, POVEZANI S KEMOTERAPEVTIKI**

Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih stranskih učinkih standardne kemoterapije, vključno z gemcitabinom in karboplatinom/cisplatinom. Za več informacij o neželenih učinkih teh zdravil si oglejte nacionalna navodila za uporabo zdravila za Republiko Slovenijo. Če imate kakršna koli vprašanja ali če vas kaj skrbi, se morate poleg tega pogovoriti s svojim raziskovalnim zdravnikom ali njegovim raziskovalnim osebjem.

## **Neželeni učinki pri zdravljenju z gemcitabinom**

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri samostojnem zdravljenju z gemcitabinom, so opisani v spodnji preglednici. Poleg tega gemcitabin ne sme biti dan hkrati z obsevanjem, saj lahko povzroči povečano število neželenih učinkov, kot so ranice v ustih ali požiralniku (mukozitis), vnetje v pljučih (pnevmonitis) in hud kožni izpuščaj, podoben sončni opeklini (vnetna reakcija na mestu obsevanja).

Neželeni učinki, opaženi pri gemcitabinu		
<p><b>Pogosti</b> (pojavljajo se pri 10 % bolnikov ali več)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krvavitev iz dlesni, nosu ali ust ali katera koli krvavitev, ki se ne zaustavi, rdečkast ali rožnat urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je običajno)</li> <li>• Nizko število belih krvničk</li> <li>• Težave pri dihanju</li> <li>• Bruhanje</li> <li>• Slabost</li> <li>• Izguba las</li> <li>• Težave z jetri: odkrite z nenormalnimi rezultati krvnih testov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrujenost, občutek šibkosti, hitra zadihanost ali bled videz (ker imate lahko manj hemoglobina, kot je običajno)</li> <li>• Blag ali zmeren kožni izpuščaj ali vročina (alergijske reakcije)</li> <li>• Kri v urinu</li> <li>• Nenormalni urinski testi: beljakovine v urinu</li> <li>• Gripi podobni simptomi, vključno z vročino</li> <li>• Zatekanje gležnjev, prstov, nog, obraza (edem)</li> </ul>
<p><b>Manj pogosti</b> (pojavljajo se pri 1 % do 10 % bolnikov)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slab apetit (anoreksija)</li> <li>• Glavobol</li> <li>• Nespečnost</li> <li>• Zaspanost</li> <li>• Kašelj</li> <li>• Izcedek iz nosu</li> <li>• Zaprtje</li> <li>• Bolečina, pordelost, zatekanje ali ranice v ustih (stomatitis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Driska</li> <li>• Srbenje</li> <li>• Bolečina v mišicah</li> <li>• Bolečine v hrbtu</li> <li>• Vročina ali drugi znaki okužbe (febrilna nevtropenija)</li> <li>• Šibkost</li> <li>• Mrzlica, pretirano znojenje</li> </ul>

### **Neželeni učinki pri zdravljenju s cisplatinom**

V spodnji preglednici so opisani neželeni učinki pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom.

Neželeni učinki, opaženi pri cisplatinu		
<p><b>Pogosti</b> (pojavljajo se pri 10 % bolnikov ali več)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrujenost, kratka sapa in bledica zaradi manjšega števila rdečih krvničk (anemija)</li> <li>• Izguba teka (anoreksija), slabost, bruhanje, driska</li> <li>• Vročina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testi lahko pokažejo tudi: Nižje število belih krvničk (mielosupresija), zaradi česar obstaja večja verjetnost okužb (levkopenija) Padec števila trombocitov, kar poveča možnost nastanka modric in krvavitev (trombocitopenija) Nižjo raven elektrolitov (natrija) Povišane ravni sečne kisline v krvi (na primer putika)</li> </ul>
<p><b>Manj pogosti</b> (pojavljajo se pri 1 % do 10 % bolnikov)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Srce: aritmija, vključno s počasnim bitjem srca (bradikardijo), hitrejšim srčnim ritmom (tahikardijo) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Težave z dihanjem (kratka sapa), vnetje pljuč (pljučnica) in potreba po dovajanju kisika</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastrupitev krvi (sepsa)</li> <li>• Vnetje vene (flebitis) na mestu vboda</li> </ul>
<p><b>Redki</b> (pojavijo se pri 1 % bolnikov)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, ekcemom s hudim srbenjem in nastankom bul (koprivnica)</li> <li>• Rdečica in vnetje kože ali srbenje s simptomi, kot so otečen obraz in vročina, nizek krvni tlak (hipotenzija), pospešen srčni ritem (tahikardija)</li> <li>• Težave z dihanjem (kratka sapa), stiska kot posledica mišičnih krčev dihalnih poti (bronhospazem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sluh: poškodbe ušes (ototoksičnost)</li> <li>• Pomanjkanje elektrolitov (magnezija)</li> <li>• Kovinski okus v ustih</li> <li>• Izpadanje las</li> <li>• Disfunkcionalna spermatogeneza in ovulacija ter boleče povečanje prsi pri moških (ginekomastija)</li> </ul>

### Neželeni učinki pri zdravljenju s karboplatinom

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri samostojnem zdravljenju s karboplatinom, so opisani v spodnji preglednici.

Neželeni učinki, opaženi pri karboplatinu		
<b>Pogosti</b> (pojavljajo se pri 10 % bolnikov ali več)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrujenost, zadihanost in bledica, ki jo povzroča stanje, pri katerem je število rdečih krvničk zmanjšano (anemija)</li> <li>• Občutek slabosti (navzeja) ali slabost (bruhanje)</li> <li>• Bolečine in krči v trebuhu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testi lahko pokažejo tudi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spremembe rdečih in belih krvničk ter krvnih ploščic (mielosupresija)</li> <li>• Zvišano raven uree v krvi</li> <li>• Znižano raven natrija, kalija in magnezija v krvi</li> <li>• Zmanjšan renalni (ledvični) očistek kreatinina</li> <li>• Nenormalne ravni jetrnih encimov</li> </ul> </li> </ul>
<b>Manj pogosti</b> (pojavljajo se pri 1 % do 10 % bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znaki vnetja, kot je vročina ali vneto grlo</li> <li>• Gripi podobni simptomi</li> <li>• Simptomi hude alergijske reakcije, vključno z nenadno zasoplostjo ali stiskanjem prsnega koša, zatekanje vek, obraza ali ustnic, zardevanje obraza, nizek krvni tlak, visok srčni utrip, koprivnica, zadihanost, omotica in anafilaktični šok.</li> <li>• Ščemenje ali omrtvelost dlani, stopal, rok ali nog</li> <li>• Pekoč ali zbadajoč občutek</li> <li>• Oslabljeni kitni refleksi</li> <li>• Huda utrujenost/šibkost (astenija)</li> <li>• Začasno poslabšanje vida ali spremembe vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motnje okušanja ali izguba okusa</li> <li>• Zvenenje v ušesih ali sprememba sluha</li> <li>• Okvare srca</li> <li>• Potreba po dovajanju kisika ali zasoplost</li> <li>• Intersticijska bolezen pljuč (skupina okvar pljuč, pri katerih se vnamejo globoka pljučna tkiva)</li> <li>• Driska ali zaprtje</li> <li>• Ranice na ustnicah ali razjede v ustih (motnje sluznice)</li> <li>• Izguba las</li> <li>• Izpuščaj in/ali srbeča koža</li> <li>• Bolečina ali nelagodje v kosteh, sklepih, mišicah ali okoliških strukturah (motnja mišičnokostnega sistema)</li> <li>• Težave z ledvicami ali urinom</li> <li>• Testi lahko pokažejo tudi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Povečano raven bilirubina in kreatinina v krvi</li> <li>• Povečano raven sečne kisline v krvi, ki lahko povzroči protin</li> </ul> </li> </ul>

Če sodelujete v raziskavi in po prejetju tega zdravila opazite katerega koli od zgornjih učinkov, morate to povedati svojemu zdravniku.

### **TVEGANJA RANDOMIZACIJE**

Naključno (podobno metu kovanca) boste razporejeni v eno od treh skupin zdravljenja. Zdravljenje, ki ga prejimate, se lahko izkaže za manj učinkovito ali pa ima več neželenih

učinkov kot drugo raziskovalno zdravljenje ali druga zdravljenja, ki so na voljo za rak sečnega mehurja.

### **MOŽNA TVEGANJA IN NELAGODJE, POVEZANI Z ODVZEMOM KRVI**

Med to raziskavo bodo iz vene odvzete majhne količine krvi, ki bodo uporabljene za teste, s katerimi vaši raziskovalni zdravniki lahko ugotovijo, kako vam gre. Odvzem krvi je lahko boleč na mestu, kjer je vstavljena igla. Na tem mestu obstaja majhno tveganje za podplutbe ali okužbo. Nekateri ljudje so ob odvzemu krvi omotični, občutijo razdraženost v želodcu ali omedlijo.

### **MOŽNA TVEGANJA IN NELAGODJE, POVEZANO S SLIKANJEM S CT**

Po potrebi bo rak pri vas ocenjen z zdravniškim pregledom, s slikanjem s CT in z MRI in/ali s slikanjem kosti.

Slikanja s CT so posebni rentgenski testi za preiskavo notranjih organov in kosti telesa, potrebni pa so za merjenje vašega odziva na to zdravljenje. Obsevanju zaradi slikanja s CT boste prvih 54 tednov izpostavljeni približno vsakih 9 tednov, nato pa vsakih 12 tednov, če pa ne sodelujete, boste slikani približno podobno ali nekoliko manj pogosto, odvisno od centra za zdravljenje raka in vašega raziskovalnega zdravnika.

Zaradi sodelovanja v tej raziskavi je vaša izpostavljenost obsevanju zaradi teh slikanj lahko povečana. Vendar pa bi morali slikanja verjetno opraviti tudi, če ne bi sodelovali v tej raziskavi, saj bi vaš raziskovalni zdravnik moral rak pri vas spremljati.

V sklopu slikanja s CT je treba zaužiti kontrastno sredstvo in/ali ga prejeti z injiciranjem v veno, da so določeni organi in mesta tumorjev lahko vidni na sliki. Oralno kontrastno sredstvo lahko povzroča neželene učinke, kot so navzeja, zaprtje, driska in napihnjenost trebuha. Na mestu, kjer je za prejemanje kontrastnega sredstva v veno vstavljena igla, se lahko pojavijo bolečina, podplutbe, pordelost, zatekanje in/ali okužba. Ob prejemu kontrastnega sredstva je topel občutek vročinskega vala normalen. Lahko doživite alergijsko reakcijo na kontrastno sredstvo, ki povzroči izpuščaj, koprivnico, zadihanost, zasoplost in srbenje, redko pa se vam zaradi nje lahko tudi ustavi srce (zastoj srca). Huda alergijska reakcija zahteva takojšnjo medicinsko obravnavo in lahko povzroči trajno invalidnost ali smrt. Če bi do tega prišlo, boste skrbno spremljani in zdravljeni. Če imate v anamnezi kakršno koli alergijo ali če vas kaj skrbi, se morate o tem pogovoriti s svojim raziskovalnim zdravnikom. Uporaba kontrastnega sredstva med temi testi je običajen del merjenja odziva raka na zdravljenje, tudi če ne bi bili zdravljeni v sklopu klinične raziskave. Nazadnje: med testi se lahko počutite nelagodno, saj se med slikanjem ne smete premikati, in lahko se pojavi klavstrofobija (strah pred zaprtostjo v majhnih prostorih).

Za več informacij o neželenih učinkih in tveganjih slikanja s CT ali kontrastnih sredstev ali o slikanju s CT prosite svojega raziskovalnega zdravnika.

## **MOŽNA TVEGANJA IN NELAGODJE, POVEZANO S SLIKANJEM Z MRI**

Slikanje z MRI je specializiran postopek slikanja, potreben za merjenje vašega odziva na to zdravljenje. Pri večini bolnikov so tveganja ali neželeni učinki, povezani s slikanjem z MRI, minimalni. Slikanje z MRI ne vključuje ionizirajočega sevanja kot pri klasičnih rentgenskih žarkih. Namesto tega so slike ustvarjene s pomočjo magnetnega polja in radijskih signalov. Ker so v napravi za MRI uporabljeni močni magneti, za slikanje z MRI v telesu ne smete imeti nobenih kovinskih vsadkov. Osebe z umetnimi srčnimi zaklopkami, kovinskimi ploščicami, zatiči ali drugimi kovinskimi predmeti v telesu (vključno s strelnimi ranami ali šrapnelom) niso primerne za slikanje z MRI. Za potrditev, da se lahko varno slikate z MRI, vam bo raziskovalno osebje zastavilo nekaj vprašanj.

Zaradi naprave se lahko pojavi nekaj občutkov tesnobe in klavstrofobije (strahu pred zaprtostjo v majhnih prostorih). Osebje v centru za slikanje uporablja metode, s katerimi bolnikom pomagajo kar najbolj odpraviti te občutke. Raziskovalni zdravnik vam lahko predpiše tudi blage sedative ali zdravila proti tesnobi, ki vam bodo pomagala pri obvladovanju simptomov. Za izboljšano vidljivost je v sklopu standardnega slikanja z MRI v veno vbrizgano kontrastno sredstvo, ki vsebuje gadolinij. Tveganja, povezana s kontrastnim sredstvom, lahko vključujejo blago navzejo, glavobol, koprivnico, začasen nizek tlak, bolečine v prsnem košu, bolečine v hrbtu, vročino, šibkost in krče. Obstajajo poročila o hudem in potencialno smrtnem stanju, imenovanem nefrogena sistemska fibroza (stanje brazgotinjenja, ki lahko vodi v odpoved ledvic), do katerega je prišlo pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli kontrastna sredstva na podlagi gadolinija. To pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami ali z blagimi težavami pri delovanju ledvic ni bilo opaženo. Da se prepriča, ali je kontrastno sredstvo za vas varno, bo vaš raziskovalni zdravnik še pred vašim vstopom v raziskavo izvedel teste, s katerimi bo določil, ali vaše ledvice delujejo pravilno.

Če imate kakršna koli vprašanja glede svojih možnosti za slikanje z MRI ali varnosti tega postopka, se obrnite na raziskovalno osebje v centru za slikanje.

## **MOŽNA TVEGANJA IN NELAGODJE, POVEZANO Z BIOPSIJAMI**

Med tveganji, povezanimi z biopsijami, so bolečina, pordelost, zatekanje, prekomerna krvavitev, podplutbe ali izcedek na mestu vboda igle, nenormalno celjenje ran, vročina, okužba in alergijska reakcija na zdravila za omrtvitev kože na mestu biopsije.

## **TVEGANJA V ZVEZI Z REPRODUKCIJO**

### **TVEGANJA ZA ŽENSKO**

Če ste noseči, če zanosite ali če trenutno dojite, ne morete sodelovati v tej raziskavi, ker bi bili vi ali vaš otrok izpostavljeni neznanemu tveganju.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate pred vključitvijo v to raziskavo opraviti krvni test, ki bo pokazal, ali ste noseči. V rednih intervalih med raziskavo boste opravljali tudi



urinske teste nosečnosti. Če bo rezultat urinskega testa pozitiven, raziskovalnega zdravila ne boste prejeli, opravljen pa bo krvni test nosečnosti. Če bo rezultat krvnega testa pozitiven, ne boste prejeli nobenega odmerka raziskovalnega zdravila več.

Če lahko zanosite, se morate strinjati, da boste med to raziskavo in 5 mesecev po zadnjem odmerku atezolizumaba/placeba ali 6 mesecev po zadnjem odmerku karboplatina, cisplatina in/ali gemcitabina abstinirali (se vzdržali heteroseksualnih spolnih odnosov) ali da boste uporabljali kontracepcijske metode, za katere raziskovalni zdravnik meni, da so učinkovite. O tem, katere kontracepcijske metode uporabiti, se pogovorite s svojim raziskovalnim zdravnikom.

Če sumite, da ste zanosili med raziskavo ali v 5 mesecih po zadnjem odmerku atezolizumaba/placeba ali 6 mesecev po zadnjem odmerku gemcitabina in/ali karboplatina ali cisplatina, odvisno od tega, katero obdobje je daljše, to takoj povejte svojemu raziskovalnemu zdravniku. Raziskovalni zdravnik ali raziskovalno osebje vam bosta svetovala glede možnih tveganj za vašega nerojenega otroka in možnosti, ki so vam na voljo. Poleg tega bo raziskovalni zdravnik želel spremljati vaše zdravstveno stanje, dokler ne bo znan izid nosečnosti.

### **Tveganja za moške**

Če ste moški v plodni dobi in če vaša partnerka lahko zanosi, se morate strinjati, da boste med to raziskavo in 6 mesecev po zadnjem odmerku gemcitabina in/ali karboplatina ali cisplatina abstinirali ali uporabljali kondom ter dodatne metode nadzora rojstev, za katere raziskovalni zdravnik meni, da so učinkovite, da preprečite izpostavljanje otroka neznanemu tveganju. O tem, katere kontracepcijske metode uporabiti, se pogovorite s svojim raziskovalnim zdravnikom. Če je vaša partnerka noseča, morate ves čas trajanja nosečnosti abstinirati ali uporabljati kondome, da preprečite izpostavljanje zarodka.

Med to raziskavo in vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku gemcitabina in/ali karboplatina ali cisplatina ne smete darovati sperme.

Če je med raziskavo ali v obdobju 6 mesecev po tem, ko ste prejeli zadnji odmerek gemcitabina in/ali karboplatina ali cisplatina, vaša partnerka zanosila, to takoj sporočite svojemu raziskovalnemu zdravniku. Raziskovalni zdravnik ali raziskovalno osebje vam bo svetovalo o možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka ter se potrudilo stopiti v stik z vašo partnerko ter pridobiti njeno dovoljenje za zbiranje informacij o nosečnosti in otroku. Ne glede na to, kako se bo vaša partnerka odločila, lahko v tej raziskavi še naprej sodelujete.

### **Ali sodelovanje v raziskavi prinaša koristi?**

Nobenega jamstva ni, da vam bo ta raziskava kakor koli koristila, sodelovanje v njej pa lahko izboljša vaše zdravje ali pa tudi ne. Informacije iz te raziskave lahko pomagajo zdravnikom izvedeti več o atezolizumabu in zdravljenju raka sečnega mehurja. Te

informacije lahko v prihodnosti koristijo drugim bolnikom z rakom sečnega mehurja ali podobno boleznijo.

### **Ali me boste obvestili o novih informacijah?**

Med raziskavo boste pravočasno obveščeni o novih informacijah ali spremembah raziskave, ki lahko vplivajo na vaše zdravje ali vašo pripravljenost za nadaljnje sodelovanje v raziskavi. Ko boste o teh novih informacijah obveščeni in če se boste strinjali, da boste še naprej sodelovali v raziskavi, boste vi ali vaš pooblaščen pravn zastopnik zaproseni za podpis posodobljenega obrazca privolitve po poučitvi.

### **Kakšne druge možnosti imam, če ne bom sodeloval v tej raziskavi?**

Med drugimi možnostmi, ki jih imate, so lahko naslednje:

- prejemanje zdravljenja ali oskrbe raka pri vas brez sodelovanja v raziskavi.
  - Druge možnosti zdravljenja lahko vključujejo radioterapijo, kemoterapijo (samostojno ali v kombinaciji), ciljano terapijo, kirurško resekcijo, lasersko terapijo ali stereotaktično radiokirurgijo (vendar niso omejene na naštetu);
- sodelovanje v drugi raziskavi;
- da ne dobivate nobenega zdravljenja;
- samo iskanje oskrbe za kakovosten preostanek življenja (imenovane tudi paliativna oskrba).

Ta vrsta oskrbe pomaga zmanjšati bolečino, utrujenost, težave z apetitom in druge težave, ki jih povzroča rak. Raka ne zdravi neposredno.

Preden se odločite za sodelovanje v tej raziskavi, se s svojim zdravnikom pogovorite o možnostih, ki jih imate, vključno s tveganji in koristmi vsake možnosti. S podpisom obrazca privolitve po poučitvi potrjujete, da ste lahko randomizirani v raziskovalno zdravljenje namesto v druga, trenutno odobrena zdravljenja, ki so vam morda na voljo.

### **Ali bom po koncu raziskave še naprej prejemal raziskovalno zdravilo?**

Za brezplačno prejetje raziskovalnega zdravila (atezolizumaba) po koncu raziskave boste primerni, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- vaše zdravstveno stanje je življenje ogrožajoče ali resno in za svoje dobro počutje potrebujete nenehno zdravljenje z raziskovalnim zdravilom;
- ni primernih drugih zdravljenj, ki bi vam bila na voljo;
- vi in vaš zdravnik upoštevata in izpolnjujeta vse zakonske in regulativne zahteve, ki se nanašajo na vas.

Za prejemanje raziskovalnega zdravila po koncu raziskave ne boste primerni, če je izpolnjen kateri koli od naslednjih pogojev:

- raziskovalno zdravilo se trži v Republiki Sloveniji in vam je v razumni meri dostopno (ga npr. pokriva vaše zavarovanje ali pa vam v nasprotnem primeru ne bi povzročalo finančnih težav);
- družba Roche je prekinila razvoj raziskovalnega zdravila ali pa podatki kažejo, da raziskovalno zdravilo za rak sečnega mehurja ni učinkovito;
- družba Roche ima glede raziskovalnega zdravila kot zdravljenja za rak sečnega mehurja razumne pomisleke v zvezi z varnostjo;
- zakonodaja in predpisi Republike Slovenije ne dovoljujejo neprekinjenega dostopa do raziskovalnih zdravil.

Globalni pravilnik družbe Roche o neprekinjenem dostopu do raziskovalnega zdravila je na voljo na naslednjem spletnem mestu.

[http://www.roche.com/policy\\_continued\\_access\\_to\\_investigational\\_medicines.pdf](http://www.roche.com/policy_continued_access_to_investigational_medicines.pdf)

## **Ali bom za sodelovanje v tej raziskavi prejel plačilo?**

Za sodelovanje v tej raziskavi ne boste prejeli plačila.

Informacije iz te raziskave bodo lahko vodile k odkritjem in izumom ali razvoju komercialnega zdravila. Pravice do omenjenega bodo pripadale družbi Roche. Vi in vaša družina ne boste imeli nobenih finančnih koristi ali prejeli nadomestila za morebitni razvoj, izume ali druga odkritja, ki bi lahko bila posledica teh informacij, do njih pa prav tako ne boste imeli nobenih pravic.

## **Ali me bo vključitev v raziskavo kaj stala?**

Pri sodelovanju v tej raziskavi vam nobeno od raziskovalnih zdravil (karboplatin ali cisplatin, gemcitabin in atezolizumab/placebo) ne bo zaračunano.

Vsi postopki, ki so potrebni le za to raziskavo in niso del vaše redne zdravstvene oskrbe, vam bodo zagotovljeni brezplačno. Zdravila ter storitve klinike, bolnišnice in zdravnikov, ki so del vaše redne zdravstvene oskrbe, bo morala plačati vaša zdravstvena zavarovalnica.

Ko se bo vaše sodelovanje v raziskavi končalo, bo morala zdravila ter storitve klinike, bolnišnice in zdravnikov, ki so del vaše redne zdravstvene oskrbe, plačati vaša zdravstvena zavarovalnica.

## **Kaj se zgodi, če se zaradi sodelovanja v tej raziskavi poškodujem?**

Če menite, da ste se zaradi sodelovanja v tej raziskavi poškodovali, je pomembno, da to poveste svojemu raziskovalnemu zdravniku, dr. {ime}. To mu lahko poveste osebno ali pa ga pokličete na telefonsko številko {telefonska številka}.

Če ste se zaradi sodelovanja v tej raziskavi poškodovali, boste deležni zdravniške obravnave. Vaš raziskovalni zdravnik vam bo pojasnil možnosti zdravljenja in vam povedal, kje vam je zdravljenje na voljo. To zdravljenje bo zaračunano vaši zavarovalnici.

Razumne stroške neposredne oskrbe glede kakršne koli telesne poškodbe, ki je izrecna posledica raziskovalnega zdravila, bo poravnala družba Roche, a le, če:

- se družba Roche in raziskovalni zdravnik strinjata, da je do poškodbe prišlo zaradi raziskovalnega zdravila in ne zaradi že prej obstoječega zdravstvenega stanja;
- stroškov ne plača vaša zdravstvena zavarovalnica;
- poškodba ni posledica neupoštevanja protokola ali navodil raziskave ali malomarnosti, napak ali neustreznega ravnanja raziskovalnega osebja.

Prejeli ne boste nobene druge vrste plačila.

Vašo zahtevo za finančno nadomestilo stroškov zdravljenja morate predložiti dr. {ime}, ki bo poskrbel, da bo družba Roche ustrezno ukrepala. Za zagotovitev, da bo lahko družba Roche poravnala zahtevke za finančno nadomestilo, ima slednja sklenjeno pogodbo z/s {zavarovalnico}.

## **Kakšne so moje pravice, če sodelujem v tej raziskavi?**

Sodelovanje v tej raziskavi je vaša odločitev. Odločite se lahko, da boste v njej sodelovali, ali pa, da ne boste. Če se boste odločili za sodelovanje v tej raziskavi, se lahko iz nje kadar koli umaknete. Ne glede na to, kakšno odločitev boste sprejeli, ne boste z ničemer kaznovani in ne boste izgubili nobenih koristi, ki jih običajno imate. Če se odločite, da ne želite več sodelovati v raziskavi, to ne bo vplivalo na vašo zdravstveno oskrbo.

Če podpišete ta obrazec, v primeru poškodbe kot posledice te raziskave ne boste izgubili nobene od svojih zakonitih pravic.

## **Ali bodo moje zdravstvene informacije hranjene zaupno?**

### **INFORMACIJE O BOLNIKU**

V okviru te raziskovalne študije bodo vaš raziskovalni zdravnik, medicinske sestre in drugo osebje v {raziskovalnem centru} zbirali in beležili zdravstvene ter osebne informacije o vas, kot so informacije o vašem splošnem zdravstvenem stanju, o tem,

kako se odzivate na raziskovalno zdravlilo, o morebitnih neželenih učinkih, ki jih opažate, ter o rezultatih morebitnih testov, ki ste jih opravili med raziskavo. Informacije o vas, ki bodo zbrane, bodo hranili {raziskovalni center}, {ime organizacije, ki izvaja klinično študijo} in družba Roche. Glede dostopa do osebnih informacij, ki so zbrane o vas, in popravkov kakršnih koli netočnosti v njih imate določene pravice.

Zdravstvene in osebne informacije o vas bodo hranjene čim bolj zaupno. Zdravstvene in osebne informacije o vas bodo razkrite, če bo tako zahteval zakon.

Za zagotavljanje zaupnosti zdravstvenih in osebnih informacij o vas vam bo dodeljena enotna identifikacijska številka bolnika. Obrazci, dokumenti in vzorci, povezani s to raziskavo, bodo označeni s to identifikacijsko številko; ne bodo označeni z vašim imenom, sliko ali katero koli drugo informacijo, ki bi razkrivala, da gre za vas.

Za zagotavljanje pravilne izvedbe raziskave in preverjanja kakovosti podatkov si vaše zdravstvene evidence lahko ogledajo in/ali jih kopirajo naslednje osebe in skupine oseb:

- monitorji raziskave in predstavniki družbe Roche;
- sodelavci in pooblaščen osebe družbe Roche (osebe ter družbe, ki so v partnerstvu z družbo Roche);
- institucionalni odbor za pregled ali KME-NMEC, odgovorna za zaščito pravic in varnost bolnikov, ki sodelujejo v raziskovalnih študijah;
- regulatorni zdravstveni organi (vladne agencije, vključene v skrb za varnost ljudi pri raziskavah).

Klinični podatki, ki so zbrani od vas v raziskavi, so lahko v raziskovalne namene ter za napredek znanosti in javnega zdravja izmenjani z drugimi usposobljenimi raziskovalci, ki ne sodelujejo v tej raziskavi, v skladu s pravilnikom družbe Roche o transparentnosti podatkov iz kliničnih študij. V takšnih primerih bodo za zaščito vaše zasebnosti izvedeni dodatni ukrepi. Pred prejemom vaših podatkov iz raziskave se morajo raziskovalci strinjati, da jih bodo uporabili samo v raziskovalne namene in vas na podlagi teh informacij ne bodo na noben način poskušali izslediti.

Če se strinjate, bo vaš družinski zdravnik morda obveščen o vašem sodelovanju v tej raziskavi.

## **REZULTATI RAZISKAVE**

Poročilo o klinični raziskavi, ki bo vsebovalo rezultate te klinične raziskave, bo na voljo vsakomur, ki bo zaprosil za kopijo. Pred predložitvijo tega poročila bodo uvedeni dodatni ukrepi za zaščito pred povezovanjem informacij o vas z vami.

Rezultati raziskovalnih analiz biooznačevalcev ne bodo izmenjani z vami ali z vašim zdravnikom, razen če zakon zahteva drugače. Informacije iz analiz ne bodo del vaše zdravstvene kartoteke in ne bodo predane vaši zdravstveni zavarovalnici ali delodajalcu.

Opis te klinične raziskave bo na voljo na spletnem mestu <http://www.ClinicalTrials.gov>, kot zahteva zakonodaja ZDA. To spletno mesto ne bo vključevalo informacij, prek katerih bi vas lahko prepoznali. Na spletnem mestu bo kvečjemu povzetek rezultatov, kadar koli pa ga lahko tudi prebrskate.

Če bodo informacije iz te raziskave objavljene v medicinski reviji ali predstavljene na znanstvenih srečanjih, ne boste identificirani prek imena, slike ali kakršnih koli drugih informacij, prek katerih bi vas lahko osebno prepoznali.

## **Kako bodo zdravstvene informacije, na podlagi katerih me je mogoče prepoznati, uporabljene in razkrite?**

Če podpišete ta obrazec privolitve po poučitvi, dovoljuate {raziskovalnemu centru}, da uporablja ali razkriva (deli) vaše zdravstvene informacije, na podlagi katerih vas je mogoče prepoznati, le za namene te raziskovalne študije in raziskovanje, ki je neposredno povezano z rakom sečnega mehurja, uporabo atezolizumaba pri zdravljenju bolezni in/ali z razvojem testov, ki pomagajo pri odkrivanju ali razumevanju vaše bolezni. Tega obrazca privolitve po poučitvi vam ni treba podpisati, vendar v raziskovalni študiji ne boste mogli sodelovati, če ga ne podpišete.

Zdravstvene informacije, za katere dovoljuate uporabo in deljenje, vključujejo vse zdravstvene informacije o vas, ki jih je ali jih še bo ustvaril ali prejel {raziskovalni center} in so v vaših zdravstvenih kartotekah, ki jih hrani {raziskovalni center}.

Te zdravstvene informacije, na podlagi katerih vas je mogoče prepoznati, lahko uporablja in/ali razkriva družba Roche, monitorji raziskave družbe Roche, njeni predstavniki, sodelavci in pooblaščen osebe, institucionalni odbor za pregled ali KME ter predstavniki ameriške agencije za hrano in zdravila (FDA) ali drugi nacionalni ali lokalni zdravstveni organi. Vaše zdravstvene informacije in podatki so lahko analizirani v kateri koli državi na svetu.

Bolezen, o kateri je mogoče poročati, je HIV. Če je vaš test za to bolezen pozitiven, zakon zahteva, da raziskovalni zdravnik razkrije vašo identiteto ustreznemu organu. Če vas to skrbi, prosite svojega raziskovalnega zdravnika za podrobnosti.

## **Kdo lahko odgovori na moja vprašanja o raziskavi?**

Če imate v zvezi s to raziskavo kakršna koli vprašanja ali če vas kaj skrbi, če bi želeli umakniti svojo privolitve za sodelovanje v raziskavi ali če mislite, da ste bili zaradi sodelovanja v raziskavi poškodovani, se o tem lahko pogovorite s svojim raziskovalnim

zdravnikom. S svojim raziskovalnim zdravnikom, dr. {ime} stopite v stik prek telefonske številke {telefonska številka}.

Prejeli boste kartico, na kateri bo navedeno, da sodelujete v tej raziskavi. Na njej bosta ime in telefonska številka raziskovalnega zdravnika. Dokler ostajate vključeni v raziskavo, to kartico vedno nosite s seboj.

Za vprašanja o vaših pravicah med sodelovanjem v tej raziskavi pokličite institucionalni odbor za pregled pri {raziskovalnem centru} ali KME (skupino ljudi, ki zaradi zaščite vaših pravic pregledujejo raziskavo) na telefonsko številko {telefonska številka}.

Če se vam kadar koli med to raziskavo zdi, da niste bili dovolj obveščeni o svoji pravici do zasebnosti v zvezi z vašimi zdravstvenimi informacijami, ali če se vam zdi, da zasebnost vaših zdravstvenih informacij ni zaščiten, lahko stopite v stik s/z {kontaktno osebo/organizacijo} na {naslovu, telefonski številki}.

## Podpis

Razumem, da mi bo po podpisu in datiranju tega obrazca izročena kopija vseh {skupno število strani} strani tega obrazca. Prebral sem ga ali pa so mi ga prebrali. Informacije razumem in na moja vprašanja je bilo odgovorjeno. Strinjam se, da bom sodeloval v tej raziskovalni študiji, kot je opisano zgoraj, in pooblaščam {raziskovalni center}, da uporablja in razkriva (deli) moje zdravstvene informacije, kot je opisano v tem obrazcu privolitve po poučitvi.

---

Ime bolnika (s tiskanimi črkami)

---

Če je primerno – ime bolnikovega pooblaščenega pravnega zastopnika (s tiskanimi črkami)

---

Razmerje do bolnika

---

Podpis bolnika ali podpis bolnikovega pooblaščenega pravnega zastopnika

---

Datum

Podpisani sem zgoraj imenovanemu bolniku in/ali bolnikovemu pooblaščenemu pravnemu zastopniku v celoti pojasnil ta obrazec privolitve po poučitvi.

---

Ime osebe, ki je vodila razgovor o obrazcu privolitve po poučitvi (s tiskanimi črkami)

---

Podpis osebe, ki je vodila razgovor o obrazcu privolitve po poučitvi

---

Datum

---

Ime priče<sup>a</sup> (s tiskanimi črkami)

---

Podpis priče<sup>a</sup>

---

Datum

<sup>a</sup> Če glavni raziskovalec ali odbor za etiko presodi, da je potreben podpis priče (v skladu s členom 4.8.9. iz poglavja E6 Smernic ICH o dobri klinični praksi).