

## PRIVOLITVENI OBRAZEC

**Ime študije:** Randomizirano preizkušanje III. faze s pembrolizumabom, monoklonskim protitelesom proti PD-1 (MK-3475), v primerjavi s placebom pri bolnikih z začetnim stadijem nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) po resekciji in zaključenem standardnem adjuvantnem zdravljenju (PEARLS)

**Številka protokola:** EORTC-1416-LCG/ETOP-8-15/MK-3475-091-01

**Sponzor študije:** Merck Sharp & Dohme Corp. (hčerinsko podjetje družbe Merck & Co. Inc.)

### Študijski zdravnik:

Vabimo vas, da sodelujete v raziskovalni študiji. To prostovoljno soglasje vsebuje informacije, ki vam bodo pomagale pri odločitvi, ali želite sodelovati. Vzemite si čas in pozorno preberite dokument ter vprašajte študijskega zdravnika ali osebje, kar vas zanima. Ne podpisujte tega obrazca, dokler ne razumete vseh informacij, predstavljenih na naslednjih straneh, in dokler ne dobite zadovoljivih odgovorov na vsa vprašanja o študiji.

Študijski zdravnik ali ustanova bosta plačana s strani sponzorja, družbe Merck Sharp & Dohme Corp., za izvajanje te študije.

### O tej študiji

Imeli ste operacijo, pri kateri so vam odstranili pljučni tumor, imenovan nedrobnocelični pljučni rak (*non small cell lung cancer*, NSCLC). Glede na vaše klinično stanje in značilnosti vaše bolezni se bo vaš zdravnik odločil, ali uvesti zdravljenje s kemoterapijo ali ne za zmanjšanje tveganja ponovnega pojava NSCLC (v pljučih ali drugih delih telesa – recidiv). Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o standardnem zdravljenju bolezni. Poleg eventuelne kemoterapije trenutno ni na voljo drugega dodatnega zdravljenja, ki bi dodatno zmanjšalo tveganje za ponovni pojav NSCLC.

Namen te študije je:

- testirati varnost preizkušane zdravila pembrolizumab;

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 1 od 18</p>	
--	----------------------	--

- testirati, ali pembrolizumab zmanjšuje možnosti ponovnega pojava NSCLC po kirurški odstranitvi, ki ji sledi kemoterapija, ali ne.

To je raziskovalna študija za testiranje preizkušane zdravila pembrolizumab, ki je bilo odobreno za uporabo pri določenih vrstah raka, hkrati pa potekajo tudi dejavnosti za uporabo pri pljučnem raku in drugih oblikah raka – vaš zdravnik vas bo obveščal o novostih. Prejemali boste preizkušano zdravilo pembrolizumab ali placebo (zdravilo brez zdravilne učinkovine, ki je videti enako kot preiskovano zdravilo).

Morda obstajajo razlogi, zakaj vam ni dovoljeno sodelovati v tej študiji.

Študijski zdravnik ali osebje se bo z vami pogovorilo o teh in morebitnih drugih razlogih, zakaj morda ne bi mogli sodelovati v študiji.

Približno **1380** ljudi bo vključenih v študijo. 12 mesecev boste jemali preizkušano zdravilo, nato sledi obdobje spremljanja najmanj 5 let.

### **Kaj moram storiti?**

Če se odločite za sodelovanje v študiji, boste opravili naslednje:

- Študijskega zdravnika boste obiskali približno **27**-krat.
  - Sledili boste navodilom študijskega zdravnika in študijskega osebja.
  - Preiskovano zdravilo morate jemati skladno z navodili študijskega zdravnika in študijskega osebja.
  - Upoštevajte urnik študijskih obiskov. Če boste izpustili obisk se, prosimo, obrnite na študijskega zdravnika in/ali osebje, da boste dobili nov termin, kolikor hitro je to mogoče.
  - Natančno izpolnite vprašalnike po navodilih in znotraj časovnega okvira.
  - O morebitnih neželenih učinkih, obiskih zdravnika ali hospitalizacijah poročajte študijskemu zdravniku in/ali osebju. Podajte informacije o zdravilih, ki ste jih jemali, in morebitnih spremembah pri vašem običajnem zdravljenju od vašega zadnjega obiska.
  - Če načrtujete še kakšno drugo zdravljenje ali kirurški poseg, o tem nemudoma obvestite vašega študijskega zdravnika in/ali osebje. Z vami se bodo pogovorili, ali to lahko vpliva na vaše sodelovanje v tej študiji.
  - Med sodelovanjem v tej študiji ne morete sodelovati v drugi raziskovalni študiji.

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 2 od 18</p>	
--	----------------------	--

- Zdravila, ki niso dovoljena v času trajanja študije: katera koli oblika zdravljenja proti raku (operacija, radioterapija, sistemsko zdravljenje); sredstva, ki motijo delovanje imunskega sistema (razen če so uporabljena za zdravljenje neželenega učinka); kronična uporaba peroralnih kortikosteroidov. To ne velja za kortikosteroidne kreme in mazila. Živa cepiva v obdobju 30 dni pred zaužitjem prvega odmerka preiskovanega zdravila in med sodelovanjem v študiji niso dovoljena. Primeri živih cepiv med drugim vključujejo cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam, rumeni mrzlici, sezonski gripi (Cepiva proti sezonski gripi za injiciranje so običajno cepiva z mrtvim virusom in so dovoljena. Cepiva proti gripi za nazalno uporabo (npr. Flu - Mist®) pa so običajno živa oslABLJENA cepiva in niso dovoljena.), steklini, bacillus Calmette-Guérin (BCG) in tifusu.
- Interakcij s hrano ni pričakovati. Prosimo, da obvestite študijskega zdravnika in/ali študijsko osebje o zdravilih, ki ste jih jemali, ali o spremembah pri vašem običajnem zdravljenju v času študije. To vključuje tradicionalna zdravila in zdravila rastlinskega izvora ter zdravila v prosti prodaji.
- Če si premislite glede sodelovanja v tej študiji, prosimo, takoj obvestite študijskega zdravnika in/ali študijsko osebje in se pogovorite o vaši nadaljnji zdravstveni oskrbi.
- Prejeli boste identifikacijsko kartico preiskovanca, s pomočjo katere ste identificirani kot bolnik v raziskovalni študiji, takoj ko podate podpisano prostovoljno soglasje. Kartica vsebuje kontaktne podatke študijskega centra (vključno z direktnimi telefonskimi številkami), ki jih lahko uporabite v nujnem primeru.

Naključno boste izbrani za prejemanje pembrolizumaba v obliki infuzije v odmerku 200 mg vsake tri tedne eno leto, kar je poskusno zdravljenje, ali placebo (zdravilo brez zdravilne učinkovine, ki je videti enako kot preiskovano zdravilo) v obliki infuzije vsake tri tedne eno leto. Imate 50-odstotno možnost, da prejmete placebo. Niti vi niti vaš študijski zdravnik ne bosta vedela, katero zdravilo prejimate. V nujnih primerih lahko zdravnik pridobi to informacijo.

#### **Kaj se bo dogajalo med študijskimi obiski?**

Ko boste prišli na študijski obisk, lahko študijski zdravnik ali osebje izvede nekaj ali vse od naštetega, da ugotovi, ali zdravilo učinkuje, in/ali da nadzoruje vaše zdravje.

**Pred začetkom zdravljenja** bo vaš zdravnik opravil številne preiskave in teste, da bo ugotovil, ali ste primeren kandidat za študijo. Le-ti vključujejo:

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 3 od 18</p>	
--	----------------------	--

- Vaš zdravnik bo ocenil vašo anamnezo in opravil klinični pregled (vključno z meritvijo vašega krvnega tlaka, srčnega utripa, telesne višine in teže, telesne temperature) za oceno vašega trenutnega zdravstvenega stanja. Ocenil bo tudi vaše splošno počutje.
- Odvzeli vam bodo vzorec krvi za klinično biokemijsko preiskavo (5 ml, približno dve žlički), krvno sliko (3 ml, približno ena žlička), preiskavo na prisotnost virusa HIV in virusa hepatitisa (5 ml za vsako preiskavo, dve žlički za vsako preiskavo) in delovanje ščitnice (5 ml, približno dve žlički). Opravili bomo tudi analizo vašega urina.
- Opravili boste EKG-preiskavo, ki je neinvazivna preiskava za preverjanje električne dejavnosti vašega srca.
- Opravili boste slikanje z magnetno resonanco (MRI) ali računalniško tomografijo (CT) prsnega koša, trebuha, medenice in morebiti vrata ali drugih mehkih tkiv (CT-preiskava bo opravljena s kontrastnim sredstvom, ki se vbrizga v žilo) ter možganov, če obstaja klinična indikacija.
- Če ste ženska v rodni dobi, vas bomo prosili, da opravite test nosečnosti, preden se vključite v študijo. Če je vaš test nosečnosti pozitiven, ne boste mogli sodelovati v tej študiji. Ta test boste ponovili v času študije, če tako zahtevajo nacionalni predpisi ali smernice ustanove.
- Prosili vas bomo, da izpolnite tri vprašalnike o kakovosti življenja, kar bo trajalo približno 20 minut.

Če bo vaš zdravnik odločil, da lahko sodelujete v študiji, boste začeli prejemati študijsko zdravilo.

**V obdobju zdravljenja** boste ambulantno prejemali bodisi preizkušano zdravilo ali placebo v veno na vaši roki vsake 3 tedne. To terapijo boste prejemali 1 leto.

Približno vsake 3 tedne bo vaš študijski zdravnik opravil vrsto preiskav in testov, da preveri, kako se vaše telo odziva na terapijo. To se bo odvijalo na različnih časovnih točkah pred vašim zdravljenjem in bo vključevalo naslednje: fizični pregled za oceno vašega trenutnega zdravstvenega stanja in splošnega počutja ter odvzem vzorca krvi za klinično biokemijsko preiskavo (5 ml, približno dve žlički) in krvno sliko (3 ml, približno ena žlička).

Približno vsakih 6 tednov bomo opravili krvno preiskavo za preverjanje delovanja ščitnice.

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017	Stran 4 od 18	
Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017		
Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016		

Prav tako bomo odvzeli dva vzorca krvi, da preverimo, kako se preizkušano zdravilo resorbira, razporedi, presnavlja in izloča iz telesa. Ta postopek se imenuje farmakokinetika (FK). Z drugim vzorcem krvi bomo ugotovili, ali imunski sistem proizvaja protitelesa proti zdravilu.

Zdravstveni delavec bo odvzel 1 vzorec krvi po 3,5 ml (približno ena žlička) in 1 vzorec krvi po 6 ml (približno 2 žlički). Postopek se bo ponovil na šestih različnih časovnih točkah v času študije in pred infundiranjem vašega preizkušanega zdravila.

Zbrane vzorce krvi bomo poslali v centralni laboratorij, ki ga izbere sponzor Merck/MSD.

Vsake 12 tednov v prvem letu:

- Boste opravili tudi urinsko preiskavo.
- Stanje vaše bolezni bomo ocenili s pomočjo CT- ali MRI-slikanja.
- Prosili vas bomo, da izpolnite tri vprašalnike o kakovosti življenja, kar bo trajalo približno 20 minut.

Vaš zdravnik bo s pomočjo zgoraj navedenih preiskav in testiranj ugotovil pojav simptomov in neželenih učinkov ter sprememb v vašem tumorskem statusu. Prosili vas bomo, da pokličete svojega zdravnika, če doživljate kakršne koli psihološke ali fizične neželene učinke ali če imate vprašanja o preizkušnem zdravilu.

Poleg teh dogovorjenih testiranj vas lahko vaš zdravnik prosi, da pridete v bolnišnico na dodatne preiskave, vključno s slikanjem, če meni, da obstaja medicinska indikacija za to. Ko vas zdravnik pregleda, lahko prilagodi odmerek preizkušane zdravila ali vas prosi, da začasno ali trajno prekinete z jemanjem preiskovanega zdravila iz varnostnih razlogov.

**Ob koncu zdravljenja v okviru študije ali če prenehate jemati preiskovano zdravilo iz katerega koli razloga, bodo opravljene naslednje preglede in preiskave:**

Vaš zdravnik bo opravil fizični pregled za oceno vašega trenutnega zdravstvenega stanja in splošnega počutja. Odvzeli vam bodo vzorec krvi za klinično biokemijsko preiskavo (5 ml, približno dve žlički), krvno sliko (3 ml, približno ena žlička), delovanje ščitnice (5 ml, približno dve žlički) in opravili test nosečnosti, če je to ustrezno. Opravili bomo preiskavo urina. Te preiskave se bodo morda ponovile v obdobju sledenja, če bo obstajala indikacija za to.

Stanje vaše bolezni bomo ocenili s pomočjo kliničnega pregleda in slikanja, vključno s CT- ali MRI-slikanjem. Ta ocenjevanja bomo izvajali redno 5 let ali dokler ni dokaza za recidiv raka, in bodo načrtovana: vsake 12 tednov za prvo leto od začetka zdravljenja,

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 5 od 18</p>	
--	----------------------	--

nato vsakih 6 mesecev za drugo in tretje leto, nato vsako leto do petega leta, kasneje pa bo vaš zdravnik ostal v stiku z vami prek telefona.

Vaš zdravnik bo s pomočjo zgoraj navedenih preiskav in testiranj preveril, ali obstajajo preostali neželeni učinki, kot so posledica zdravljenja, in ali je prišlo do sprememb v vašem tumorskem statusu.

Prosili vas bomo, da izpolnite tri vprašalnike o kakovosti življenja, kar bo trajalo približno 20 minut. Redno izpolnjevanje teh treh vprašalnikov se bo nadaljevalo do 5. leta po začetku zdravljenja. **Noben odgovor ni pravilen ali napačen in vaši odgovori ne bodo na noben način vplivali na vaše nadaljnje zdravljenje ali odnos z vašim lečečim zdravnikom ali bolnišničnim osebjem.**

Naslednja tabela povzema vse preiskave in testiranja, ki jih bomo opravili pred zdravljenjem, v času zdravljenja in ob zaključku zdravljenja. Pred vami je povzetek vsega, kar smo do sedaj omenili.

	Pred začetkom zdravljenja	Med zdravljenjem			Zaključek zdravljenja	Obdobje sledenja
		Vsake 3 tedne	Vsaki 6 tednov	Vsaki 12 tednov		
Anamneza	◆					
Fizični pregled, ki vključuje splošno počutje, krvni tlak, srčni utrip, telesno temperaturo in telesno višino	◆	◆			◆	Če je indicirano
Prisotnost neželenih učinkov	◆	◆			◆	Če je indicirano
Rutinske krvne preiskave	◆	◆			◆	Če je indicirano
Prisotnost virusa HIV in prisotnost hepatitisa, po potrebi	◆					

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017

Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017

Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016

Test nosečnosti za ženske v rodni dobi	◆	Test nosečnosti se obnovi/ponovi med protokolarnim zdravljenjem v skladu z nacionalnimi predpisi/smernicami ustanove.			◆	Če je indicirano
Analiza urina	◆			◆	◆	Če je indicirano
Delovanje ščitnice	◆		◆			Vsaj 12 tednov prvo leto, nato le, če je indicirano
Delovanje srca z EKG-preiskavo	◆					
Status vaše bolezni (CT- ali MRI-posnetki)	◆			◆	◆	◆
Vprašalniki o kakovosti življenja	◆			◆	◆	◆

Zbiranje farmakokinetičnih vzorcev kot sledi:

Čas zbiranja	Pred začetkom zdravljenja	Med zdravljenjem					Po zaključku zdravljenja
		1. cikel	2. cikel	4. cikel	8. cikel	16. cikel	Ob zaključku zdravljenja
1 vzorec krvi 3,5 ml		X	X	X	X	X	X
1 vzorec		X	X	X	X	X	X

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	Stran 7 od 18	
--	---------------	--

krvi							
6 ml							

### Kakšen vpliv imajo lahko ti testi name?

Med nekaterimi od teh preiskav lahko občutite nelagodje ali neprijetnosti. Pri nekaterih preiskavah obstajajo tveganja, ki lahko vključujejo:

- **Krvni vzorci:** odvzem krvi iz vaše roke lahko povzroči bolečino, modrico, omotičnost in redko nastanek okužbe.
- **IV. kanal:** lahko povzroči nelagodje, draženje, rahlo modrico, krvavitev, uhajanje raztopine z zdravilom in v redkih primerih okužbo, slabost in omotičnost.
- Ker je pembrolizumab protitelo, obstaja možnost, da doživite akutno infuzijsko reakcijo. To so neželeni učinki, ki se razvijejo med ali takoj po aplikaciji pembrolizumaba. Znaki in simptomi lahko vključujejo:
  - ◆ spremembe krvnega tlaka (zvišanje ali znižanje),
  - ◆ kašelj,
  - ◆ vrtoglavico,
  - ◆ pospešen srčni utrip,
  - ◆ mrazenje,
  - ◆ občutek zatekanja jezika ali zapiranja dihalne poti in težave z dihanjem,
  - ◆ povišano telesno temperaturo,
  - ◆ glavobol,
  - ◆ bolečine v sklepih,
  - ◆ bolečine v mišicah,
  - ◆ slabost,
  - ◆ izpuščaj, koprivnica ali srbečica,
  - ◆ kratka sapa,
  - ◆ potenje,
  - ◆ utrujenost,
  - ◆ bruhanje.

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 8 od 18</p>	
--	----------------------	--



- **Elektrokardiogram (EKG):** lahko povzroča minimalno stopnjo nelagodja med pritrjevanjem in odstranjevanjem EKG-odvodov na kožo in z nje.
- **Magnetno resonančno slikanje,** imenovano tudi MRI, uporablja močno magnetno polje. Nameščeni boste v ozek valj, kar lahko povzroči klavstrofobičen občutek. Magnetno polje lahko premakne ali spremeni katero koli trdno kovino v vašem telesu (npr. srčni spodbujevalnik, umetne zaklopke, sklepne proteze, ušesne vsadke ali druge medicinske vsadke). Vašemu zdravniku morate omeniti takšne vrste posegov, ki ste jih imeli v preteklosti, da zdravnik oceni, ali obstaja tveganje za opravljanje MRI-preiskave. Če ste v preteklosti delali s kovinami, se o posebnostih tega dela prav tako pogovorite s svojim zdravnikom. Morda bo potrebno rentgensko slikanje, da bomo videli, ali je v vašem telesu ostal kakšen delček kovine.
- **Računalniška tomografija,** imenovana tudi CT, uporablja rentgensko sevanje. To lahko poveča tveganje za razvoj raka, ki nastane zaradi sevanja. Če je izpostavitve dolgotrajna in uporablja visoko dozo, lahko rentgensko slikanje povzroči druge neželene učinke, kot so rdečina kože ali izpuščaji, poškodba kože ali okvare ploda ob rojstvu (če gre za izpostavljenost v času nosečnosti). Stopnje izpostavljenosti, ki so povezane z večino CT-preiskav, so nizke in ni verjetno, da bi povzročile te neželene učinke.

Alergijske reakcije na kontrastno sredstvo lahko nastanejo, vendar so izjemno redke in običajno blage. Vseeno morate obvestiti vašega študijskega zdravnika/študijsko osebje o morebitnih alergijah ali težavah, ki ste jih morda imeli med predhodno nuklearno medicinsko preiskavo. Vbrizgavanje kontrastnega sredstva lahko povzroči blago bolečino in rdečino, ki načeloma hitro izgineta.

### O preiskovanem/-ih zdravilu/-ih

Pembrolizumab je znan tudi kot zdravilo KEYTRUDA® (odobreno v ZDA in številnih drugih državah) in je na voljo na recept za zdravljenje malignega melanoma (določene vrste kožnega raka), karcinoma skvamoznih celic glave in vratu in nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki se je razširil v druge dele telesa.

Pembrolizumab/zdravilo KEYTRUDA® sponzor proučuje za ugotavljanje učinkovitosti pri zdravljenju več kot 30 vrst raka kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi zdraviljenji za ugotavljanje neželenih učinkov, povezanih z njegovo uporabo.

Od 3. marca 2016 dalje so pembrolizumab/zdravilo KEYTRUDA® dali približno 16.496 bolnikom z različnimi oblikami raka v kliničnih študijah. S tem zdravilom so bili

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 9 od 18</p>	
--	----------------------	--

zdravljeni moški in ženske z rakom, nekateri tudi do okoli 2 leti. Varnost zdravila so proučevali pri različnih oblikah raka, ki so jih zdravili z različnimi odmerki: 2 mg/kg vsake 3 tedne, 10 mg/kg vsaka 2 ali 3 tedne in fiksni odmerek 200 mg vsake 3 tedne. Neželeni učinki so bili podobni.

#### **Katere neželene učinke lahko zdravilo povzroči?**

Odstotki neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, so bili izračunani iz skupine 2.799 bolnikov, ki so zdravilo KEYTRUDA® dobivali v kliničnih študijah za melanom in pljučni rak.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 20\%$  bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA®, vključujejo naslednje:

- ◆ srbeča koža
- ◆ mehko ali tekoče blato
- ◆ kašelj

Zelo pogosti neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 10\%$  do  $20\%$  bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA®, vključujejo naslednje:

- ◆ bolečine v sklepih
- ◆ povišana telesna temperatura
- ◆ bolečine v hrbtu
- ◆ izpuščaj

Pogosti neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 1\%$  do  $<10\%$  bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA®, vključujejo naslednje:

- ◆ premalo ščitničnega hormona, kar lahko vključuje občutek utrujenosti, povečanje telesne mase, mrazenje in upočasnjeno odvajanje blata ali trdo blato
- ◆ preveč ščitničnega hormona, kar lahko vključuje tesnoba, jeza, nespečnost, šibkost, drgetanje, znojenje, utrujenost, tekoče ali vodeno blato
- ◆ vnetje pljuč, ki lahko vključuje kratko sapo in kašelj; le v redkih primerih lahko to povzroči smrt

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017	Stran 10 od 18	
Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017		
Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016		

- ◆ vnetje prebavil/debelega črevesja, ki lahko vključuje bolečine v trebuhu in mehko ali tekoče blato
- ◆ vnetje kože, zato se lahko koža lušči, srbi ali pordi
- ◆ bolečine v trebuhu
- ◆ izguba barve kože
- ◆ nizka raven elektrolitov v krvi, zaradi česar se lahko počutite utrujeni, zmedeni, imate glavobol, mišične krče ali vam je slabo
- ◆ omotica ali omedlevica (nizek krvni tlak), vročinski oblivi, izpuščaj, zvišana telesna temperatura, zasoplost ali slabost v času prejemanja infuzije (i.v.) ali tik po njej, ali bolečino na mestu infundiranja

Pogosti resni neželeni učinki, ki so jih opazili pri 1 % do 4 % bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA<sup>®</sup>, vključujejo naslednje:

- ◆ vnetje pljuč, ki lahko vključuje kratko sapo ali kašelj; le v redkih primerih lahko to povzroči smrt
- ◆ vnetje prebavil/debelega črevesja, ki lahko vključuje bolečine v trebuhu in mehko ali tekoče blato
- ◆ zvišana telesna temperatura

Imunsko pogojeni resni neželeni učinki, ki so jih opazili pri 1 % ali manj bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA<sup>®</sup>, vključujejo naslednje:

- ◆ vnetje kože, ki lahko vključuje močno luščenje kože, srbečico in rdečino na koži;
- ◆ vnetje jeter, ki lahko vključuje izgubo teka, občutek utrujenosti, rahlo povišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah ali sklepkih, slabost in bruhanje, bolečine v trebuhu, rumene beločnice in kožo ter temen urin;
- ◆ vnetje žleze hipofize (žleza v glavi), ki lahko povzroči glavobol, slabost, vedenjske spremembe, dvojni vid, motnje menstrualnega cikla ali izgubo menstruacije, šibkost, bruhanje in vrtoglavico ali omedlevico;
- ◆ nadledvični žlezi (nad ledvicama) ne proizvajata dovolj hormonov, kar povzroča utrujenost, izgubo telesne teže, mišično šibkost, omotičnost, bolečine v sklepkih, mišicah in trebuhu, slabost, bruhanje, mehko ali tekoče blato, povečano telesno temperaturo, željo po slanem in včasih potemnitev kože, kot bi bila izpostavljena soncu;
- ◆ povečana količina ščitničnega hormona, kar lahko privede do občutka tesnobe, jeze, težav s spanjem, občutka šibkosti, drgetanja, povečanega

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 11 od 18</p>	
--	-----------------------	--

- ♦ potenja, izgube telesne teže, izpadanja las, utrujenosti, mehkega ali tekočega blata;
- ♦ znižana količina ščitničnega hormona, kar lahko privede do občutka utrujenosti, povečanja telesne teže, mrazenja, upočasnjenega odvajanja blata ali trdega blata;
- ♦ vnetje ledvic, ki lahko privede do manjšega izločanja urina ali motnega oziroma krvavega urina, krvi v urinu, otekanja ali bolečin v spodnjem delu hrbta;
- ♦ vnetje mišic, ki lahko privede do občutka šibkosti ali bolečin v mišicah;
- ♦ vnetje trebušne slinavke (žleze v vašem trebuhu, ki uravnava raven sladkorja v krvi), ki lahko privede do močnih bolečin v zgornjem delu trebuha, ki se lahko preselijo na hrbet, slabosti in bruhanja, ki se poslabša ob uživanju hrane;
- ♦ vnetje oči, ki lahko privede do rdečih oči, zamegljenega vida, občutljivosti na svetlobo, bolečin v očesu, motnjav v vidnem polju ali glavobolov;
- ♦ preveč sladkorja v krvi (sladkorna bolezen), pojavi se lahko občutek žeje in morda potreba po rednih inzulinskih injekcijah;
- ♦ vnetje živcev, ki lahko povzroči bolečino, šibkost ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih, ki se lahko razširi v noge, roke in zgornji del telesa ter povzroči hudo mišično šibkost in morebitno začasno paralizo.

Dodatni resni neželeni učinki, ki so jih opazili pri <1,0 % bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom/zdravilom KEYTRUDA®, vključujejo naslednje:

- ♦ omotica ali omedlevica (nizek krvni tlak), vročinski oblivi, izpuščaj, povišana telesna temperatura, kratka sapa ali slabost v času prejemanja infuzije (i.v.) ali tik zatem, bolečina na mestu infundiranja.

### **Ali obstajajo tudi druga tveganja?**

Za placebo: vaša bolezen ne bo zdravljena, zato lahko ostane enaka ali se poslabša.

Poročali so tudi o drugih, manj pogostih neželenih učinkih, povezanih z uporabo zdravil v tej študiji. Študijski zdravnik ali osebe se lahko o teh pogovori z vami.

Morda obstajajo drugi neželeni učinki ali tveganja, ki trenutno še niso poznani.

### **Ali obstajajo tveganja v zvezi z nosečnostjo?**

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017	Stran 12 od 18	
Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017		
Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016		

Ni znano, ali preizkušano zdravilo vpliva na nerojenega ali dojenega otroka. Če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite, ne morete sodelovati v študiji. Študijski zdravnik bo opravil krvni ali urinski test nosečnosti pred začetkom študije *in med* njo, če ste ženska v rodni dobi. Če dojite, morate prekiniti dojenje pred prvim odmerkom preiskovanega zdravila in do 120 dni po zaužitju zadnjega odmerka preiskovanega zdravila ne smete dojeti.

**Moški in ženske:** če ste sposobni spočeti otroka, morate uporabljati dve zanesljivi kontracepcijski metodi med študijo in v obdobju *120 dni* po vašem zadnjem odmerku preiskovanega zdravila. Kontracepcijske metode, ki so dovoljene med študijo, so naslednje:

- diafragma,
- kondom,
- bakren maternični vložek (IUD),
- kontracepcijska gobica,
- spermicid.

ALI

Eno (1) od zgoraj navedenih pregradnih metod v kombinaciji s:

- hormonsko kontracepcijo (vključno s peroralno, podkožno, intrauterino ali intramuskulato kontracepcijo), ki je registrirana in se trži kot kontracepcija z estrogenom in/ali progestagenskim sredstvom.

Če zanosite v času študije, morate takoj obvestiti študijskega zdravnika. Preiskovano zdravilo vam bomo ukinili in izločeni boste iz študije.

**Samo moški:** obstajajo tveganja, če ste moški in je vaša partnerka noseča ali poskuša zanositi. Če ste moški in je vaša partnerka v rodni dobi, morata oba uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo v času študije in v obdobju *120 dni* po vašem zadnjem odmerku preiskovanega zdravila. Kontracepcijske metode, ki so dovoljene med študijo, so naslednje:

- diafragma,
- kondom,
- bakren maternični vložek (IUD),
- kontracepcijska gobica,
- spermicid.

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 13 od 18</p>	
--	-----------------------	--

Če vaša partnerka zanosi v času študije, morate takoj obvestiti študijskega zdravnika. Prav tako morate soglašati, da ne boste darovali sperme v času študije in v obdobju *120 dni* po vašem zadnjem odmerku preiskovanega zdravila.

### **Dodatne informacije, ki jih potrebujete**

Pravočasno vam bomo sporočili pomembne nove informacije, ki bi lahko vplivale na vašo odločitev glede nadaljnjega sodelovanja v študiji.

### **Če se poškodujem zaradi preiskovanega zdravila, kdo bo kril stroške zdravnika in bolnišnice?**

Če utrpim poškodbo kot neposredno posledico preiskovanega zdravila ali pravilno izvedenega posega, predvidenega v načrtu študije, bo sponzor poravnal razumne stroške zdravstvene oskrbe. Sponzor raziskave ne bo omogočil nobene druge oblike nadomestila. Ne bomo vas prosili, da se odrečete svojim zakonitim pravicam škodne odgovornosti za malomarnost ustanove, raziskovalca ali sponzorja.

### **Kakšne so koristi sodelovanja v študiji?**

Če zdravilo učinkuje, imate lahko koristi. Če zdravilo ne učinkuje ali če jemljete placebo, ne boste imeli koristi. Informacije, pridobljene v okviru študije, bodo morda pomagale drugim ljudem v prihodnosti.

### **Ali prejmem fiksno plačilo na obisk za pokrivanje sprotih stroškov?**

Za sodelovanje v študiji ne boste prejeli plačila. Potne stroške za obiske študijskega centra vam bomo povrnili.

### **Ali tudi zame nastanejo stroški, če sodelujem v tej študiji?**

Nekatera testiranja ali zdravljenja, ki so uporabljena v tej študiji, so lahko del standardne oskrbe, ki je potrebna za vzdrževanje vašega zdravja, četudi niste sodelovali v tej študiji. Vi in vaša zavarovalnica ste lahko odgovorni za strošek te standardne oskrbe. Vsa študijska zdravila in testiranja, povezana s študijo pa bodo za vas brezplačna.

**Kakšne so moje možnosti, če ne sodelujem v študiji?** Če se odločite, da ne boste sodelovali, ali če se umaknete iz te študije, vam lahko študijski zdravnik priporoči druge oblike zdravljenja.

Če imate vprašanja glede drugih oblik zdravljenja in njihovih potencialnih koristi in tveganj, prosite študijskega zdravnika za dodatne informacije. V tej študiji vam ni treba sodelovati, da bi bili zdravljeni zaradi *pljučnega raka*.

### **Kaj se zgodi, če se odločim umakniti iz študije?**

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 14 od 18</p>	
--	-----------------------	--

Vaša odločitev za sodelovanje v tej študiji je prostovoljna. Kadar koli se lahko umaknete iz študije, tako da to sporočite študijskemu zdravniku, brez posledic ali izgube koristi, do katerih ste sicer upravičeni. Če se odločite prenehati jemati preiskovano zdravilo, obvestite študijskega zdravnika/osebje, da boste lahko prenehali zdravljenje na varen način. Če na določeni točki premišljujete, da bi se umaknili iz študije, se lahko odločite, ali ste še naprej pripravljeni sodelovati samo s s posredovanjem informacij o vašem zdravstvenem stanju ali ne. To bi bilo v pomoč pri uresničevanju namena študije. Za lažjo odločitev vam lahko študijski zdravnik/osebje razloži, kateri študijski postopki in informacije bodo še v veljavi, če prenehate jemati preiskovano zdravilo, a kljub temu želite ostati vključeni v študijo.

Tudi potem, ko prenehate jemati preiskovano zdravilo in začnete z drugim zdravljenjem, vas bo študijski zdravnik in/ali osebje redno kontaktiralo, da preveri vaše počutje. Zbrani podatki in vzorci se lahko še vedno uporabijo.

Če obvestite svojega zdravnika, da želite zapustiti študijo in izrecno ne pojasnite svoje izbire, bomo razumeli, da ste se umaknili samo od zdravljenja. (Če se umaknete, se lahko umaknete samo od zdravljenja ali celotne študije. Sami se lahko odločite, kako se bodo uporabljali vaši shranjeni podatki in vzorci.) To ne bo na noben način vplivalo na vaš prihodnji odnos z zdravnikom in na zdravstveno obravnavo, ki jo prejmete s strani vašega študijskega zdravnika.

Vaš študijski zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih oblikah zdravljenja po zaključku študije.

Če se študija predčasno zaključi, vam bo študijski zdravnik pojasnil razloge za to in poskrbel za vašo nadaljnjo obravnavo.

### **Kako boste varovali mojo zasebnost?**

Če se odločite za sodelovanje v tej študiji, bosta študijski zdravnik in raziskovalna ekipa uporabila vaše zdravstvene podatke za namen izvedbe te študije, skladno z veljavnimi predpisi, ki urejajo zaščito osebnih podatkov in kot je opisano v tem soglasju. Ti zdravstveni podatki lahko vključujejo vaše ime, naslov, telefonsko številko, anamnezo, fotografije, datum rojstva, raso, etnično pripadnosti in podatke zbrane tekom študijskih obiskov. Ti zdravstveni podatki se lahko pridobijo tudi od vašega osebnega zdravnika ali drugih zdravstvenih delavcev.

S podpisom tega dokumenta soglašate, da raziskovalna ekipa lahko deli vaše zdravstvene podatke z:

- državnimi agencijami po vsem svetu,
- etičnimi komisijami, ki nadzorujejo raziskavo,

<p>Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017</p> <p>Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017</p> <p>Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016</p>	<p>Stran 15 od 18</p>	
--	-----------------------	--

- sponzorjem študije in tistimi, ki delajo za sponzorja ali z njim, kar lahko vključuje podružnice sponzorja, ki se nahajajo v vaši državi ali drugih državah. Podružnica sponzorja vključuje vsa podjetja, ki so v neposredni ali posredni lasti družbe Merck & Co., Inc.

Državne agencije, etične komisije in ljudje, ki delajo za sponzorja ali z njim in skrbijo, da se upoštevajo študijska pravila,, bodo lahko dostopali do vseh vaših zdravstvenih podatkov v študijskem centru.

Dodatno bodo sponzor in tudi drugi sponzorji omogočili dostop do kliničnih podatkov, tumorskih in krvnih vzorcev, ki so bili nadaljnje deidentificirani, da lahko zunanji raziskovalci uporabijo te podatke in vzorce. Podatki in vzorci, ki vas lahko neposredno identificirajo, ne bodo vključeni.

Kadar bo to mogoče, vaši zdravstveni podatki, ki bodo poslani sponzorju in tistim, ki delajo za sponzorja ali z njim, ne bodo poimensko identificirani. Namesto tega bodo morda uporabljene vaše začetnice, datum rojstva in datumi študijskih obiskov. Obstaja majhna možnost, da so podatki, ki vas identificirajo, nenamerno poslani sponzorju. V tem primeru si bodo sponzor in študijsko osebje skupaj prizadevali, da se podatki, ki vas identificirajo, odstranijo iz zapisov sponzorja. V nobenem objavljenem poročilu o tej študiji ali znanstveni publikaciji ali predstavitvi ne boste poimensko identificirani. Če menite, da ste bili oškodovani zaradi sodelovanja v študiji, lahko študijska ekipa deli vaše zdravstvene podatke z zavarovateljem sponzorja za obravnavo vaše zahtevke.

Sponzor in tisti, ki delajo za sponzorja ali z njim, kar lahko vključuje tudi podružnice sponzorja, lahko uporabijo vaše zdravstvene podatke, da:

- preverijo, ali preizkušano zdravilo učinkuje in ali je varno;
- primerjajo preizkušano zdravilo z drugimi zdravili;
- za razvoj novih preiskav;
- jih uporabijo za druge dejavnosti (kot je razvoj in regulativa), povezane s preizkušanim zdravilom.

Za te namene lahko sponzor deli te zdravstvene podatke z drugimi subjekti vključenimi v podobne dejavnosti, dokler se le-ti subjekti strinjajo z uporabo podatkov zgolj v namene, opredeljene v tem dokumentu. Sponzor in tisti, ki delajo za sponzorja ali z njim, kar lahko tudi vključuje podružnice sponzorja, lahko prenesejo vaše zdravstvene podatke iz vaše države v druge države, kjer zakonodaja glede zasebnosti ni tako stroga. Ko raziskovalna ekipa deli te vaše zdravstvene podatke z drugimi, le-ti morda ne bodo več zaščiteni z zakoni, ki urejajo zasebnost.

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017	Stran 16 od 18	
Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017		
Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016		



Prav tako obstaja tveganje, če ljudje, razen sponzorja in oseb, ki delajo s sponzorjem ali zanj, pridobijo vaše zdravstvene podatke in genetske informacije in jih zlorabijo za namene, ki so drugačni od tistih, opredeljenih v tem soglasju. Sponzor uporablja stroge postopke varovanja zasebnosti in zaupnosti za preprečevanje le-tega, zato so možnosti, da se vam to zgodi, zelo majhne.

Vaše dovoljenje za uporabo in deljenje zdravstvenih podatkov se nikoli ne bo izteklo. Kadar koli lahko umaknete dovoljenje za uporabo in deljenje svojih zdravstvenih podatkov s pisnim obvestilom študijskega zdravnika. V tem primeru ne boste mogli več sodelovati v študiji. Novih zdravstvenih podatkov, ki vas identificirajo, po tem datumu ne bomo več zbirali. Zdravstveni podatki o vas, ki so že bili zbrani, pa bodo lahko še vedno uporabljeni in posredovani drugim, kot je opisano v tem dokumentu.

Za zagotavljanje znanstvene integritete študije ne boste imeli vpogleda v svojo študijsko dokumentacijo, dokler študija ne bo končana. Ko se študija zaključi, lahko pišete študijskemu zdravniku, da želite videti svoje zdravstvene podatke, ki so bili zbrani med študijo, in jih popravite, če bi opazili napake.

#### **Ali bodo informacije o tem preizkušanju vključene v podatkovno banko?**

Opis te klinične študije bo na voljo na spletni strani <http://www.ClinicalTrials.gov>, kot zahteva zakonodaja ZDA. Ta spletna stran ne bo vsebovala informacij, ki bi vas lahko identificirale. Spletna stran bo vsebovala največ povzetek rezultatov raziskave. To spletno stran lahko obiščete kadar koli.

#### **Koga pokličem, če imam vprašanja glede:**

- študije: [\[vstavite ime\]](#), dosegljiv/-a na [\[vstavite telefonsko številko\]](#),
- poškodbe, povezane s študijo: [\[vstavite ime\]](#), dosegljiv/-a na [\[vstavite telefonsko številko\]](#),
- mojih pravic kot udeleženca v študiji: [\[vstavite ime\]](#), dosegljiv/-a na [\[vstavite telefonsko številko\]](#).

#### **S spodnjim podpisom soglašam, da:**

- Sem prebral/-a ta privolitveni obrazec.
- Sem imel/-a možnost zastaviti vprašanja, na katera sem prejel/-a odgovore.
- Razumem, da je moje sodelovanje v tej študiji prostovoljno.

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017 Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017 Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016	Stran 17 od 18	
---	----------------	--

- Dovoljujem uporabo in deljenje mojih zdravstvenih podatkov in tumorskih ter krvnih vzorcev, kot je opisano v tem dokumentu.
- Lahko se odločim, da v študiji ne sodelujem ali da kadar koli prekinem svoje sodelovanje v študiji, tako da o tem obvestim študijskega zdravnika. Za to ne bom kaznovan/-a ali izgubil/-a ugodnosti, do katerih sem sicer upravičena.
- Morda bom moral/-a zapustiti študijo brez mojega soglasja, v kolikor bom potreboval/-a drugo zdravljenje, ne bom sledil/-a študijskemu načrtu, utrpel/-a poškodbe, ki je povezana s študijo, ali iz katerega koli drugega razloga.
- Če zapustim študijo iz katerega koli razloga, me lahko študijski zdravnik prosi, naj opravi nekaj testov ob zaključku študije.

**Prejel/-a bom podpisan in datiran izvod tega obrazca za soglasje.**

Tiskano ime in priimek prostovoljca	Podpis	Datum (DD/MM/LLLL)
-------------------------------------	--------	--------------------

Pravno pooblaščen predstavnik <i>(če je potrebno za prostovoljca)</i>	Podpis	Datum (DD/MM/LLLL)
--	--------	--------------------

Zastopnik predstavnik

Tiskano ime in priimek osebe, ki izvaja postopek pridobivanja soglasja	Podpis	Datum (DD/MM/LLLL)
--	--------	--------------------

Slovenski glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica 3.0, 25. januar 2017  Angleški glavni Obrazec za prostovoljno sodelovanje za Slovenijo, različica, 3.0 17. januar 2017  Na podlagi osnovnega privolitvenega obrazca, različica 4.0, 2. december 2016	Stran 18 od 18	
---	----------------	--