|  |
| --- |
| InformacijA za bolnika z Obrazcem privolitve po poučitvi za ZDRAVLJENE S PROTITUMORSKIM CEPIVOM v KLINIČNI raziskavi z oznako IMMUNOBREAST  |
| **IME RAZISKAVE:** | UPORABA AVTOLOGNIH IMUNOHIBRIDOMOV PRI ZDRAVLJENJU BOLNIC S TROJNO NEGATIVNIM RAKOM DOJK STADIJEV II in III (IMMUNOBREAST) |
| **SPONZOR:** | INTERREG IMMUNO-CLUSTER, vodilni partner Celica biomedicinski center, d.o.o., Tehnološki park 24, 1000 Ljubljana, Slovenija |
| **ime ustanove /RAZISKOVALNEGA CENTRA:** | Onkološki inštitut Ljubljana |
| **NASLOV USTANOVE:** | Zaloška 2, 1000 Ljubljana |
| **IME ODBORA ZA ETIKO (OE):** | Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko |
| **DATUM ODOBRITVE OE:** | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Uvod**

Vabimo vas k sodelovanju v klinični raziskavi s protitumorskim cepivom. Kot možna udeleženka te raziskave ste bili izbrani, ker imate nerazsejan trojno negativni rak dojk.

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.

**Kakšen je namen raziskave?**

Namen te raziskave je ugotoviti učinke – dobre in slabe – protitumorskega cepiva, da bi odkrili, ali morda pripomore k boljšemu obvladovanju trojno negativnega raka dojk.

Do sedaj ste že prejeli standardno zdravljenje nerazsejanega trojno negativnega raka dojk in ste že sodelovali v prvem delu klinične raziskave. Po predoperativni kemoterapiji je bil najden ostanek tumorja v dojki. Iz tumorja smo shranili celice za morebitno pripravo protitumorskega cepiva.

Sedaj vas vabimo k sodelovanju v drugem delu raziskave s protitumorskim cepivom.

**Kdo sponzorira in izvaja to raziskavo?**

Raziskava poteka v sklopu bilateralnega sodelovanja države Slovenije in pokrajine Furlanije Julijske krajine v Italiji.

**Kdo je pregledal to raziskavo?**

To raziskavo so odobrili: Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav Onkološkega inštituta Ljubljana, Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana, Strokovni svet Onkološkega inštituta in Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

**Koliko ljudi bo sodelovalo v raziskavi?**

V raziskavi bo sodelovalo do 30 bolnikov.

**Kakšne so moje obveznosti, če sodelujem v drugem delu te raziskave?**

Če se odločite za sodelovanje v drugem delu raziskave, morate storiti naslednje:

* oddati vzorce krvi po opisanem protokolu za testiranja (opisano v nadaljevanju)
* oddati kri za izolacijo levkocitnega koncentrata (levkafereza) za pripravo protitumorskega cepiva
* prejeti študijsko zdravljenje po protokolu, ki vključuje peroralno terapijo s ciklofosfamidom, ki ji bo sledila aplikacija protitumorskega cepiva 3 do 4-krat v tritedenskih intervalih

Kaj se bo zgodilo, če odklonim sodelovanje v tej raziskavi?

Odklonitev sodelovanja ne bo imela nikakršnih posledic pri vaši obravnavi.

Ali lahko preneham sodelovati v raziskavi?

Da. Za prekinitev sodelovanja se lahko odločite kadarkoli. Če razmišljate o tem, da bi prenehali sodelovati, ali če se odločite, da boste prenehali, to povejte svojemu lečečemu onkologu.

**Kako bo potekal drugi del raziskave?**

Preden boste lahko nadaljevali z drugim delom raziskave, vas bomo testirali, ali je vaš imunski sistem dovolj funkcionalen. V ta namen bomo opravili kožni test na cepivo TdPur. Če po 48 urah od aplikacije cepiva kožna reakcija ne bo ustrezna, žal ne boste mogli sodelovati v drugem delu raziskave. Drugi del raziskave bo zajel ponovne odvzeme krvi za določitev imunskih označevalcev in za izvedbo izbranih funkcijskih imunskih testov, odvzem krvi za pripravo protitumorskega cepiva aHyC (levkafereza) ter študijsko zdravljenje.

**ODVZEMI KRVI**

Ponovno vas bomo prosili za odvzeme krvi in sicer 1-7 dni pred začetkom in 1-21 dni po koncu študijskega zdravljenja ter ob vsaki aplikaciji zdravila v preskušanju (protitumorsko cepivo aHyC) odvzeli vzorce krvi za določitev imunskih označevalcev in za izvedbo izbranih funkcijskih imunskih testov.

Predvideno število odvzetih vzorcev polne krvi:

• za analizo površinskih molekulskih označevalcev imunskih celic s pretočno citometrijo:1 epruveta , maks. 3 ml krvi/epruveto;

• za izvedbo izbranih funkcijskih testov: 8 epruvet , maks. 4,5 ml krvi/epruveto, skupaj okrog 30 ml krvi

**ŠTUDIJSKO ZDRAVLJENJE**

Če bo pri vas klinično in /ali radiološko ugotovljen ostanek tumorja, je takoj po operaciji (v časovnem okviru največ 30 minut) patolog oddvojil del tumorja za pripravo protitumorskega cepiva aHyC. Po strokovnih priporočilih boste nadaljevali standardno zdravljenje z obsevanjem in dopolnilno terapijo s kapecitabinom, nato pa vam bomo ponudili možnost sodelovanja v drugem delu raziskave, ki vključuje eksperimentalno zdravljenje s protitumorskim cepivom, ki je pripravljeno le za vas osebno. V primeru, da bo ostanek tumorja zelo majhen, morda ne bo možna priprava cepiva. V tem primeru vam ne bomo ponudili možnosti sodelovanja v drugem delu raziskave.

V drugem delu raziskave vas bomo najprej napotili na Zavod za transfuzijsko medicino za odvzem krvi za pridobitev levkocitnega koncentrata (levkafereza), za izolacijo in pripravo avtolognih dendritičnih celic, nato pa boste prejeli nizke odmerke ciklofosfamida, v obliki tablet 2x 50 mg (to je 2x 1 tableta) na dan, in sicer v 2 ciklih (1 teden jemanja zdravila, 1 teden brez). Temu bo po 1 tednu sledila aplikacija protitumorskega cepiva, in sicer vsake 3 tedne, tri- do štirikrat zapored (slika).



Po zaključenem študijskem zdravljenju vas bomo spremljali v skladu z nacionalnimi in mednarodnimi smernicami, in sicer: 2 leti na 3 mesece, od 3. do 5. leta na vsakih 6 mesecev, kasneje pa enkrat letno.

Kakšni so morebitni neželeni učinki ali tveganja sodelovanja v drugem delu raziskave?

Možna tveganja in nelagodje, povezani z odvzemom krvi

Med to raziskavo bodo iz vene odvzete majhne količine krvi, ki bodo uporabljene za teste. Odvzem krvi je lahko na mestu, kjer je vstavljena igla, boleč. 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 POVEZANA Z LEVKAFEREZO**

Levkafereza je neboleč postopek, ki traja nekaj ur. Pri tem se iz telesa vzame kri, se iz nje pridobijo levkociti potrebni pri postopku priprave cepiva in se kri vrne v telo. Tveganja levkafereze so majhna in so povezana:

* z zmanjšanjem števila belih krvnih celic;
* interakcijo z antikoagulacijskimi raztopinami, ki lahko povzroči hipokalcemijo (znižanje nivojev kalcija);
	+ simptomi hipokalcemije vključujejo otrplost in mravljinčenje, zlasti v rokah, nogah in okoli ust. Hipokalcemija lahko povzroči tudi boleče mišične krče, ki jih lahko omilimo s hrano in dodatki, bogatimi s kalcijem.
* Z mestom venepunkcije za odvzem in vrnitev krvi, kar je opisano v zgornjem odstavku med možnimi tveganjem in nelagodjem, povezanim z odvzemom krvi.

Za zmanjšanje tveganja teh neželenih učinkov svetujemo, da nekaj dni pred izvedbo tega postopka:

* Jejte hrano, ki vsebuje kalcij, kot so mleko z nizko vsebnostjo maščob, sir, jogurt, tofu, špinača, ohrovt, druga temno zelena zelenjava, mandlji in sončnice.
* Jejte hrano z malo nasičenih maščob v 48 urah pred zdravljenjem z levkaferezo.
* Na dan darovanja pijte veliko tekočin brez kofeina, kot je voda.
* Privoščite si veliko počitka.
* Pojejte obrok vsaj 2 uri pred levkaferezo.

Možna tveganja povezanA S ŠTUDIJSKIM ZDRAVLJENJEM

* NEŽELENI UČINKI POVEZANI Z JEMANJEM CIKLIFOSFAMIDA

Navedeni so neželeni učinki, ki so bili večinoma opisani pri višjih odmerkih, ki so jih bolniki prejeli v obliki aplikacije v veno. Tudi vi ste to zdravilo ste zelo verjetno že prejeli v obliki višjih odmerkov v veno med predoperativnem zdravljenju. V raziskavi so odmerki zdravil so nizki, tveganje neželenih učinkov je majhno.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ZELO POGOSTI (10% ali več) | POGOSTI (1% do 10%) | OBČASNI (0,1 - 1%) | REDKI (0,01% do 0,1%) | ZELO REDKI (<0,01%) |
| **Splošni** |
|  |  |  | preobčutljivostna reakcija | anafilaktični šok |
| **Srce in ožilje** |
|  |  | Bolezni srčne mišice kot so kardiomiopatija, miokarditis, srčno popuščanje, pospešen utrip srca, spremembe EKG-a, znižanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) | spremembe srčnega ritma, bolečine v prsih  | fibrilacija srca, angina pektoris, miokardni infarkt, vnetje osrčnika, zvišan krvni tlak, znižan krvni tlak  |
| **Mišično-skeletni** |
|  |  |  |  | razkroj mišice (rabdomioliza), krči |
| **Prebavila** |
| vnetje sluznic |  |  |  | krvave driske zaradi vnetja tankega in debelega črevesa, akutno vnetje trebušne slinavke, nabiranje tekočine v trebušnem prostoru, vnetje ustne sluznice, driska, bruhanje, zaprtje, slabost |
| **Živčni sistem** |
|  |  |  | Krči (konvulzija), omotica | Sprememba okusa oslabljen okus, mravljinčenje, zmanjšana občutljivost kože |
| **Endokrini** |
|  |  |  | Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnih hormonov (SIADH) |  |
| **Hematološka** |
|  Zmanjšanje števila krvnih celic kot posledica zmanjšane tvorbe krvnih celic v kostnem mozgu (mielosupresija),  | Febrilna nevtropenija | Krvavitve |  | generalizirano sprožitev strjevanja znotraj žil (DIK-diseminirana intravaskularna koagulacija), hemolitični uremični sindrom (HUS), pljučna embolija, venska tromboza |
| **Dihala** |
|  |  | Pljučnica |  | Sindrom akutne dihalne stiske  (ARDS), kronična pljučna intersticijska fibroza, pljučni edem, zoženje dihalnih poti (bronhospazem), zasoplost (dispnea), hipoksija, kašelj |
| **Genitourinarni** |
| Pekoč občutek ali bolečina pri odvajanju seča, (cistitis), Sledovi krvi v seču(mikrohematurija)  | Zmanjšano nastajanje spermijev | Motnja ovulacije (redko nepovratna) | Izostanek menstruacije, neplodnost, znižana raven ženskih spolnih hormonov | Kri v seču, oteklina stene mehurja, brazgotinjenje in skrčenje sečnega mehurja |
| **Dermatološki** |
| Izguba las (alopecija) |  |  | izpuščaj, dermatitis, razbarvanje nohtov, obarvanje kože | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritem, srbenje  |

* NEŽELENI UČINKI POVEZANI S PROTITUMORSKIM CEPIVOM aHyC

Povzeti so neželeni učinki, ki so jih zasledili pri uporabi analognega avtolognega protitumorskega cepiva pri zdravljenju na kastracijo odpornega raka prostate in jih morda lahko pričakujemo ob uporabi protitumorskega cepiva aHyC v tej raziskavi.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ZELO POGOSTI (10% ali več) | POGOSTI (1% do 10%) | OBČASNI (0,1% do 1%) |
| **Splošni** |
| utrujenost,bolečine v medenici | gripi podobni simptomi, vročina, bolečina v spodnjih in zgornjih okončinah | / |
| **Mišično-skeletni** |
| / | bolečine v mišicah  | / |
| **Dermatološki** |
| / | izpuščaji | / |

Ali sodelovanje v raziskavi prinaša koristi?

Nobenega jamstva ni, da vam bo sodelovanje v tej raziskavi kakor koli koristilo, lahko izboljša vaše zdravje ali pa tudi ne. Informacije iz te raziskave lahko pomagajo zdravnikom izvedeti več o protitumorskem cepivu pri zdravljenju trojno negativnega raka dojk. Te informacije lahko v prihodnosti koristijo drugim bolnikom z rakom dojk 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 zaprošeni za podpis posodobljenega obrazca privolitve po poučitvi.

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

Ne glede na to, ali boste sodelovali v raziskavi ali ne, boste prejeli standardno priporočeno zdravljenje. Če ne boste sodelovali v tej raziskavi, vam bo mogoče ponujena možnost sodelovanja v kakšni drugi klinični raziskavi.

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 novih protitumorskih učinkovin. 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?

Vsi postopki, ki so potrebni le za to raziskavo in niso del vaše redne zdravstvene oskrbe, bodo zagotovljeni brezplačno.

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, to ne bo vplivalo na vašo zdravstveno oskrbo.

Ali bodo moje zdravstvene in osebne informacije hranjene zaupno?

Informacije o bolniku

V V okviru te raziskovalne študije bodo vaš lečeči onkolog, medicinske sestre in drugo raziskovalno osebje, zbirali in beležili zdravstvene ter osebne informacije o vas, kot so informacije o vašem splošnem zdravstvenem stanju, ter o rezultatih testov, ki ste jih opravili med raziskavo. Informacije o vas, ki bodo zbrane, bodo hranili na raziskovalnem centru. Informacije, zbrane za to raziskavo, bodo hranjene tako dolgo, kot zahteva zakon.

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

Za zagotavljanje zaupnosti zdravstvenih in osebnih informacij o vas, vam bo dodeljena identifikacijska številka bolnika. Obrazci, dokumenti in vzorci, povezani s to raziskavo, bodo označeni s to identifikacijsko številko in ne 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 v raziskovalne namene in/ali za napredek zdravstvene oskrbe in znanosti, si zdravstvene in osebne informacije o vas lahko ogledajo in/ali jih kopirajo naslednje osebe in skupine oseb (vključno z osebami v drugih državah):

* nadzorniki raziskave,
* Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, odgovorna za zaščito pravic in varnost bolnikov, ki sodelujejo v raziskovalnih študijah,
* regulatorni zdravstveni organi (vladne agencije, ki se ukvarjajo z zagotavljanjem varnosti raziskav za ljudi), kot je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
* usposobljeni raziskovalci.

O vašem sodelovanju v tej raziskavi bo obveščen tudi vaš družinski zdravnik.

**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.

Opis te klinične raziskave bo na voljo tudi na spletnih mestih <http://clinicaltrialsregister.eu> in <http://www.ClinicalTrials.gov>. Ta spletna mesta ne bodo vključevala informacij, prek katerih bi vas lahko prepoznali. Na spletnem mestu bo kvečjemu povzetek rezultatov.

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, dovoljujete 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 dojk in/ali 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 dovoljujete 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.

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 privolitev za sodelovanje v raziskavi, se o tem lahko pogovorite s svojim lečečim onkologom. Z njim stopite v stik prek telefonske številke \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

Za vprašanja o vaših pravicah med sodelovanjem v tej raziskavi pokličite Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko na telefonsko številko \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.

OBRAZEC PRIVOLITVE PO POUČITVI (drugi del raziskave)

Razumem, da mi bo po podpisu in datiranju tega obrazca privolitve po poučitvi izročena njegova kopija. 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 raziskavi, 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 to privolitev po poučitvi. |
|  |
| Ime osebe, ki je vodila razgovor o privolitvi po poučitvi (s tiskanimi črkami) |  |  |
|  |
| Podpis osebe, ki je vodila razgovor o privolitvi po poučitvi |  | Datum |
|  |
| Ime pričea (s tiskanimi črkami) |  |  |
|  |
| Podpis pričea |  | Datum |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_aČe 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). |