

Roche Slovensko, s.r.o.

a

Univerzitná nemocnica Martin

**ZMLUVA O KLINICKOM SKÚŠANÍ
HUMÁNNEHO PRODUKTU
V KLINICKOM SKÚŠANÍ č. MO39107**

BRATISLAVA

24. APRÍLA 2018

POČET STRÁN: 27

POČET PRÍLOH: 2

Táto zmluva o klinickom skúšaní (ďalej len "zmluva") sa uzatvára medzi nasledovnými zmluvnými stranami:

1. Obchodné meno: **Roche Slovensko, s.r.o.**
Sídlo: Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava
Registrácia: Obchodný register vedený Okresným súdom Bratislava I, oddiel Sro, vložka č. 31845/B
Konajúce osoby:
Nataša Kličko, M.D., MBA, konateľka
MUDr. Gabriela Gogová, prokuristka
IČO: 35 887 117
DIČ: 2021832087
IČ DPH: SK2021832087
Banka: Deutsche Bank AG
IBAN: 
(ďalej ako "Zadávateľ")
2. Obchodné meno: **Univerzitná nemocnica Martin**
Sídlo: Kollárova 2, 036 59 Martin
Registrácia: zriadená Rozhodnutím MZ SR číslo 3724/1991-A/V-7 zo dňa. 20.12.1991
Konajúca osoba: Rada riaditeľov v zložení:
MUDr. Dušan Krkoška, PhD., MBA – generálny riaditeľ
doc. MUDr. Dalibor Murgaš, PhD. – medicínsky riaditeľ
Ing. Stanislav Škorňa – ekonomický riaditeľ
V mene organizácie sú oprávnení konať najmenej dvaja členovia štatutárneho orgánu.
Banka: Štátna pokladnica
IBAN: 
IČO: 00365327
DIČ: 2020598019
(ďalej ako "Zdravotnícke zariadenie")

OBSAH

1. ÚVODNÉ USTANOVENIA	4
2. DEFINÍCIE POJMOV	4
3. PREDMET ZMLUVY	7
4. PODMIENKY VYKONÁVANIA KLINICKÉHO SKÚŠANIA	8
5. ODMENA A PLATOBNÉ PODMIENKY	9
6. PRÁVA A POVINNOSTI ZADÁVATEĽA	10
7. PRÁVA A POVINNOSTI ZDRAVOTNÍCKEHO ZARIADENIA	11
8. DUŠEVNÉ VLASTNÍCTVO A PUBLIKOVANIE	15
9. ZODPOVEDNOSŤ ZA VADY	17
10. NÁHRADA ŠKODY	17
11. VYHLÁSENIA A ZÁRUKY	18
12. TRVANIE A UKONČENIE ZMLUVY	19
13. DÔVERNOSŤ	20
14. DORUČOVANIE PÍSOMNOSTÍ	21
15. VYŠŠIA MOC	22
16. OSTATNÉ DOJEDNANIA	22
17. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA	22
18. PRÍLOHY	25

1. ÚVODNÉ USTANOVENIA

- 1.1 Zadávatel' je členom skupiny Roche vlastniacej skúšané produkty, ktorými sú humánne produkty Tecentriq, Gazyvaro, Mabthera obsahujúce aktívne substancie atezolizumab, obinutuzumab a rituximab (ďalej len "**Skúšaný produkt**").
- 1.2 Skúšaný produkt je možné v Slovenskej republike klinicky skúšať v súlade s povolením Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej len "**ŠÚKL**") č. 2768/2017/1000 zo dňa 5.10.2017. S realizáciou Klinického skúšania Skúšaného produktu vyslovila súhlas aj Multicentrická etická komisia Univerzitetnej nemocnice Martin dňa 16.11.2017.
- 1.3 Zdravotnícke zariadenie je poskytovateľom zdravotnej starostlivosti s potrebným materiálnym a prístrojovým vybavením a má záujem Skúšaný produkt klinicky skúšať.
- 1.4 Keďže Zadávateľ i Zdravotnícke zariadenie majú záujem na vykonávaní Klinického skúšania Skúšaného produktu, s ohľadom na vyššie uvedené skutočnosti sa zmluvné strany dohodli na uzavretí tejto zmluvy o Klinickom skúšaní Skúšaného produktu.

2. DEFINÍCIE POJMOV

- 2.1 Pokiaľ nie je v tejto zmluve výslovne uvedené inak, výrazy a pojmy v nej uvádzané s veľkým začiatočným písmenom budú mať nasledovný význam:

CTSP je systém s periodickým zasielaním reportov týkajúcich sa bezpečnosti skúšaného produktu/lieku (clinical trial safety portal).

Deň podpisu znamená deň, kedy bola táto zmluva uzavretá pripojením podpisu posledného z oprávnených zástupcov všetkých Zmluvných strán.

Dôverné informácie znamenajú všetky informácie a skutočnosti, o ktorých sa Zmluvné strany dozvedeli v súvislosti s touto zmluvou, s jej plnením a/alebo ktoré tvoria obsah tejto zmluvy, ako aj všetky informácie, ktoré sú príslušnou Zmluvnou stranou označené ako dôverné alebo sú takého charakteru, že môžu v prípade ich zverejnenia prívodiť príslušnej Zmluvnej strane ujmu, bez ohľadu na to, či majú povahu osobných, obchodných či iných informácií.

Dôverné informácie Zadávateľa znamenajú všetky informácie, vrátane Protokolu, prípadových štúdií, klinických údajov a iných údajov, správ, špecifikácií, počítačových programov a súvisiacej dokumentácie, know-how, obchodného tajomstva alebo obchodných alebo výskumných plánov Zadávateľa a/alebo Spriaznených osôb, ktoré sú (i) poskytnuté Zdravotníckemu zariadeniu v súvislosti s touto zmluvou, alebo (ii) vytvorené alebo vyvinuté Zdravotníckym zariadením alebo treťou osobou spojenou so Zdravotníckym zariadením (najmä zamestnancami a subdodávateľmi Zdravotníckeho zariadenia) alebo Skúšajúcim v súvislosti s touto zmluvou.

Dôverné informácie Zdravotníckeho zariadenia znamenajú všetky informácie, vrátane software a súvisiacej dokumentácie, zásobovania, stanovovania cien, informácií o fakturácii, know-how alebo obchodného tajomstva týkajúceho sa vykonávania Klinického skúšania alebo obchodných alebo výskumných plánov

Zdravotníckeho zariadenia, ktoré sú poskytnuté Zadávateľovi v súvislosti s touto zmluvou.

DPH znamená daň z pridanej hodnoty v Slovenskej republike alebo takú inú formu dane, okrem dane z príjmu, ktorá môže byť v Slovenskej republike priebežne uplatnená na tovary a služby. V súčasnosti je DPH v Slovenskej republike upravená zákonom č. 222/2004 Z. z. o dani z pridanej hodnoty v znení neskorších predpisov.

Eur alebo € znamená zákonnú menu Slovenskej republiky.

Klinické skúšanie znamená skúšanie humánnych produktov a humánnych liekov v zmysle Zákona o liekoch, ktorého predmet a presná špecifikácia sú uvedené v tejto zmluve.

eCRF znamená elektronickú formu záznamového formulára účastníka klinického skúšania (electronic case report form).

EDC systém znamená systém elektronického zberu dát klinického skúšania (electronic data capture) obsahujúci elektronickú databázu určenú na zaznamenávanie všetkých informácií, ktoré sú hlásené zadávateľovi o každom účastníkovi klinického skúšania, ako vyžaduje protokol.

Kompletne hodnotiteľný klinický záznam zahŕňa všetky zdrojové dokumenty a zároveň kompletne vyplnený eCRF a všetky kompletne vyplnené dokumenty požadované zadávateľom podľa protokolu, Správnej klinickej praxe a právnych predpisov.

Lehota na nápravu znamená lehotu, v rámci ktorej môže Zmluvná strana napraviť svoje neplnenie tejto zmluvy alebo jeho dôsledky. Pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak, Lehota na nápravu uplynie pätnásť (15) dní po tom, ako Povinná zmluvná strana dostane písomný oznam o neplnení.

Obchodný zákonník znamená zákon č. 513/1991 Zb. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov.

Oprávnená Zmluvná strana znamená tú Zmluvnú stranu, ktorá je oprávnená na náhradu škody od Povinnnej Zmluvnej strany v rozsahu a za podmienok stanovených v tejto zmluve.

Oznámenie znamená akékoľvek oznámenie, žiadosť, súhlas, schválenie alebo iný oficiálny písomný úkon uskutočnený na základe tejto zmluvy alebo v súvislosti s touto zmluvou.

Povinná Zmluvná strana znamená tú Zmluvnú stranu, ktorá porušila niektoré z ustanovení tejto zmluvy.

Pracovný deň znamená ľubovoľný deň v týždni okrem soboty, nedele, štátnych sviatkov a dní pracovného pokoja Slovenskej republiky.

Predpisy etickej samoregulácie znamená samoregulačné predpisy profesijných asociácií a združení na úseku reklamy a farmaceutického priemyslu. V čase uzavretia tejto zmluvy je to Etický kódex Asociácie inovatívneho farmaceutického priemyslu v jeho platnom znení.

Príloha znamená akúkoľvek prílohu tejto zmluvy, ktorá je ako ich príloha v nej označená.

Protokol znamená protokol Klinického skúšania špecifikovaný v Článku 3.1 tejto zmluvy, vrátane všetkých jeho zmien a doplnení, podľa ktorého sa Klinické skúšanie vykonáva, a ktorý obsahuje najmä cieľ a návrh Klinického skúšania, kritériá zaradovania účastníkov do Klinického skúšania, kritériá vyradovania účastníkov z Klinického skúšania, metódy monitorovania a vedenia Klinického skúšania, požiadavky na uchovávanie Skúšaného produktu a na manipuláciu s ním, metódy štatistického hodnotenia, spôsob zverejňovania získaných výsledkov a schválenú zmenu obsahu Protokolu.

Protokol je predmetom autorskoprávnej ochrany v zmysle zákona č. 185/2015 Z. z. Autorský zákon v znení neskorších predpisov, pričom Zadávateľ je oprávneným nositeľom majetkových práv k Protokolu ako autorskému dielu. Súčasne sa Protokol považuje za obchodné tajomstvo Zadávateľa, ktorý zabezpečuje jeho utajenie a nesúhlasí s jeho sprístupňovaním alebo zverejňovaním.

Skúšajúci znamená lekára alebo zdravotníckeho pracovníka s odbornou spôsobilosťou na poskytovanie zdravotnej starostlivosti podľa Zákona o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti uvedeného v Článku 4.2 tejto zmluvy a v Protokole, ktorý vykonáva Klinické skúšanie.

Skúšaný produkt znamená skúšaný humánny produkt alebo skúšaný humánny liek v zmysle jeho špecifikácie uvedenej v Článku 1.1 tejto zmluvy, ktorý je predmetom Klinického skúšania.

Spriaznená osoba znamená akúkoľvek osobu, ktorá je zamestnancom, alebo koná v mene Zadávateľa, alebo patrí do skupiny Roche.

ŠÚKL znamená Štátny ústav pre kontrolu liečiv.

Vada znamená akýkoľvek nedostatok fyzickej alebo právnej povahy, ktorý znižuje, obmedzuje alebo vylučuje možnosť použitia zmluvného plnenia alebo jeho využívania, vrátane neexistencie určitej vlastnosti, ktorá sa v danom prípade všeobecne predpokladá, alebo ktorej existenciu jedna Zmluvná strana druhej Zmluvnej strane výslovne potvrdila.

Vyššia moc znamená nepredvídateľnú udalosť, ktorá nastane nezávisle od vôle alebo konania Zmluvných strán, pričom je mimo ich primeranej kontroly a je neodvratiteľná.

Zákon o dani z príjmov znamená zákon č. 595/2003 Z. z. o dani z príjmov v znení neskorších predpisov.

Zákon o liekoch znamená zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Zákon o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti znamená zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Zákon o zdravotnej starostlivosti znamená zákon č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Zdrojové dokumenty znamená originálne dokumenty, údaje a záznamy (napríklad nemocničné záznamy, klinické alebo ambulantné schémy, laboratórne poznámky, zápisy, zápisníky účastníkov alebo hodnotiace záznamy, záznamy o vydaných liekoch z lekárne, zaznamenané údaje z automatizovaných prístrojov, kópie alebo overené odpisy označené ako presné kópie, mikrofiše, fotografické negatívy, mikrofilmy alebo magnetické nosiče, rtg. snímky, záznamy o účastníkovi klinického skúšania a záznamy držané v lekárni, v laboratóriách a v zdravotnícko-technických oddeleniach zapojených do klinického skúšania).

Zmluvné strany znamená zmluvné strany ako účastníkov tejto zmluvy.

2.2 Pokiaľ z tejto zmluvy nevyplýva inak, platí, že odkaz na:

2.2.1 “osobu” zahŕňa podľa kontextu fyzickú osobu alebo právnickú osobu;

2.2.2 “pohl'adávkou” zahŕňa ľubovoľné právo na prijatie peňažného plnenia od inej osoby;

2.2.3 “**právne predpisy**” zahŕňa všetky všeobecne záväzné právne predpisy Slovenskej republiky;

2.2.4 Článok je odkazom na článok tejto zmluvy;

2.2.5 osobu zahŕňa aj jej právnych nástupcov, povolených postupníkov a povolených nadobúdateľov.

2.3 Ak sú pojmy zadefinované v jednotnom čísle, budú mať pojmy v množnom čísle uvedené s počiatočným veľkým písmenom rovnaký význam ako pojmy v jednotnom čísle a naopak.

3. PREDMET ZMLUVY

3.1 Predmetom tejto zmluvy je Klinické skúšanie Skúšaného produktu s názvom SKÚŠANIE FÁZY II SKÚMAJÚCE BEZPEČNOSŤ A ÚČINNOSŤ ATEZOLIZUMABU PODÁVANÉHO V KOMBINÁCII S OBINUTUZUMABOM ALEBO RITUXIMABOM, TERAPIOU CIELENOU PROTI ANTIGÉNU CD20 U PACIENTOV S RECIDIVUJÚCIM ALEBO REFRAKTÉRNYM LYMFÓMOM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK, LYMFÓMOM Z MARGINÁLNEJ ZÓNY A WALDENSTRÖMOVOU MAKROGLOBULINÉMIOU podľa protokolu Zadávatel'a č. MO39107 na vybranej vzorke pacientov, a to v počte tri (3) a po dobu určenú v Protokole.

3.2 Činnosti vykonávané počas Klinického skúšania, ktoré predstavuje biomedicínsky výskum, zodpovedajú svojimi charakteristickými znakmi poskytovaniu zdravotnej starostlivosti.

4. PODMIENKY VYKONÁVANIA KLINICKÉHO SKÚŠANIA

- 4.1 Zdravotnícke zariadenie sa zaväzuje a je povinné vykonať Klinické skúšanie v súlade s nasledovnými dokumentmi:
- 4.1.1 súhlas udelený zo strany ŠÚKL-u;
 - 4.1.2 podmienky stanovené Multicentrickou etickou komisiou Univerzitetnej nemocnice Martin.
- 4.2 Zdravotnícke zariadenie vykoná Klinické skúšanie na pracovisku: Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM pod odborným vedením MUDr. Emílie Flochovej ako Skúšajúceho.
- 4.3 Počas vykonávania Klinického skúšania nebude nutná hospitalizácia účastníkov Klinického skúšania.
- 4.4 Laboratórne vyšetrenia v rámci Klinického skúšania budú vykonávané v Univerzitetnej nemocnici Martin a v centrálnom laboratóriu Covance.
- 4.5 Odberový a spotrebný materiál pre Klinické skúšanie bude dodávaný Zdravotníckemu zariadeniu laboratóriom Covance a tiež bude využívaný odberový materiál nemocnice, ktorého použitie bude preplatené Zadávateľom.
- 4.6 Zdravotnícke zariadenie a Skúšajúci zabezpečia, aby boli akýkoľvek zber, nakladanie, presun a držanie biologického materiálu v rámci Klinického skúšania vykonávané v súlade s Protokolom, informovanými súhlasmi účastníkov klinického skúšania a právnymi predpismi a takým spôsobom, aby bola po celý čas zabezpečená bezpečnosť, integrita, kvalita a identita biologického materiálu.
- 4.7 Pri vykonávaní Klinického skúšania sú Zmluvné strany povinné plne rešpektovať a dodržiavať najmä nasledovné predpisy:
- 4.7.1 Zákon o liekoch;
 - 4.7.2 Zákon o zdravotnej starostlivosti;
 - 4.7.3 zákon č. 122/2013 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len **“zákon o ochrane osobných údajov”**);
 - 4.7.4 Zásady Správnej klinickej praxe popísané v dokumente Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95);
 - 4.7.5 Helsinská deklarácia (Odporúčania pre lekárov zapojených do biomedicínskeho výskumu u ľudí prijatú na 18. valnom zhromaždení WMA v Helsinkách, Fínsko, Jún 1964; dodatok prijatý na 48. valnom zhromaždení WMA, Somerset West, Juhoafrická republika, Október 1996);
 - 4.7.6 ostatné právne predpisy platné na území Slovenskej republiky, ktoré sa vzťahujú na predmet tejto zmluvy.
- 4.8 Zadávateľ vyhlasuje, že je zmluvne poistený a preberá všetku zodpovednosť za prípadné škody na zdraví, vrátane smrti, ktoré by vznikli v príčinnej súvislosti s Klinickým skúšaním vykonávaným v zmysle tejto zmluvy. Potvrdenie o poistení

Zadávatel'a je súčasťou dokumentácie odovzdanej Zadávateľom Zdravotníckemu zariadeniu na účely plnenia tejto zmluvy. Zadávateľ sa zaväzuje poskytnúť zdravotníckemu zariadeniu náhradu škody vrátane nemajetkovej ujmy vo výške, v akej účastník Klinického skúšania úspešne uplatnil svoj nárok na náhradu škody voči Zdravotníckemu zariadeniu na súde, ak škoda účastníkovi Klinického skúšania vznikla v súvislosti s Klinickým skúšaním.

- 4.9 Podmienky pre zabezpečenie správneho uchovávanía Skúšaného produktu a/alebo liekov, ich bezpečnú manipuláciu a plynulý prístup Zdravotníckeho zariadenia a Skúšajúceho k nim v nemocničnej lekárni, verejnej lekárni alebo na pracovisku, ktoré má vytvorené podmienky na uchovávanie Skúšaného produktu, sú uvedené v dokumentácii (najmä Protokole) odovzdanej Multicentrickej etickej komisii Univerzitnej nemocnice Martin spolu so žiadosťou o udelenie súhlasu s Klinickým skúšaním Skúšaného produktu.

5. ODMENA A PLATOBNÉ PODMIENKY

- 5.1 Zmluvné strany sa dohodli, že Zadávateľ za riadne splnenie predmetu tejto zmluvy zaplatí Zdravotníckemu zariadeniu odmenu špecifikovanú v Prílohe č. 1 tejto zmluvy.
- 5.2 Pri platbe odmeny bude ako variabilný symbol použité číslo faktúry Zdravotníckeho zariadenia vystavenej na základe odsúhlasených podkladov doručených Zdravotníckemu zariadeniu.
- 5.3 Faktúra na odmenu Zdravotníckeho zariadenia je splatná do šesťdesiatich (60) pracovných dní odo dňa jej doručenia Zadávateľovi. Právo vystaviť faktúru vznikne Zdravotníckemu zariadeniu po tom, čo riadne odovzdalo Zadávateľovi kompletne hodnotiteľný klinický záznam príslušného pacienta a zároveň bolo na vystavenie faktúry vyzvané Zadávateľom. Zdravotnícke zariadenie je oprávnené každých 6 mesiacov fakturovať Zadávateľovi pomernú časť odmeny zodpovedajúcu činnostiam vykonaným Zdravotníckym zariadením počas príslušného polročného obdobia. Zadávateľ posielá podklady na platby Zdravotníckemu zariadeniu zvyčajne v mesiaci jún a december, pričom sa budú uhrádzať všetky zdokumentované výkony podľa kompletne hodnotiteľného klinického záznamu príslušného pacienta dodaného do 1. mája a 1. novembra príslušného kalendárneho roka. Uvedené podklady na platbu musia byť odsúhlasené Skúšajúcim. Za deň zdaniteľného plnenia sa považuje posledný deň vykonávania Klinického skúšania, ktorým sa pre účely tejto zmluvy rozumie deň odovzdania a prevzatia kompletne hodnotiteľného klinického záznamu príslušného pacienta.
- 5.4 Pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak, žiadna zo Zmluvných strán nemá nárok na náhradu nákladov, ktoré jej v súvislosti s Klinickým skúšaním Skúšaného produktu vzniknú.
- 5.5 Zdravotnícke zariadenie je povinné na požiadanie Zadávateľ'a predložiť mu všetky požadované doklady na preverenie správnosti a výšky nákladov, ak majú byť podľa tejto zmluvy Zdravotníckemu zariadeniu zo strany Zadávateľ'a preplatené.
- 5.6 Ak pri cene uvedenej v tejto zmluve nie je uvedené, že cena zahŕňa aj DPH, platí, že cena je uvedená bez DPH, ktorá bude pri fakturácii vyúčtovaná podľa platných právnych predpisov.

- 5.7 Faktúra musí spĺňať všetky zákonné náležitosti účtovného dokladu a dokladu pre DPH v čase uzavretia tejto zmluvy stanovené v zákone č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov a v zákone č. 222/2004 Z. z. o dani z pridanej hodnoty v znení neskorších predpisov. V prípade, že faktúra neobsahuje všetky požadované náležitosti alebo nie je správne vystavená, Zadávatel' je oprávnený faktúru vrátiť bez zbytočného odkladu Zdravotníckemu zariadeniu na opravu alebo prepracovanie do piatich (5) Pracovných dní odo dňa jej doručenia bez povinnosti uhradiť ju, súčasne s tým je však povinný Zdravotníckemu zariadeniu oznámiť zistené nedostatky vrátenej faktúry. Lehota splatnosti prepracovanej faktúry začne plynúť až dňom jej nového doručenia Zadávatel'ovi.
- 5.8 Fakturované sumy sa budú uhrádzať bezhotovostným prevodom na bankový účet Zdravotníckeho zariadenia uvedený vo faktúre. Zdravotnícke zariadenie vyhlasuje, že je, respektíve vždy bude majiteľom bankového účtu špecifikovaného vo faktúre, na ktorý bude Zadávatel' platiť odmenu a ostatné platby v zmysle tejto zmluvy. Fakturovaná suma sa bude považovať za zaplatenú dňom jej pripísania na bankový účet Zdravotníckeho zariadenia uvedený vo faktúre.
- 5.9 Zdravotnícke zariadenie nesie plnú zodpovednosť za dodržiavanie všetkých zákonných a daňových predpisov aplikovateľných na túto zmluvu a plnenia poskytované na jej základe.

6. PRÁVA A POVINNOSTI ZADÁVATEĽA

- 6.1 Ak bude potrebné plniť túto zmluvu mimo miesta sídla alebo pracoviska Zdravotníckeho zariadenia alebo v zahraničí, Zadávatel' môže písomne požiadať Zdravotnícke zariadenie o vykonanie takejto činnosti v mieste určenom Zadávatel'om. Zdravotnícke zariadenie má v takomto prípade nárok na úhradu nákladov v zmysle zákona č. 283/2002 Z. z. o cestovných náhradách v znení neskorších predpisov.
- 6.2 Zadávatel' je povinný dodať Zdravotníckemu zariadeniu bezplatne potrebné množstvo Skúšaného produktu a drobných pomôcok na vykonanie Klinického skúšania, ako aj uhradiť všetky účelne vynaložené náklady spojené s ich dodávkou.
- 6.3 V prípade potreby je Zadávatel' povinný na základe písomného protokolu poskytnúť Zdravotníckemu zariadeniu na požiadanie všetok materiál a zariadenia, ktoré sú preukázateľne nevyhnutné na vykonanie Klinického skúšania. V takomto prípade Zdravotnícke zariadenie zodpovedá za stratu alebo poškodenie materiálu a zariadení prevzatých od Zadávatel'a v zmysle písomného protokolu.
- 6.4 Zadávatel' je povinný uhradiť všetky náklady spojené s Klinickým skúšaním vrátane nákladov na skúšané humánne produkty, skúšané humánne lieky a humánne lieky uvedené v Protokole a nákladov spojených s laboratórnymi, zobrazovacími a inými vyšetreniami uvedenými v Protokole a nákladov súvisiacich s poskytnutím ústavnej zdravotnej starostlivosti, ak je poskytnutá v súvislosti s Klinickým skúšaním.
- 6.5 Zadávatel' je povinný zaškoliť Zdravotnícke zariadenie a prípadne aj jeho zamestnancov na vykonávanie Klinického skúšania ešte pred začatím jeho vykonávania. Zadávatel' je povinný znášať všetky náklady súvisiace so zaškolením Zdravotníckeho zariadenia a jeho zamestnancov, ako aj všetky náklady súvisiace s účasťou Zdravotníckeho zariadenia a jeho zamestnancov na investigátorských mítingoch alebo školeniach či kurzoch určených Zadávatel'om v zmysle tejto zmluvy.

- 6.6 Zadávateľ je povinný zapožičať Zdravotníckemu zariadeniu na dobu trvania Klinického skúšania prístrojové vybavenie špecifikované v tejto zmluve, ktoré je nevyhnutné na vykonanie Klinického skúšania, a ktoré Zdravotnícke zariadenie nemá k dispozícii. Zadávateľ na účely a po dobu trvania Klinického skúšania zabezpečí ohľadne zapožičaného prístrojového vybavenia technickú podporu a na požiadanie poskytne Zdravotníckemu zariadeniu dokumentáciu potvrdzujúcu certifikáciu a kalibráciu zapožičaného prístrojového vybavenia.
- 6.7 Zadávateľ je povinný počas celej doby Klinického skúšania mať uzavretú zmluvu o poistení zodpovednosti zadávateľa za škodu, ak by v súvislosti s Klinickým skúšaním došlo k poškodeniu zdravia alebo úmrtiu účastníka Klinického skúšania.

7. PRÁVA A POVINNOSTI ZDRAVOTNÍCKEHO ZARIADENIA

- 7.1 Zdravotnícke zariadenie je povinné vykonať Klinické skúšanie Skúšaného produktu na vzorke účastníkov Klinického skúšania definovanej v Protokole. Zdravotnícke zariadenie je povinné vykonávať Klinické skúšanie Skúšaného produktu v zmysle Protokolu.
- 7.2 Zdravotnícke zariadenie je povinné zaobstarat' si vopred písomný informovaný súhlas každého účastníka Klinického skúšania s jeho účasťou na Klinickom skúšaní v súlade s ustanovením § 29 ods. 13 a 14 Zákona o liekoch, ktorého vzorové znenie je súčasťou dokumentácie odovzdanej Zadávateľom Zdravotníckemu zariadeniu na účely plnenia tejto zmluvy.
- 7.3 Zdravotnícke zariadenie je povinné bezodkladne informovať Zadávateľa o akýchkoľvek prekážkach vykonávania Klinického skúšania a okamžite prijať účinné opatrenia na ich odstránenie. Pokiaľ pri vykonávaní Klinického skúšania dôjde k zdržaniu oproti časovému plánu alebo odchýlke (porušeniu) oproti Protokolu, Zdravotnícke zariadenie je povinné o tom Zadávateľa bezodkladne informovať a vynaložiť všetko úsilie potrebné na nápravu. Pri omeškaní o viac než deväťdesiat (90) dní alebo pri podstatnom porušení Protokolu môže Zadávateľ od tejto zmluvy písomne odstúpiť s okamžitou účinnosťou bez nároku Zdravotníckeho zariadenia na akúkoľvek finančnú náhradu alebo kompenzáciu z titulu zrušenia zmluvy; nárok Zdravotníckeho zariadenia na odmenu za riadne plnenie tejto zmluvy do momentu jej zrušenia tým nie je dotknutý.
- 7.4 Zdravotnícke zariadenie, ak je súčasne aj Skúšajúcim, je povinné oznámiť zaradenie účastníka do Klinického skúšania, rovnako ako aj jeho vyradenie z Klinického skúšania, s uvedením čísla rozhodnutia o povolení Klinického skúšania a dátumu zaradenia účastníka do Klinického skúšania, respektíve jeho vyradenia z Klinického skúšania zdravotnej poisťovni vykonávajúcej verejné zdravotné poistenie účastníka bezodkladne po zaradení účastníka do Klinického skúšania, respektíve jeho vyradení z Klinického skúšania, pričom príslušnosť účastníka k zdravotnej poisťovni je rozhodujúca v čase zaradenia účastníka do Klinického skúšania, respektíve jeho vyradenia z Klinického skúšania. Ak Zdravotnícke zariadenie nie je súčasne aj Skúšajúcim, je povinné splnenie uvedenej povinnosti zabezpečiť prostredníctvom Skúšajúceho.
- 7.5 Zdravotnícke zariadenie je povinné zabezpečiť, aby Skúšajúci zadal údaje získané v rámci Klinického skúšania do eCRFs účastníka Klinického skúšania do piatich (5)

pracovných dní od návštevy účastníka Klinického skúšania a riešil všetky otázky v EDC systéme (v eCRFs) do piatich (5) pracovných dní od otvorenia otázky, pričom na základe pokynov Zadávatel'a môže byť tento interval dočasne skrátený na tri (3), prípadne aj jeden (1) pracovný deň.

- 7.6 Zadávatel' je povinný zabezpečiť technickú podporu a na požiadanie poskytnúť Zadávatel'ovi alebo ním určenej osobe dokumentáciu potvrdzujúcu certifikáciu a kalibráciu prístrojov využívaných na účely Klinického skúšania.
- 7.7 Zdravotnícke zariadenie nie je oprávnené začať vykonávať Klinické skúšanie pred tým, než ono samo a jeho zamestnanci, ak ich prostredníctvom túto zmluvu plní, absolvujú potrebné zaškolenie zabezpečené Zadávatel'om, než podpíše všetky potrebné dokumenty vyžadované Zadávatel'om týkajúce sa vykonávania Klinického skúšania v zmysle tejto zmluvy, a tiež pred tým, než dostane od Zadávatel'a písomný pokyn (postačuje aj formou e-mailu), že môže začať vykonávať Klinické skúšanie. Zdravotnícke zariadenie je povinné zabezpečiť, aby Skúšajúci absolvoval on-line školenie na Clinical Trial Safety Portal (CTSP), pravidelne a proaktívne navštevoval internetovú adresu CTSP a priebežne sa informoval o nových bezpečnostných informáciách v rámci Klinického skúšania.
- 7.8 Zdravotnícke zariadenie je plne zodpovedné za odborné vykonanie Klinického skúšania v zmysle tejto zmluvy, vrátane prác a činností, ktoré uskutočnia ním poverení zamestnanci alebo tretie osoby. Zdravotnícke zariadenie je povinné zúčastniť sa alebo zabezpečiť účasť svojich zamestnancov určených zo strany Zadávatel'a na investigátorských mítingoch organizovaných Zadávatel'om alebo inou osobou koordinujúcou vykonávanie Klinického skúšania, ako aj na všetkých školeniach a odborných kurzoch určených Zadávatel'om, ktoré sú potrebné pre riadne plnenie tejto zmluvy zo strany Zdravotníckeho zariadenia. Absolvovanie uvedených školení, odborných kurzov alebo investigátorských mítingov Zdravotníckym zariadením, respektíve určenými zamestnancami Zdravotníckeho zariadenia, však Zdravotnícke zariadenie nijakým spôsobom nezbavuje zodpovednosti za riadne a odborné plnenie predmetu tejto zmluvy.
- 7.9 Zdravotnícke zariadenie je v rozsahu a za podmienok stanovených právnymi predpismi a Protokolom povinné prostredníctvom Skúšajúceho okamžite informovať Zadávatel'a a príslušnú zdravotnú poisťovňu vykonávajúcu verejné zdravotné poistenie účastníka Klinického skúšania o všetkých závažných nežiaducich udalostiach a všetkých neočakávaných závažných nežiaducich účinkoch, okrem tých, ktoré sú uvedené v Protokole alebo v príručke pre skúšajúceho ako nevyžadujúce neodkladné oznámenie, ktoré sa týkajú účastníka Klinického skúšania a/alebo Skúšaného produktu, a ktoré sa vyskytli v priebehu Klinického skúšania, a to najneskôr do dvadsaťštyri (24) hodín od ich zistenia. Hlásenia musia byť následne Zdravotníckym zariadením prostredníctvom Skúšajúceho doplnené o podrobné písomné správy v súlade so všetkými požiadavkami v zmysle právnych predpisov. Zdravotnícke zariadenie je povinné pri hlásení všetkých závažných nežiaducich udalostí a neočakávaných závažných nežiaducich účinkoch vždy spolupracovať so Zadávatel'om.
- 7.10 Zdravotnícke zariadenie prostredníctvom Skúšajúceho v rámci vykonávania Klinického skúšania zaznamená všetky Zadávatel'om požadované údaje do zdrojovej dokumentácie pacienta, ako aj do klinického záznamu každého účastníka Klinického skúšania poskytnutého mu Zadávatel'om (napríklad elektronická forma záznamového formulára účastníka klinického skúšania [eCRF], rôzne dotazníky v papierovej alebo

elektronickej forme a podobne). Zdravotnícke zariadenie sa prostredníctvom Skúšajúceho zaväzuje zabezpečiť dostupnosť pôvodnej lekárskej dokumentácie účastníkov Klinického skúšania za účelom overenia údajov o nich a venovať dostatočný čas monitorovi Klinického skúšania (CRA) na zodpovedanie otázok týkajúcich sa údajov o účastníkoch zaradených do Klinického skúšania.

- 7.11 Zdravotnícke zariadenie je povinné vytvoriť podmienky a zabezpečiť správne uchovávanie Skúšaného produktu a prípadne aj liekov, ich bezpečnú manipuláciu a plynulý prístup Skúšajúceho k nim v zmysle požiadaviek Zákona o liekoch, najmä podľa § 38 Zákona o liekoch, a podľa podmienok uvedených v tejto zmluve. Zdravotnícke zariadenie sa v tejto súvislosti zaväzuje:
- 7.11.1 prevziať dodávky Skúšaného produktu od Zadávateľa a uskladniť ich a uchovávať v zmysle pokynov a požiadaviek Zadávateľa a všeobecne záväzných právnych predpisov, najmä Zákona o liekoch;
 - 7.11.2 zaznamenať akékoľvek nakladanie so Skúšaným produktom, ktorý je určený na Klinické skúšanie, v elektronickom interaktívnom hlasovom / webovom systéme a v ďalších dokumentoch požadovaných Zadávateľom.
- 7.12 Zdravotnícke zariadenie je povinné uchovávať záznamy a dokumentáciu o priebehu Klinického skúšania po dobu stanovenú právnymi predpismi, najmenej však pätnásť (15) rokov od ukončenia Klinického skúšania v centre (rozhodujúci pre počítanie uvedenej lehoty je dátum close-out návštevy). Po uplynutí uvedenej lehoty Zdravotnícke zariadenie môže s predchádzajúcim písomným súhlasom Zadávateľa skartovať záznamy a dokumentáciu o priebehu Klinického skúšania a na základe výzvy Zadávateľa je tak povinné urobiť. Zdravotnícke zariadenie je tiež povinné informovať Zadávateľa bez zbytočného odkladu o zmene miesta archivácie týchto záznamov a o mieste ich archivácie.
- 7.13 Ak ktorýkoľvek štátny alebo kontrolný orgán požiada Zdravotnícke zariadenie o predloženie dokumentov týkajúcich sa Klinického skúšania na kontrolu, Zdravotnícke zariadenie je povinné o tom bezodkladne informovať Zadávateľa, umožniť Zadávateľovi, aby bol prítomný na takej kontrole a predložiť Zadávateľovi na predchádzajúce posúdenie a schválenie akéhokoľvek vyjadrenia alebo oznámenia predkladané štátnemu alebo kontrolnému orgánu.
- 7.14 Pokiaľ sa Zdravotnícke zariadenie dozvie o akýchkoľvek podstatných okolnostiach, ktoré môžu, čo i len potenciálne, ovplyvniť Klinické skúšanie, najmä o kontrole zo strany štátneho alebo kontrolného orgánu, je povinné o tom bezodkladne informovať Zadávateľa a následne postupovať podľa pokynov Zadávateľa.
- 7.15 Zdravotnícke zariadenie berie na vedomie, že Zadávateľ bude údaje týkajúce sa Zdravotníckeho zariadenia vrátane všetkých peňažných a nepeňažných plnení poskytnutých Zdravotníckemu zariadeniu na základe tejto zmluvy spracúvať a oznamovať Národnému centru zdravotníckych informácií za účelom ich zverejnenia v súlade so Zákonom o liekoch. Zdravotnícke zariadenie si je taktiež vedomé, že niektoré peňažné a nepeňažné plnenia poskytnuté mu zo strany Zadávateľa na základe tejto zmluvy môžu podliehať zrážkovej dani z peňažných a nepeňažných plnení poskytnutých Zadávateľom ako držiteľom Zdravotníckemu zariadeniu ako poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti v zmysle zákona č. 595/2003 Z. z. o dani z príjmov v znení neskorších predpisov; ak uvedené plnenia budú podliehať zrážkovej

dani, Zadávatel' v súlade s citovaným zákonom zrážkovú daň z týchto plnení zrazí a odvedie (v prípade peňažných plnení) alebo oznámi Zdravotníckemu zariadeniu i príslušnému daňovému úradu výšku takýchto poskytnutých plnení za účelom ich následného zdanenia zrážkovou daňou Zdravotníckym zariadením (v prípade nepeňažných plnení).

- 7.16 Zdravotnícke zariadenie podpisom tejto zmluvy potvrdzuje, že si je vedomé, že plnenie tejto zmluvy riadne a včas je základnou a nevyhnutnou požiadavkou zo strany Zadávatel'a a že včasné a riadne plnenie všetkých zmluvných povinností je základným predpokladom uzavretia tejto zmluvy. Zdravotnícke zariadenie je povinné oznámiť Zadávatel'ovi výskyt akejkoľvek skutočnosti alebo okolnosti, ktorá spôsobí alebo odôvodnene môže spôsobiť omeškanie v plnení akejkoľvek povinnosti Zdravotníckeho zariadenia podľa tejto zmluvy, a to ihneď, ako sa o nich dozvie.
- 7.17 Ak Zdravotnícke zariadenie plní túto zmluvu v rozpore s jej podmienkami, Zadávatel' má okrem práva požadovať bezplatné odstránenie väd poskytnutého plnenia aj právo podľa svojho vlastného uváženia zabezpečiť náhradné plnenie treťou osobou s tým, že náklady na zabezpečenie nápravy touto cestou môžu byť odpočítané od akýchkoľvek platieb platených Zdravotníckemu zariadeniu alebo budú Zdravotníckemu zariadeniu vyúčtované a to ich bude povinné Zadávatel'ovi alebo ním učenej osobe uhradiť. V takomto prípade je Zdravotnícke zariadenie povinné poskytnúť Zadávatel'ovi všetku súčinnosť potrebnú na to, aby zmluvné plnenia mohli byť poskytnuté treťou stranou bez zbytočného omeškania.
- 7.18 V prípade povolenej spolupráce s tretími osobami musí byť medzi Zdravotníckym zariadením a subdodávateľom uzavretá písomná zmluva, ktorá bude zohľadňovať príslušné povinnosti Zdravotníckeho zariadenia vyplývajúce z tejto zmluvy.
- 7.19 Zdravotnícke zariadenie je oprávnené plniť túto zmluvu iba prostredníctvom svojich náležite kvalifikovaných a skúsených zamestnancov.
- 7.20 Ak Zadávatel' písomne požiada Zdravotnícke zariadenie o výmenu akéhokoľvek kľúčového zamestnanca Zdravotníckeho zariadenia na základe odôvodnených obáv ohľadne plnenia tejto zmluvy, Zdravotnícke zariadenie okamžite odvolá takéhoto zamestnanca z vykonávania prác na Klinickom skúšaní a nahradí ho náležite kvalifikovaným a skúseným zamestnancom, a to bez akýchkoľvek finančných nárokov voči Zadávatel'ovi a bez vplyvu na riadne a včasné plnenie tejto zmluvy.
- 7.21 Zdravotnícke zariadenie je oprávnené zmeniť zamestnancov, prostredníctvom ktorých plní túto zmluvu, ak písomne oznámi Zadávatel'ovi aspoň jeden (1) týždeň vopred, ktorých zamestnancov navrhuje zmeniť a súčasne poskytne Zadávatel'ovi informácie o novo navrhnutých zamestnancoch a prechodnom pláne s ohľadom na navrhovanú zmenu. Zadávatel' môže odmietnuť navrhovanú výmenu zamestnancov, ak je táto pre Zadávatel'a odôvodnene neprijateľná. Akákoľvek výmena zamestnancov nemôže mať žiaden finančný dopad na Zadávatel'a, ani na riadne a včasné plnenie tejto zmluvy.
- 7.22 Zdravotnícke zariadenie je povinné bez zbytočného odkladu oznámiť Zadávatel'ovi všetky okolnosti, ktoré zistilo pri plnení tejto zmluvy a ktoré môžu mať vplyv na zmenu pokynov Zadávatel'a.
- 7.23 Zdravotnícke zariadenie je pri plnení tejto zmluvy povinné dodržiavať všetky právne predpisy, najmä ustanovenia Zákona o liekoch, vyhlášky MZ SR č. 128/2012 Z. z. o

požiadavkách na správnu výrobnú prax a správnu veľkodistribučnú prax v znení neskorších predpisov, vyhlášky MZ SR č. 433/2011 Z. z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti o požiadavkách na pracovisko, na ktorom sa vykonáva klinické skúšanie, o náležitostiach žiadosti o jeho schválenie, žiadosti o stanovisko k etike klinického skúšania a náležitostiach tohto stanoviska a zákona č. 147/2001 Z. z. o reklame a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, ako aj Predpisy etickej samoregulácie a zabezpečiť súlad všetkej svojej činnosti v zmysle tejto zmluvy s právnymi predpismi týkajúcimi sa farmaceutických výrobkov vo všeobecnosti a osobitne reklamy, propagácie a marketingu farmaceutických výrobkov.

- 7.24 Zdravotnícke zariadenie je povinné pri plnení tejto zmluvy dodržiavať ustanovenia zákona o ochrane osobných údajov a pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak, v súvislosti s plnením tejto zmluvy nesprístupniť ani neposkytnúť žiadne osobné údaje, ak by to bolo v rozpore s právnymi predpismi. Zdravotnícke zariadenie je povinné zabezpečiť, aby akékoľvek osobné údaje, ktoré používa alebo získa v súvislosti s plnením tejto zmluvy, boli zákonne spracované (vrátane, ak je to potrebné, získania príslušného súhlasu od dotknutých osôb) spôsobom vyžadovaným právnymi predpismi.
- 7.25 Zdravotnícke zariadenie je pri plnení tejto zmluvy a počas jej trvania povinné nijakým spôsobom nepoškodzovať dobré meno Zadávateľa. Súčasne je povinné zdržať sa všetkého, čo by mohlo naplnenie predmetu tejto zmluvy ohroziť alebo zmať.
- 7.26 Zdravotnícke zariadenie je povinné plniť túto zmluvu osobne a s predchádzajúcim písomným súhlasom Zadávateľa, ktorý môže byť udelený aj v tejto zmluve, tak môže urobiť aj prostredníctvom tretích osôb; avšak aj v prípade plnenia tejto zmluvy prostredníctvom tretích osôb zodpovedá Zdravotnícke zariadenie, ako keby túto zmluvu plnilo samo. Zdravotnícke zariadenie je súčasne povinné zabezpečiť, aby osoba, prostredníctvom ktorej plní túto zmluvu, v celom rozsahu dodržiavala všetky ustanovenia a podmienky tejto zmluvy. Zdravotnícke zariadenie je tiež povinné s takouto treťou osobou zmluvne zabezpečiť, aby Zadávateľ mal právo vykonať kontrolu plnenia tejto zmluvy u takejto tretej osoby.
- 7.27 Zdravotnícke zariadenie je povinné poskytnúť Zadávateľovi na požiadanie a bez zbytočného odkladu všetku potrebnú súčinnosť na účely riadneho plnenia tejto zmluvy.
- 7.28 Zdravotnícke zariadenie je povinné nahradiť Zadávateľovi škodu, ktorá bude Zadávateľovi preukázateľne spôsobená porušením ktoréhokoľvek záväzku alebo povinností Zdravotníckeho zariadenia vyplývajúcich z tejto zmluvy.

8. DUŠEVNÉ VLASTNÍCTVO A PUBLIKOVANIE

- 8.1 S ohľadom na skutočnosť, že Zadávateľ inicioval Klinické skúšanie, a že bude usmerňovať a zabezpečovať aj jeho priebeh, všetky výsledky Klinického skúšania, vrátane akejkolvek ich častí, sú výlučným vlastníctvom Zadávateľa. Za týmto účelom platí nasledovné:
- 8.1.1 Ak výsledkom činnosti Zdravotníckeho zariadenia alebo jeho zamestnancov v zmysle tejto zmluvy bude akékoľvek dielo, ktoré je chránené príslušnými ustanoveniami zákona č. 185/2015 Z. z. o Autorský zákon v znení neskorších predpisov (ďalej len "**Autorský zákon**"), Zdravotnícke zariadenie udeľuje

Zadávatel'ovi bezpodmienečný a neodvolateľný súhlas na používanie takéhoto diela akýmkoľvek zo spôsobov uvedených v ustanovení § 19 ods. 4 Autorského zákona (ďalej len "Licencia"). Licencia sa Zadávateľovi udeľuje ako výhradná, bezodplatná, v územne i vecne neobmedzenom rozsahu a bez časového obmedzenia. Zdravotnícke zariadenie súčasne udeľuje Zadávateľovi bezpodmienečný a neodvolateľný súhlas na udelenie súhlasu na použitie diela v rozsahu udelenej Licencie (sublicencia), prípadne aj na postúpenie Licencie v ľubovoľnom rozsahu, pričom tento súhlas sa vzťahuje na akúkoľvek tretiu osobu. Zadávateľ je oprávnený predmetné dielo zverejniť a uvádzať na verejnosti pod svojím menom.

- 8.1.2 Ak by výkon majetkových práv Zdravotníckeho zariadenia k dielu uvedenému v Článku 8.1.1 z akýchkoľvek dôvodov prešiel na ľubovoľnú tretiu osobu, Zdravotnícke zariadenie udeľuje bezpodmienečný a neodvolateľný súhlas s tým, aby táto osoba postúpila právo výkonu majetkových práv Zdravotníckeho zariadenia k predmetnému dielu v plnom rozsahu na Zadávateľa alebo na ním určený tretí subjekt a aby Zadávateľ alebo ním určený tretí subjekt predmetné dielo zverejnil a uvádzal na verejnosti pod svojím menom.
- 8.1.3 Ak výsledkom činnosti Zdravotníckeho zariadenia alebo jeho zamestnancov v zmysle tejto zmluvy bude vynález chránený príslušnými ustanoveniami zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov (ďalej len "Patentový zákon"), Zdravotnícke zariadenie je povinné ihneď o vynáleze písomne informovať Zadávateľa a súčasne mu odovzdať všetky podklady potrebné na posúdenie vynálezu. Zdravotnícke zariadenie sa zaväzuje v úzkej súčinnosti so Zadávateľom podať patentovú prihlášku týkajúcu sa vynálezu, či už národnú, európsku alebo medzinárodnú alebo všetky uvedené a ihneď po udelení patentu na vynález patent zmluvne bezodplatne previesť na Zadávateľa.
- 8.1.4 V prípade neoprávneného zásahu alebo ohrozenia autorských práv k dielu uvedenému v Článku 8.1.1 či vynálezu alebo patentu podľa Článku 8.1.3 je Zdravotnícke zariadenie povinné poskytnúť Zadávateľovi všetku požadovanú súčinnosť pri uplatňovaní a ochrane autorských práv, vynálezu či patentu.
- 8.1.5 Účinky udelenia Licencie a súhlasov v rozsahu vyššie uvedeného nastávajú momentom vytvorenia diela a vznikom autorského práva na dielo v zmysle Autorského zákona.
- 8.2 Zdravotnícke zariadenie je oprávnené publikovať alebo použiť pre ďalší vlastný výskum výsledky Klinického skúšania alebo ich časť iba s predchádzajúcim písomným súhlasom Zadávateľa. Publikovanie alebo prezentácia akýchkoľvek výsledkov týkajúcich sa Klinického skúšania musí byť v súlade s uznávanou vedeckou praxou, akademickými štandardmi a zvykmi a tiež v súlade s Protokolom a s akýmkoľvek podrobnejšími smernicami pre publikovanie alebo prezentácie. Pred odovzdaním na publikáciu alebo akýmkoľvek iným rozširovaním výsledkov Klinického skúšania, vrátane ústnej prezentácie, má Zadávateľ právo predchádzajúceho schválenia, posúdenia a pripomienkovania obsahu materiálu, ktorý má byť publikovaný alebo prezentovaný. V prípade, že Zadávateľ po posúdení dospeje k záveru, že sa tým prezrádzajú patentovateľné informácie vzťahujúce sa na Skúšaný

produkt alebo lieky použité pri Klinickom skúšaní, pozdrží sa takéto publikovanie, aby mal Zadávatel' možnosť chrániť svoje práva. Žiadne iné formy publikovania alebo prezentácie akýchkoľvek informácií alebo údajov o Klinickom skúšaní nie sú dovolené.

- 8.3 Zdravotnícke zariadenie udeľuje Zadávatel'ovi súhlas na zverejnenie zhrnutia Protokolu a výsledkov Klinického skúšania zo všetkých centier zúčastnených na Klinickom skúšaní, vrátane mien skúšajúcich v každom z takýchto centier, ako aj názvov a mien organizácií podieľajúcich sa na Klinickom skúšaní, a to v jednom alebo aj vo viacerých verejne dostupných registroch kedykoľvek po začatí Klinického skúšania.
- 8.4 Ustanovenia tohto Článku 8 zotrvávajú v platnosti a účinnosti aj po zániku tejto zmluvy.
- 8.5 Zdravotnícke zariadenie nesmie porušiť žiaden patent, ochrannú známku, obchodné meno, dizajn, autorské právo alebo akékoľvek iné duševné vlastníctvo patriace Zadávatel'ovi alebo jeho Spriazneným osobám, ktoré sa vzťahuje na Skúšaný produkt alebo akúkoľvek inú vec dodanú zo strany Zadávatel'a alebo jej Spriaznených osôb Zdravotníckemu zariadeniu v súvislosti s touto zmluvou.

9. ZODPOVEDNOSŤ ZA VADY

- 9.1 Zdravotnícke zariadenie zodpovedá za faktické i právne Vady, ktoré má zmluvné plnenie v okamihu jeho prevzatia Zadávatel'om. Zdravotnícke zariadenie rovnako zodpovedá za to, že ním poskytnuté zmluvné plnenie neporušuje právo tretej osoby vyplývajúce z priemyselného alebo duševného vlastníctva.
- 9.2 Zdravotnícke zariadenie zodpovedá Zadávatel'ovi za to, že v čase prevzatia bude mať poskytnuté zmluvné plnenie akosť zodpovedajúcu právnym predpisom a tejto zmluve a bude plne zodpovedať požiadavkám Zadávatel'a uvedeným v tejto zmluve.
- 9.3 Zadávatel' je oprávnený odmietnuť prevzatie poskytnutého zmluvného plnenia, ktoré má Vady. Ak Zadávatel' prevzatie poskytnutého zmluvného plnenia neodmietne, má sa za to, že poskytnuté zmluvné plnenie je bez Vád, ibaže sa neskôr preukáže, že predmetná Vada existovala už v čase prevzatia zmluvného plnenia Zadávatel'om. Odmietnutie prevzatia poskytnutého zmluvného plnenia je Zadávatel' povinný vyznačiť spolu s dôvodmi odmietnutia v preberacom protokole alebo v inom písomnom dokumente osvedčujúcom prevzatie poskytnutého zmluvného plnenia.

10. NÁHRADA ŠKODY

- 10.1 Povinná zmluvná strana je povinná nahradiť Oprávnenej zmluvnej strane všetky škody (vrátane všetkých poplatkov, nákladov a výdajov ľubovoľného druhu) a zabezpečiť, aby Oprávnenej zmluvnej strane nevznikli žiadne straty, škody a záväzky vyplývajúce zo skutočnosti, že niektoré vyhlásenie alebo záruka poskytnuté Povinnou zmluvnou stranou v tejto zmluve nie sú pravdivé alebo sú zavádzajúce ku Dňu podpisu, prípadne z porušenia niektorého záväzku obsiahnutého v tejto zmluve alebo prevzatého podľa tejto zmluvy Povinnou zmluvnou stranou, prípadne iné straty, škody a záväzky ktoré sa zakladajú na vyššie uvedenom alebo z toho vyplývajú.

- 10.2 Zdravotnícke zariadenie podpisom tejto zmluvy potvrdzuje, že požiadalo Zadávatel'a, aby sa v súvislosti s uzavretím tejto zmluvy spoľahol na presnosť a úplnosť vyhlásení a informácií poskytnutých Zdravotníckym zariadením v tejto zmluve a v Prílohách ako aj v súvislosti s jej prípravou.

11. VYHLÁSENIA A ZÁRUKY

- 11.1 Zdravotnícke zariadenie je na účely uzavretia tejto zmluvy povinné uvádzať a poskytovať Zadávatel'ovi iba pravdivé vyhlásenia, údaje a informácie, nakoľko tieto sú pre Zadávatel'a rozhodujúce pri rozhodovaní sa o uzavretí tejto zmluvy so Zdravotníckym zariadením. Pokiaľ Zdravotnícke zariadenie v tejto zmluve neuvedie inak, poskytuje Zadávatel'ovi okrem iných v tejto zmluve obsiahnutých záruk a vyhlásení aj nasledujúce vyhlásenia a záruky:

- 11.1.1 Zdravotnícke zariadenie je štátna príspevková organizácia zriadená zriaďovacou listinou MZ SR.

- 11.1.2 Zdravotnícke zariadenie a osoby konajúce v jeho mene alebo ho zastupujúce majú všetky štatutárne práva, právomoci a oprávnenia na uzavretie tejto zmluvy a na vyhotovenie a podpísanie všetkých dokumentov špecifikovaných v tejto zmluve alebo súvisiacich s touto zmluvou, ako aj na plnenie záväzkov a povinností Zdravotníckeho zariadenia vyplývajúcich z tejto zmluvy a zo všetkých dokumentov uvedených v tejto zmluve alebo súvisiacich s touto zmluvou, a to v súlade s právnymi predpismi a korporatívnymi dokumentmi upravujúcimi jeho organizáciu a fungovanie.

- 11.1.3 Všetky štatutárne úkony a ostatné postupy, ktoré sa majú uskutočniť zo strany Zdravotníckeho zariadenia, aby sa schválilo podpísanie a plnenie tejto zmluvy a všetkých s ňou súvisiacich dokumentov, sa riadne uskutočnili.

- 11.1.4 Podpísanie a plnenie tejto zmluvy a všetkých súvisiacich dokumentov zo strany Zdravotníckeho zariadenia spadajú do právomoci Zdravotníckeho zariadenia alebo jeho zástupcu či zástupcov, ktorí podpísali túto zmluvu a s ňou súvisiace dokumenty.

- 11.1.5 Zmluva a všetky s ňou súvisiace dokumenty boli riadne vyhotovené a podpísané Zdravotníckym zariadením a zakladajú platný, právny a záväzujúci záväzok Zdravotníckeho zariadenia, ktorý je voči nemu vymožitelný v súlade s ustanoveniami tejto zmluvy a všetkých s ňou súvisiacich dokumentov.

- 11.1.6 Uzavretie tejto zmluvy Zdravotníckym zariadením a plnenie jeho záväzkov a povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy a zo všetkých dokumentov špecifikovaných v tejto zmluve alebo súvisiacich s ňou nie je a nebude v rozpore so žiadnym právnym predpisom, súdnym rozhodnutím ani s iným rozhodnutím záväzným pre Zdravotnícke zariadenie ani v rozpore s korporatívnymi dokumentmi Zdravotníckeho zariadenia, ktorý je právnickou osobou.

- 11.1.7 Nebol podaný návrh na vyhlásenie konkurzu ani reštrukturalizácie na majetok Zdravotníckeho zariadenia, konkurz ani reštrukturalizácia neboli vyhlásené, návrh na vyhlásenie konkurzu nebol zamietnutý, ani už vyhlásený konkurz nebol zrušený pre nedostatok majetku Zdravotníckeho zariadenia a nedošlo k

rozhodnutiu o zrušení Zdravotníckeho zariadenia s likvidáciou alebo o zrušení Zdravotníckeho zariadenia v dôsledku rozdelenia, zlúčenia alebo splynutia.

- 11.1.8 Zdravotnícke zariadenie (i) má všetky potrebné znalosti, zručnosti, skúsenosti, kvalifikáciu a predpoklady na plnenie povinností a záväzkov podľa tejto zmluvy, (ii) má potrebnú pracovnú silu na plnenie tejto zmluvy, (iii) má dostatočné peňažné prostriedky na financovanie riadneho plnenia svojich povinností a záväzkov podľa tejto zmluvy, (iv) nemá vedomosť o žiadnych obmedzeniach a/alebo prekážkach na jeho strane, ktoré by bránili plneniu jeho povinností a záväzkov z tejto zmluvy, (v) má všetky potrebné súhlasy a povolenia a je oprávnené v zmysle právnych predpisov riadne poskytovať všetky plnenia podľa tejto zmluvy, (vi) je plne oprávnené uzavrieť túto zmluvu v súlade so všetkými jej ustanoveniami, (vii) uzatvorenie tejto zmluvy ani plnenie povinností podľa tejto zmluvy nie je a ani nebude v rozpore so žiadnou povinnosťou Zdravotníckeho zariadenia vyplývajúcou z právnych predpisov alebo iných zmluvných záväzkov a vzťahov Zdravotníckeho zariadenia.
- 11.1.9 Zdravotnícke zariadenie sa pri svojej činnosti riadi právnymi predpismi s osobitným dôrazom na ochranu zdravia, bezpečnosť práce, ochranu životného prostredia, dodržiavania pracovných postupov s vyvarovaním sa nelegálnej diskriminácie zamestnancov a tretích osôb.
- 11.1.10 Všetko počítačové vybavenie, najmä hardvér, softvér a zariadenia používané Zdravotníckym zariadením na plnenie tejto zmluvy, boli zo strany Zdravotníckeho zariadenia legálne nadobudnuté a spĺňajú všetky zákonné požiadavky.
- 11.1.11 Zdravotnícke zariadenie si je vedomé, že táto zmluva nezakladá pre neho žiadnu exkluzivitu vo vzťahu k predmetu tejto zmluvy ani vo vzťahu ku Zadávateľovi a že Zadávateľ môže poveriť činnosťami tvoriacimi predmet tejto zmluvy aj akékoľvek ďalšie osoby.
- 11.2 Plnenie povinností a záväzkov vyplývajúcich z tejto zmluvy sa nebude považovať za porušenie vyhlásení a záruk uvedených v tomto Článku 11 zo strany Zdravotníckeho zariadenia.

12. TRVANIE A UKONČENIE ZMLUVY

- 12.1 Táto zmluva sa uzatvára na dobu určitú do oficiálneho ukončenia Klinického skúšania zo strany Zadávateľa. Zdravotnícke zariadenie, ak je súčasne aj Skúšajúcim, a ak nie, tak prostredníctvom Skúšajúceho, je povinné oznámiť Zadávateľovi skončenie vykonávania Klinického skúšania a Zadávateľ oficiálne ohlásí ukončenie Klinického skúšania príslušným orgánom a inštitúciám.
- 12.2 Táto zmluva zaniká:
- 12.2.1 oficiálnym ukončením Klinického skúšania zo strany Zadávateľa;
- 12.2.2 písomnou dohodou Zmluvných strán;

- 12.2.3 písomnou výpoveďou niektorej zo Zmluvných strán z dôvodov uvedených v tejto zmluve;
 - 12.2.4 odstúpením od tejto zmluvy z dôvodov uvedených v tejto zmluve;
 - 12.2.5 dňom zrušenia alebo zániku povolenia alebo oprávnenia Zdravotníckeho zariadenia na výkon činnosti, ktorá je predmetom jeho záväzku podľa tejto zmluvy.
- 12.3 Okrem iných prípadov uvedených v tejto zmluve je Zadávateľ oprávnený od tejto zmluvy odstúpiť, ak:
- 12.3.1 Zdravotnícke zariadenie vstúpi do likvidácie;
 - 12.3.2 na majetok Zdravotníckeho zariadenia bol podaný návrh na vyhlásenie konkurzu alebo na povolenie reštrukturalizácie;
 - 12.3.3 Zdravotnícke zariadenie pri plnení tejto zmluvy nedodržiava pokyny Zadávateľa, ak je podľa tejto zmluvy povinné ich dodržiavať;
 - 12.3.4 Zdravotnícke zariadenie poruší ktorúkoľvek zo svojich povinností uvedených v tejto zmluve a nezabezpečí plnú nápravu následkov takéhoto porušenia ani do uplynutia Lehoty na nápravu;
 - 12.3.5 Zdravotnícke zariadenie pri plnení akýchkoľvek povinností alebo záväzkov vyplývajúcich z tejto zmluvy porušil akékoľvek ustanovenie právnych predpisov upravujúcich reklamu liekov alebo Predpisov etickej samoregulácie.
- 12.4 V prípade odstúpenia od tejto zmluvy táto zmluva zaniká dňom doručenia písomného oznámenia o odstúpení od zmluvy druhej Zmluvnej strane, pokiaľ nie je v oznámení o odstúpení od zmluvy alebo v tejto zmluve uvedené inak.
- 12.5 Zánikom tejto zmluvy nie sú dotknuté nároky Zmluvných strán vzniknuté počas jej trvania, respektíve vzniknuté z titulu jej ukončenia.
- 12.6 V prípade zániku tejto zmluvy sa Zmluvné strany zaväzujú vysporiadať svoje vzájomné nároky do tridsiatich (30) dní odo dňa jej zániku.

13. DÔVERNOSŤ

- 13.1 Dôverné informácie Zadávateľa a akékoľvek materiály alebo médiá, na ktorých sú obsiahnuté, sú výlučným vlastníctvom Zadávateľa. Zdravotnícke zariadenie nesmie použiť Dôverné informácie Zadávateľa na iný účel, než je plnenie tejto zmluvy. Zdravotnícke zariadenie je oprávnené sprístupniť Dôverné informácie Zadávateľa tretím osobám iba v rozsahu nevyhnutnom na riadne plnenie tejto zmluvy a za predpokladu, že takéto tretie osoby sa zaväzujú dodržiavať mlčanlivosť ohľadne sprístupnených Dôverných informácií Zadávateľa. Zdravotnícke zariadenie je povinné na požiadanie vrátiť Zadávateľovi všetky Dôverné informácie Zadávateľa, ako aj akékoľvek materiály alebo médiá, na ktorých sú obsiahnuté, respektíve ich v zmysle pokynov Zadávateľa zničiť.
- 13.2 Dôverné informácie Zdravotníckeho zariadenia a akékoľvek informácie alebo médiá, na ktorých sú obsiahnuté, sú výlučným vlastníctvom Zdravotníckeho zariadenia.

Zadávatel' nesmie použiť Dôverné informácie Zdravotníckeho zariadenia na iný účel, než je plnenie tejto zmluvy. Zadávatel' môže Dôverné informácie Zdravotníckeho zariadenia sprístupniť iba Spriazneným osobám.

- 13.3 Zmluvné strany sú povinné uchovávať v tajnosti všetky Dôverné informácie vrátane informácií, ktoré o sebe navzájom získali v priebehu plnenia tejto zmluvy, ktoré nie sú verejne prístupné, alebo ktoré pokladajú za dôverné, pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak. V tejto súvislosti sú povinné zabezpečiť utajenie všetkých týchto informácií aj všetkými svojimi zamestnancami i ďalšími osobami, ktoré poverili čiastkovými úlohami v súvislosti s plnením tejto zmluvy.
- 13.4 Zdravotnícke zariadenie je povinné dodržiavať prísnu mlčanlivosť ohľadne všetkých Dôverných informácií. Všetky Dôverné informácie, táto zmluva a všetky skutočnosti súvisiace s touto zmluvou sa považujú za obchodné tajomstvo Zadávatel'a v súlade s ustanovením § 17 Obchodného zákonníka a ako také je ho povinné prísne chrániť.
- 13.5 Povinnosť dodržiavať mlčanlivosť sa neuplatní vo vzťahu k takým Dôverným informáciám, ktoré je Zmluvná strana povinná použiť na účely splnenia si svojich povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, vrátane takých Dôverných informácií:
- 13.5.1 ktoré je niektorá Zmluvná strana povinná poskytnúť štátnym orgánom na základe platných právnych predpisov;
 - 13.5.2 o ktorých Zmluvná strana vie poskytnúť dôkaz, že jej boli známe bez toho, aby prevzala záväzok mlčanlivosti pred ich poskytnutím;
 - 13.5.3 ktoré sú verejne dostupné ku dňu ich poskytnutia alebo sa stanú verejne dostupnými neskôr bez priameho alebo nepriameho konania alebo opomenutia Zmluvnej strany;
 - 13.5.4 ktoré sú poskytnuté treťou osobou, ktorá má Dôverné informácie vo svojej držbe na základe oprávnenia bez akéhokoľvek obmedzenia týkajúceho sa ich použitia alebo poskytovania.
- 13.6 Platnosť tohto Článku 13 sa vzťahuje tak na obdobie platnosti tejto zmluvy ako aj na obdobie po jej zániku, a to bez časového obmedzenia.
- 13.7 Tento Článok 13 sa nevzťahuje na oprávnenie Zmluvných strán umožniť, aby sa s dôvernými a utajovanými informáciami mohli oboznámiť ich právni zástupcovia, účtovníci, audítori alebo daňoví poradcovia.

14. DORUČOVANIE PÍSMONOSTÍ

- 14.1 Pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak, akékoľvek Oznámenie, rovnako ako aj akákoľvek oficiálna korešpondencia medzi Zmluvnými stranami, ktoré majú byť predložené, odovzdané alebo doručené podľa tejto zmluvy, musí byť uskutočnené v písomnej forme, pričom ich účinky nastanú vyskytnutím sa skoršej z nasledovných skutočností: (i) prevzatie, (ii) odmietnutie prevzatia, alebo (iii) márne uplynutie odbernej lehoty.
- 14.2 Každá Zmluvná strana môže uviesť novú adresu na doručovanie Oznámení písomným oznámením doručeným druhej Zmluvnej strane. Zmluvné strany sú navzájom povinné potvrdiť si prevzatie osobne doručených písomných dokumentov.

15. VYŠŠIA MOC

- 15.1 V prípade vyskytnutia sa prípadu vyššej moci u niektorej zo Zmluvných strán nebude táto Zmluvná strana zodpovedať za neplnenie záväzkov vyplývajúcich z tejto zmluvy, ak ihneď oznámila výskyt prípadu vyššej moci druhej Zmluvnej strane. Zmluvné strany sa dohodli, že nasledovné sa bude považovať za prípad vyššej moci: prírodné katastrofy, štrajky, administratívne opatrenia štátu, ako aj taká prekážka, ktorá nastala nezávisle od vôle Povinnnej zmluvnej strany a bráni jej v splnení jej povinností, ak nemožno rozumne predpokladať, že by Povinná zmluvná strana túto prekážku alebo jej následky odvrátila alebo prekonala, a ďalej, že by v čase uzavretia tejto zmluvy túto prekážku bola predvídala.
- 15.2 Pri splnení oznamovacej povinnosti podľa Článku 15.1 žiadna Zmluvná strana nie je zodpovedná za škodu, ktorú utrpela druhá Zmluvná strana z dôvodu neplnenia tejto zmluvy spôsobeného vyššou mocou.
- 15.3 Ak prípad vyššej moci bráni ktorejkoľvek Zmluvnej strane v plnení všetkých jej povinností a záväzkov podľa tejto zmluvy po dobu dlhšiu ako stoosemdesiat (180) po sebe idúcich dní, druhá Zmluvná strana je oprávnená od tejto zmluvy odstúpiť.

16. OSTATNÉ DOJEDNANIA

- 16.1 Zdravotnícke zariadenie nie je oprávnené postúpiť práva ani previesť povinnosti z tejto zmluvy, či už v celku alebo jednotlivo, bez predchádzajúceho písomného súhlasu Zadávatel'a.
- 16.2 Úmyslom tejto zmluvy nie je vytvorenie obchodného zastúpenia Zadávatel'a Zdravotníckym zariadením, takže Zdravotnícke zariadenie sa na základe tejto zmluvy nestáva obchodným zástupcom Zadávatel'a.
- 16.3 Táto zmluva vo vzťahu ku Zdravotníckemu zariadeniu nie je exkluzívna, takže Zadávatel' je oprávnený vo vzťahu k jej predmetu uzatvárať akékoľvek ďalšie zmluvy s akýmikoľvek tretími osobami.
- 16.4 Akékoľvek spory alebo nezhody vyplývajúce z tejto zmluvy, vrátane sporov o platnosť tejto zmluvy, jej výklad alebo vyhlásenie tejto zmluvy za neplatnú, budú rozhodnuté príslušným súdom Slovenskej republiky.

17. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

- 17.1 Táto zmluva sa uzatvára, riadi a vykladá podľa zákona č. 513/1991 Zb. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov, Zákona o liekoch, Zákona o zdravotnej starostlivosti a Zákona o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti.
- 17.2 Táto zmluva nadobúda platnosť Dňom podpisu a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády Slovenskej republiky v súlade s § 47a zákona č. 40/1964 Zb. Občiansky zákonník v znení neskorších predpisov a § 5a zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám a o zmene a doplnení niektorých zákonov (zákon o slobode informácií) v znení neskorších predpisov. Protokol obsiahnutý v Prílohe č. 2 sa v zmysle § 5a) ods. 4 zákona o slobode informácií nezverejňuje, nakoľko obsahuje informácie, ktoré sa podľa predmetného zákona nesprístupňujú. Ak sa táto zmluva uzatvára ešte pred

udelením príslušných súhlasov zo strany ŠÚKL-u a Multicentrickej etickej komisie Univerzitnej nemocnice Martin potrebných pre vykonanie Klinického skúšania Skúšaného produktu, zmluva nadobúda účinnosť až dňom získania posledného zo súhlasov potrebných pre vykonanie Klinického skúšania Skúšaného produktu udelených zo strany ŠÚKL-u a Multicentrickej etickej komisie Univerzitnej nemocnice Martin.

- 17.3 Pokiaľ to táto zmluva výslovne neobmedzuje, jej ustanovenia sú záväzné aj voči právnym nástupcom a postupníkom Zmluvných strán.
- 17.4 Táto zmluva so všetkými Prílohami predstavuje úplnú a celú dohodu medzi Zmluvnými stranami s ohľadom na predmet tejto zmluvy. Prílohy predstavujú neoddeliteľnú súčasť tejto zmluvy a žiadne z ustanovení tejto zmluvy sa nemôže vykladať bez ohľadu na dokumenty tvoriace Prílohy. V prípade rozporu medzi obsahom ktorejkoľvek Prílohy a obsahom tejto zmluvy má prednosť obsah tejto zmluvy. Prípadná zmena Protokolu, ktorý tvorí Prílohu tejto zmluvy, nemá vplyv na platnosť a účinnosť tejto zmluvy. Ak by dodatok k Protokolu výrazným spôsobom ovplyvnil plnenie predmetu tejto zmluvy, najmä pokiaľ ide o rozsah a frekvenciu plnenia, zmluvné strany sú oprávnené od zmluvy odstúpiť, ak sa nedohodnú na uzavretí písomného dodatku k tejto zmluve.
- 17.5 Pokiaľ táto zmluva neustanovuje inak, akékoľvek jej ustanovenie je možné zmeniť iba na základe súhlasu oboch Zmluvných strán vyjadreného vo forme číslovaného písomného dodatku k tejto zmluve.
- 17.6 V prípade omeškania s uplatňovaním alebo neuplatnením niektorého práva, právomoci alebo opravného prostriedku, ktorý vyplýva niektorej Zmluvnej strane z porušenia tejto zmluvy alebo z neplnenia povinností z nej vyplývajúcich, táto skutočnosť sa nebude pokladať za zrieknutie sa práv vyplývajúcich z ľubovoľného iného porušenia tejto zmluvy alebo z neplnenia povinností z nej vyplývajúcich, ku ktorým došlo predtým alebo potom.
- 17.7 Pokiaľ niektorá Zmluvná strana netrvá na okamžitom plnení ktorejkoľvek podmienky tejto zmluvy alebo záväzkov z nej vyplývajúcich alebo na okamžitom vykonávaní práv z nej vyplývajúcich, nesmie to byť v žiadnom prípade vykladané ako vzdanie sa tejto alebo inej podmienky ani tohto ani iného práva alebo záväzku.
- 17.8 Ustanovenia tejto zmluvy nesmú byť vykladané v prospech alebo neprospech ktorejkoľvek Zmluvnej strany iba preto, že návrh jej znenia bol vypracovaný jej právnym poradcom.
- 17.9 Pokiaľ by niektoré ustanovenie tejto zmluvy bolo, alebo by sa stalo neplatným alebo neúčinným, či už úplne alebo len sčasti, ostatné ustanovenia tejto zmluvy, ktorých sa neplatnosť alebo neúčinnosť priamo netýka, tým nie sú dotknuté a ostávajú naďalej v platnosti a účinnosti. Zmluvné strany sa zároveň v takomto prípade zaväzujú bez zbytočného odkladu nahradiť neplatné alebo neúčinné ustanovenie zmluvy takým, ktoré bude platné a účinné a ktoré bude v čo možno najväčšej možnej miere zodpovedať vôli a úmyslu Zmluvných strán vyjadreným v neplatnom alebo neúčinnom ustanovení. Ak to nebude právne možné, na úpravu vzťahu medzi Zmluvnými stranami sa použije taká platná právna úprava, ktorá sa svojou povahou čo možno najviac približuje účelu a obsahu tejto zmluvy.

- 17.10 Pokiaľ by deň, kedy má niektorá zo Zmluvných strán splniť svoj záväzok vyplývajúci z tejto zmluvy, pripadol na iný než Pracovný deň, za deň, kedy sa má predmetný záväzok podľa tejto zmluvy najneskôr splniť, sa bude považovať najbližší nasledujúci Pracovný deň.
- 17.11 Každá Zmluvná strana je povinná si hradiť všetky svoje náklady a výdavky, ktoré jej vznikli v súvislosti s prípravou, uzavretím a podpísaním tejto zmluvy.
- 17.12 Táto zmluva sa vyhotovuje a podpisuje v dvoch (2) originálnych rovnopisoch, pričom každá Zmluvná strana si ponechá jeden (1) jej rovnopis.
- 17.13 Zmluvné strany vyhlasujú, že ich zmluvná voľnosť nebola žiadnym spôsobom obmedzená, a že táto zmluva nebola uzavretá v tiesni za nápadne nevýhodných podmienok, ani v omyle.
- 17.14 Zmluvné strany vyhlasujú, že sú plne spôsobilé na právne úkony, že text tejto zmluvy je určitým a zrozumiteľným vyjadrením ich vážnej a slobodnej vôle byť ňou viazané, a že si zmluvu riadne pred jej podpisom prečítali, tejto v celom rozsahu porozumeli a na znak súhlasu s jej obsahom k nej pripájajú svoje vlastnoručné podpisy.

18. PRÍLOHY

Príloha č. 1 Odmena Zdravotníckeho zariadenia

Príloha č. 2 Protokol

Roche Slovensko, s.r.o.**Univerzitná nemocnica Martin**

Meno: Nataša Kličko, M.D., MBA
Funkcia: konateľka
Dátum: 24.04.2018

Meno: MUDr. Dušan Krkoška, PhD., MBA
Funkcia: generálny riaditeľ UNM
Dátum: 25.5.2018

Meno: MUDr. Gabriela Gogová
Funkcia: prokuristka
Dátum: 24. APR 2018

Roche Slovensko, s.r.o.
Klinická 3/A
811 08 Bratislava
ICO: 35 887 117
IČ DPH: SK2021332037

Meno: doc. MUDr. Dalibor Murgaš, PhD.
Funkcia: medicínsky riaditeľ UNM
Dátum: 25.5.2018

Ja, MUDr. Emília Flochová ako zodpovedný skúšajúci tohto klinického skúšania, týmto potvrdzujem, že som bola oboznámená s Protokolom a všetkými dokladmi, ktoré poskytol Zadávatel' na vykonanie skúšania, a že som bola oboznámená s vyššie uvedeným obsahom tejto zmluvy. Súhlasím so svojim poverením ako osoby zodpovedného skúšajúceho a budem postupovať v súlade s Protokolom a so zákonom č. 362/2011 Z. z. a ostatnými príslušnými právnymi predpismi. Ďalej súhlasím, že zabezpečím, aby personál Skúšania a všetci spoluskúšajúci boli informovaní o povinnostiach podľa tejto Zmluvy. Taktiež súhlasím so zberom, použitím a prenosom mojich osobných údajov v rozsahu stanovenom touto Zmluvou.

Meno: MUDr. Emília Flochová
Dátum: 4.5.2018

PRÍLOHA č. 1

Odmena Zdravotníckeho zariadenia

Odmena Zdravotníckeho zariadenia je tvorená separátnou prílohou.

Príloha č.1, str. 2 – v zmysle Cenníka platného od 1.1.2017 sa zmluvné strany dohodli na jednorazovej odmene 2.000 € za administratívno-právne náklady spojené s klinickým skúšaním. Táto platba bude uhradená zadávateľom na základe faktúry vystavenej zdravotníckym zariadením do 10 dní od platnosti zmluvy s lehotou splatnosti 30 dní od jej vystavenia.

PRÍLOHA č. 2

Povolenie ŠÚKL-u, súhlas Multicentrickej Etickej komisie s vykonaním Klinického skúšania, Protokol, Súhrn Protokolu v slovenskom jazyku, poistný certifikát a poistná zmluva zahrňujúca aj poistenie Zdravotníckeho zariadenia v rámci Klinického skúšania, Informácia pre pacienta a vzor Informovaného súhlasu pacienta

PRÍLOHA č. 1 k Zmluve o klinickom skúšaní MO39107**Odmena**

1. Zadávatel' na základe faktúry vystavenej Zdravotníckym zariadením zaplatí Zdravotníckemu zariadeniu za uskutočnené Klinické skúšanie odmenu bez DPH podľa tabuľky č. 1 a č. 2 nižšie za jednotlivé, úplne dokončené, plne zdokumentované a podľa Protokolu vykonané návštevy správne zaradených a randomizovaných účastníkov Klinického skúšania. Uvedená suma odmeny je konečná a súčasne zahŕňa všetky náklady, ktoré Zdravotníckemu zariadeniu v súvislosti s plnením tejto zmluvy vzniknú, vrátane úhrady všetkých potrebných procedúr a vyšetrení podľa Protokolu.
2. V prípade predčasného ukončenia vykonávania Klinického skúšania z akéhokoľvek dôvodu podľa Protokolu bude Zdravotníckemu zariadeniu odmena vyplatená pomerne, t. j. podľa objemu práce skutočne vykonanej ku dňu ukončenia, ako je uvedené v nasledovných tabuľkách:

Tabuľka 1.: Rozpis platieb v € za jednotlivé návštevy zrealizované podľa Protokolu

PROCEDÚRY Návšteva v skúšaní / Týždeň		Platba za pacienta v € 100%	Odmena/ náklady Zdravotníckeho zariadenie
Skrining	-4	618,50 €	186,00 €
Randomizácia Cyklus 1 D1	1	288,50 €	87,00 €
Cyklus 1 D8	2	175,50 €	53,00 €
Cyklus 1 D15	3	175,50 €	53,00 €
Cyklus 2	4	303,00 €	91,00 €
Cyklus 3	7	303,00 €	91,00 €
Cyklus 4	10	383,00 €	115,00 €
Cyklus 5	13	303,00 €	91,00 €
Cyklus 6	16	301,00 €	90,00 €
Cyklus 7	19	301,00 €	90,00 €
Cyklus 8	22	303,00 €	91,00 €
EOI	25	209,00 €	63,00 €
Cyklus 9	25	202,00 €	61,00 €
Cyklus 10	28	280,00 €	84,00 €
Cyklus 11	31	282,00 €	85,00 €
Cyklus 12	34	202,00 €	61,00 €
Cyklus 13	37	200,00 €	60,00 €
Cyklus 14	40	282,00 €	85,00 €
Cyklus 15	43	200,00 €	60,00 €
Cyklus 16	46	202,00 €	61,00 €
Cyklus 17	49	200,00 €	60,00 €
Cyklus 18	52	280,00 €	84,00 €
End of Treatment		454,00 €	136,00 €
Post treatment FU Visit Q3M		226,50 €	68,00 €
Survival FU Q6M		171,00 €	51,00 €
Unscheduled visit		150,00 €	45,00 €
SPOLU		7 696,00 €	2 312,00 €

Kalkulácia na jedného pacienta, ktorý absolvuje 18 cyklov liečby a 2 roky Follow up, bez vyšetrení uvedených v tabuľke č. 2

* suma predstavuje odhad, reálne vyplatená suma sa môže líšiť v závislosti od dĺžky liečby a follow up pacienta

3. Popri odmene za vykonanie Klinického skúšania má Zdravotnícke zariadenie nárok aj na jednorázovú odmenu za administratívne náklady spojené s prípravou Klinického skúšania na pracovisku podľa údajov Rozpis platieb za jednotlivé výkony pre klinické skúšanie. Táto odmena bude Zdravotníckemu zariadeniu zaplatená na základe faktúry vystavenej zdravotníckym zariadením do 10 dní od platnosti zmluvy s lehotou splatnosti 30 dní od jej vystavenia. Zdravotnícke zariadenie má nárok aj na odmenu v súvislosti s výkonmi v rámci klinického skúšania špecifikovanými v nasledujúcej Tabuľke č. 2:

Tabuľka 2.: Rozpis platieb za jednotlivé výkony pre klinické skúšanie

Výkon	Počet na pacienta* / čas skúšania	Platba za výkon	Odmena / náklady Zdravotnícke zariadenie
CT (hrud' a brucho a panva) s kontrastnou látkou	1	550,00 €	440,00 €
MR (hrud' a brucho a panva)	1	750,00 €	600,00 €
CT (hrud' alebo brucho alebo panva) s kontrastnou látkou	10	200,00 €	160,00 €
MR (hrud' alebo brucho alebo panva)	1	300,00 €	240,00 €
CT (krk) s kontrastnou látkou	1	150,00 €	120,00 €
MR (krk)	1	250,00 €	200,00 €
HBV DNA	1	56,26 €	56,26 €
HCV RNA	1	60,00 €	60,00 €
EBV serology	1	12,00 €	12,00 €
Troponin	2	42,50 €	42,50 €
CK-MB	2	10,50 €	10,50 €
Biopsia kostnej drene	3	20,00 €	20,00 €
Biopsia nádorového tkaniva	3	16,00 €	16,00 €
Vyšetrenie kostnej drene	3	20,00 €	20,00 €
Endoskopia s histológiou	3	78,00 €	78,00 €
USG brušnej dutiny	3	30,00 €	30,00 €
Stanovenie paraproteínu eltroforézou (EFLO) s imunofixáciou (IF)	3	26,00 €	26,00 €
Odmena za príjem, uskladnenie a manipuláciu so skúšaným produktom (mesačne)	30	80,00 €	20,00 €
Deštrukcia preekspirovaného a nespotrebovaného skúšaného produktu	1	100,00 €	100,00 €
Archivácia dokumentov skúšania	1	100,00 €	100,00 €
Start up fee	1	2 000,00 €	2 000,00 €

* Počet vyšetrení predstavuje odhad na jedného pacienta, ktorý absolvuje 18 cyklov k liečby a 2 roky Follow up. Reálne vyplatená suma sa môže líšiť v závislosti od dĺžky liečby a skutočného počtu vyšetrení. Pacient bude mať buď CT alebo MR vyšetrenia, nie obe súčasne a rozsah vyšetrenia u jednotlivých pacientov závisí od aktuálnej indikácie.

Č. j.: 2768/2017/1000

V Bratislave 05.10.2017

ROZHODNUTIE

Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ďalej aj len „štátny ústav“) príslušný orgán podľa § 129 ods. 2. písmeno e) bod 3 zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších zákonov (ďalej len „zákon“), v spojení s ustanovením § 46 zákona č. 71/1967 Zb. o správnom konaní v znení neskorších predpisov rozhodol o žiadosti:

účastníka konania:

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, Bazilej, CH-4070, Švajčiarsko
(ďalej len „zadávateľ“)

v zastúpení:

Roche Slovensko, s.r.o.

Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava, SK,

IČO: 35887117

(ďalej len „splnomocnený zástupca zadávateľa“)

t a k t o :

štátny ústav povoľuje klinické skúšanie

Skúšanie fázy II skúmajúce bezpečnosť a účinnosť atezolizumabu podávaného v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom, terapiou cielenou proti antigénu CD20 u pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek, lymfómom z marginálnej zóny a Waldenströmovou makroglobulinémiou

zadávateľ pre Európsku Úniu: Roche Registration Ltd., 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1TW, UK

kód štúdie: 2016-003579-22, MO39107

skúšaný produkt / liek: Atezolizumab 60 mg/ml inf. roztok, Gazyvaro 1000 mg, MabThera 500 mg inf. roztok, 120 mg/ml inj. roztok (atezolizumab, obinutuzumab, rituximab)

výrobca: Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, Grenzach-Whylen, 79639 Nemecko

etapa klinického skúšania: II

cieľ štúdie: hodnotiť účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť atezolizumabu v kombinácii s obinutuzumabom a rituximabom

na týchto pracoviskách:

- 1. Univerzitná nemocnica Martin, Klinika hematológie a transfuziológie, Kollárova 2, 036 59 Martin; MUDr. Emília Flochová, PhD.**

O d ô v o d n e n i e :

Pri preskúmaní žiadosti a odbornom posúdení dokumentov k vyššie uvedenému klinickému skúšaniu, ktoré požaduje § 34 ods. 2 zákona bolo zistené, že žiadateľ splnil požiadavky § 35 ods. 4, preto bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výroku tohto rozhodnutia. Pre začatie klinického skúšania je v zmysle § 35 ods. 6 zákona okrem rozhodnutia štátneho ústavu o povolení klinického skúšania nevyhnutné aj kladné stanovisko etickej komisie, ktoré nie je zohľadnené v tomto rozhodnutí.

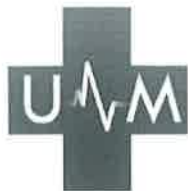
P o u č e n i e

Proti tomuto rozhodnutiu je možno podať odvolanie podľa ustanovenia § 53 a nasl. zákona č. 71/1967 Z.z. o správnom konaní v úplnom znení na adresu: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 825 08 Bratislava v lehote do 15 dní od jeho doručenia. Odvolanie má odkladný účinok. Rozhodnutie možno po vyčerpaní riadnych opravných prostriedkov preskúmať súdom.



PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.
riaditeľka

1. Zadávatel'
2. Štátny ústav pre kontrolu liečiv



UNIVERZITNÁ NEMOCNICA MARTIN
KOLLÁROVA 2, 036 59 MARTIN
ETICKÁ KOMISIA



tel.: 043/4222 489, 043/4203 484, fax: 043/4222 489, e-mail: etickakomisia@unm.sk

Stanovisko multicentrickej etickej komisie

v zmysle § 6 vyhl. MZ SR č. 433/2011 Z.z. v platnom znení

Názov etickej komisie: Etická komisia Univerzitnej nemocnice Martin

Sídlo Etickej komisie: Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2,
036 59 Martin
– držiteľ certifikátu EN ISO9001:2000

V zložení:

Meno	Funkcia v EK - zamestnanie	Adresa zamestnávateľa
Doc. MUDr. Ž. Fetisovová, PhD.	predseda EK UNM dermatovenerológ	Dermatovenerologická klinika, UNM a JLF UK, Kollárova 2, 036 59 Martin
MUDr. Michaela Čupková	člen EK UNM infektológ	Klinika infektológie a cestovnej medicíny, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
PhMr. Mária Hullová	člen EK UNM farmaceut	
Oľga Kulichová	tajomník EK UNM asistent	Dermatovenerologická klinika, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
Valéria Machlicová	člen EK UNM sestra	Oddelenie chronickej bolesti, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
MUDr. Marián Melišík	člen EK UNM ortopéd	Ortopedicko-traumatologická klinika, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
MUDr. Alena Szőkeová	člen EK UNM farmakológ	Oddelenie farmakológie, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
JUDr. Andrea Uhlárová	člen EK UNM právnik	Oddelenie práva a kontroly, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin
MUDr. Lýdia Zúbriková	člen EK UNM detský lekár	Klinika detí a dorastu, UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin

Žiadosť prerokovali členovia EK UNM na zasadnutí dňa: **28. septembra 2017**

Zloženie členov EK UNM zodpovedá požiadavkám ICH GCP.

EK vykonáva svoju činnosť podľa zákona č. 576/2004 Z.z. v znení neskorších predpisov, podľa vyhlášky MZ SR č. 433/2011 Z.z. v znení neskorších predpisov.
Zoznam prítomných členov EK je prílohou tohto dokumentu.

Posudzovaná žiadosť: zo dňa 12.7.2017

Zadávatel' alebo splnomocnený zástupca zadávateľa:

Roche Slovensko, s.r.o., Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava

Názov klinickej štúdie:

Skúšanie fázy II skúmajúce bezpečnosť a účinnosť atezolizumabu podávaného v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom, terapiou cielenou proti antigénu CD20 u pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek, lymfómom z marginálnej zóny a waldenströmovou makroglobulinémiou.

A phase II study exploring the safety and efficacy of atezolizumab administered in combination with obinutuzumab or rituximab anti-CD20 therapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, marginal zone lymphoma and waldenström macroglobulinemia.

Číslo štúdie: **MO39107**

EudraCT číslo: **2016-003579-22**

Riešiteľské pracoviská:

Hlavní riešitelia	CENTRUM
MUDr. Emília Flochová, PhD.	Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin

Na základe žiadosti predloženej zadávateľom (splnomocneným zástupcom zadávateľa) obdržala a posudzovala Etická komisia UNM nasledovné dokumenty:

Dokumenty	Počet strán
Spríevodný list v anglickom jazyku / <i>English Cover Letter</i>	4
Formulár žiadosti o povolenie klinického skúšania v anglickom jazyku, zo dňa 12.7.2017 / <i>Clinical Trial Application Form (Annex 1)</i>	27
Potvrdzujúci e-mail o pridelení EudraCT čísla, zo dňa 1. september 2016 / <i>Receipt of confirmation of EUDRACT number</i>	1
Zoznam úradov, na ktoré bola predložená žiadosť o klinické skúšanie MO39107 / <i>List of Competent Authorities</i>	2
Vyhlásenie o tom, že predložená dokumentácia sa vypracovala v súlade so správnou klinickou praxou / <i>GCP Compliance Statement for Slovakia</i>	1
Splnomocnenie zadávateľa štúdie F. Hoffmann-La Roche Ltd. na Roche Registration Ltd. UK / <i>Autorization of Roche Registration Ltd.</i>	1
Splnomocnenie Roche Registration Ltd. na Roche Slovensko, s.r.o. / <i>Autorization of Roche Slovensko, s.r.o.</i>	3
Zoznam aktívnych klinických skúšaní s atezolizumabom na Slovensku / <i>Outline of active trials in Slovakia</i>	2
Zoznam aktívnych klinických skúšaní s obinutuzumabom na Slovensku / <i>Outline of active trials in Slovakia</i>	2

Zoznam aktívnych klinických skúšaní s rituximabom na Slovensku / <i>Outline of active trials in Slovakia</i>	2
Synopsa protokolu, SK, v. 1.0, 20. júna 2017 (na základe Clinical Trial Protocol Synopsis, v. 1, 28 Apr 2017) / <i>Protocol synopsis version 1 in Slovak language</i>	14
Rozvrh vyšetrení, Príloha 1, Rozvrh činností, SK, v. 1.0, 20. júna 2017 (na základe Appendix 1, Schedule of activities, v. 1, 28 Apr 2017)	7
Protokol klinického skúšania MO39107 verzia 1.0, 5. máj 2017 / <i>Protocol MO391107 version 1.0 dated 5 May 2017</i> (priložený aj na CD)	212
DIL Important Identified Risk: Hypophysitis with Tecentriq® (atezolizumab), 5April2017	1
DIL Important Identified Risk: Myocarditis with Tecentriq® (atezolizumab), 30May12017	1
Príručka pre skúšajúceho pre atezolizumab verzia 9 / <i>Investigator's Brochure RO5541267 / atezolizumab, version 9</i> , august 2016 (priložená aj na CD)	147
Dodatok č. 1 k Príručke pre skúšajúceho verzia 11 pre obinutuzumab, január 2017 / <i>Addendum to Investigator's Brochure Version Number 11, January 2017</i>	6
Príručka pre skúšajúceho pre obinutuzumab verzia 11 / <i>Investigator's Brochure obinutuzumab Version 11, September 2016</i>	297
Príručka pre skúšajúceho pre rituximab IV – Rituxan verzia 21, december 2016 / <i>Investigator's Brochure Rituxan version 21, December 2016</i>	114
Príručka pre skúšajúceho pre rituximab SC – Rituxan SC verzia 8, február 2017 / <i>Investigator's Brochure Rituxan SC version 8, February 2017</i>	165
Elektronické záznamové hárky MO391107 UAT_MM_Draft 1.0_11MAY2017_1853_V00.06 – Unique Generated On: 22 May 2017 (aj na CD),	130
DSUR za obdobie od 11. mája 2016 do 17. mája 2017 skúšaného produktu RO5541267 / atezolizumab (CD)	2306
Zoznam centier, kde bude prebiehať klinické skúšanie s kontaktnými údajmi hlavných skúšajúcich a príslušných etických komisií / <i>Site list version 1.0</i>	1
Poistenie klinického skúšania na Slovensku – Allianz, a.s., MO39107, číslo poistnej zmluvy 491 100 773-04_02 z dňa 23.6.2017 / <i>Insurance certificate</i>	2
Čestné vyhlásenie zdravotníckeho zariadenia, z 20.6.2017 / <i>Statement of Health Care Provider to act at trial site</i>	1
Životopis hlavných skúšajúcich / <i>Principal investigator's Curriculum Vitae</i> : MUDr. Emília Flochová, PhD., z dňa 20.5.2017	1

Pacientské dokumenty / *Patients Documents* (priložené aj na CD)

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu ATEZOLIZUMAB / OBINUTUZUMAB, SK, v. 2.0, 05. jún 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab Obinutuzumab, Version 2.0, 02 June 2017)	44
Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 2.0, 05. jún 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab Rituximab, Version 2.0, 02 June 2017)	41
Povolenie na použitie a poskytnutie zdravotných údajov o tehotenstve, SK, v. 1.0, 29. mája 2017 (na základe Pregnant Partner Authorization Form, English master, v. 1.0, 28 Apr 2017)	4
Pacientská karta, SK, v. 1.0, 5. jún 2017 (na základe lokálneho templátu Patient ID Card, SK, version 1, 15.12.2010)	1

Rozhodnutie Multicentrickej etickej komisie platí aj ako stanovisko lokálnej etickej komisie pre centrum – MUDr. Emília Flochová, PhD. (Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin)

Po prehodnotení žiadosti zadávateľa a predložených dokumentov Etickej komisii UNM v zmysle § 6 vyhl. č. 433/2011 Z.z. **je uskutočnenie klinickej štúdie eticky akceptované a schválené** za predpokladu splnenia všetkých podmienok uvedených v tomto stanovisku.

Odôvodnenie:

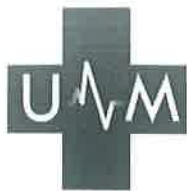
Podmienky stanovené Etickou komisiou UNM (EK):

1. EK upozorňuje žiadateľa na jeho povinnosť zaslať k posúdeniu všetky dodatky pred ich uskutočnením.
2. Zadávatel' musí predložiť k posúdeniu komisie skutočnosti, ktoré zvyšujú riziko hodnotenia subjektov alebo výrazne ovplyvňujú priebeh štúdie, ohlásiť komisii všetky zaznamenané závažné neočakávané príhody, ohlásiť komisii nové informácie, ktoré môžu negatívne ovplyvniť bezpečnosť subjektov k hodnoteniu alebo priebeh klinického hodnotenia a podať komisii správu o priebehu klinického hodnotenia a to raz za rok v jeho priebehu a ďalej po jeho ukončení. Tieto údaje je potrebné zasielať na adresu EK predsedovi EK.
3. Klinická štúdia sa môže vykonávať len so súhlasom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv a príslušného zdravotníckeho zariadenia.
4. Klinickú štúdiu je možné začať realizovať až po platnom uzatvorení zmluvy medzi UNM a zadávateľom resp. splnomocneným zástupcom zadávateľa.
5. EK a zadávateľ, prípadne splnomocnený zástupca zadávateľa sú povinní akceptovať, že informácie súvisiace s plnením zmluvy o klinickom skúšaní a s prejednaním a vykonaním klinického skúšania sú dôverné informácie, ktoré je nevyhnutné chrániť pred ich sprístupnením tretím osobám, nezverejniť ich, neposkytovať ich tretím osobám, nepoužívať ich v rozpore s ich účelom na úkor druhej zmluvnej strany. Táto povinnosť trvá aj po ukončení zmluvného vzťahu.
6. EK požaduje, aby pri klinickom skúšaní zadávateľ / splnomocnený zástupca zadávateľa dodržiaval etické princípy klinického skúšania vo vzťahu k účastníkom klinického skúšania.
7. Zadávatel' je povinný pri vykonávaní klinickej štúdie postupovať v súlade so zákonom č. 576/2004 Z.z. v súlade s vyhl. MZ SR č. 433/2011 Z.z. v platnom znení a ostatnými príslušnými všeobecne záväznými predpismi v súlade so zásadami správnej klinickej praxe a vedeckými usmerneniami vydanými Etickou komisiou MZ SR.

V Martine, dňa 5.10.2017

Univerzitná nemocnica Martin
Etická komisia
Kollárova 2, 036 59 Martin
①

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, PhD.
predsedníčka komisie



UNIVERZITNÁ NEMOCNICA MARTIN
KOLLÁROVA 2, 036 59 MARTIN
ETICKÁ KOMISIA



tel.: 043/4222 489, 043/4203 484, fax: 043/4222 489, e-mail: etickakomisia@unm.sk

Dátum: 28.9.2017

Meno	Funkcia v EK - zamestnanie	Zamestnanec zdravotníckeho zariadenia:	Stanovisko X = SÚHLASÍM	Podpis
Doc. MUDr. Ž. Fetisovová, PhD.	predseda EK UNM dermatovenerológ	áno	☒	
MUDr. Michaela Čupková	člen EK UNM infektológ	áno	☒	
MUDr. Soňa Funiaková	člen EK UNM nefrológ	nie	☐	
PhMr. Mária Hullová	člen EK UNM farmaceut	nie	☒	
Oľga Kulichová	tajomník EK UNM asistent	áno	☒	
Valéria Machlicová	člen EK UNM sestra	áno	☒	
MUDr. Marián Melišík	člen EK UNM ortopéd	áno	☒	
MUDr. Alena Szökeová	podpredseda EK UNM farmakológ	áno	☒	
JUDr. Andrea Uhlárová	člen EK UNM právník	áno	☒	
MUDr. Lýdia Zúbriková	člen EK UNM detský lekár	áno	☒	

POISTNÝ CERTIFIKÁT
POISTENIE ZODPOVEDNOSTI ZA ŠKODU SPÔSOBENÚ KLINICKÝM SKÚŠANÍM

INSURANCE CERTIFICATE
CLINICAL TRIAL LIABILITY INSURANCE

Tento poistný certifikát je vystavený pre informatívne účely. Tento certifikát nepozmeňuje ani nerozširuje rozsah poistného krytia poskytnutého nižšie uvedenou poistnou zmluvou.

This certificate is issued as a matter of information only. This certificate does not amend, extend or alter the coverage afforded by the policy below.

Certifikát číslo / Certificate No.: 491 100 773_04_03

Dátum vystavenia certifikátu: 10.10.2017
Date of issue: 10 th October 2017

POISTNÍK: <i>Policy holder:</i> Roche Slovensko, s.r.o. Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava IČO: 35 887 117 IČ DPH: SK2021832087 Okr. súd Bratislava I, Obch. reg. oddiel: Sro, vložka č.: 31845/B. (zadávateľ klinického skúšania MO39107) (sponsor of clinical trial study MO39107) POISTENÍ: <i>Insureds:</i> Roche Slovensko, s.r.o. Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava IČO: 35 887 117 IČ DPH: SK2021832087 Okr. súd Bratislava I, Obch. reg. oddiel: Sro, vložka č.: 31845/B. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzacherstrasse 124 4070 Basel Switzerland ("sponzor klinického skúšania") Roche Registration Ltd. 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7 1 TW United Kingdom MUDr. Emília Flochová, PhD. Univerzitná nemocnica Martin Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM Kollárova 2 036 01 Martin MUDr. Andrej Vranovský, PhD. Národný onkologický ústav, n.o. Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ Klenová 1 833 10 Bratislava	POISŤOVATEĽ: <i>Insurer:</i> Allianz – Slovenská poisťovňa, a.s. Dostojevského rad 4 815 74 Bratislava, Slovakia IČO: 00 151 700 IČ DPH: SK2020374862 DIČ: 2020374862 Obchodný register Okresného súdu Bratislava I, Oddiel: Sa, Vložka č.: 196/B
---	---

ROZSAH POISTNÉHO KRYTIA

Týmto potvrdzujeme, že vyššie uvedený poistený má dojednané poistné krytie na obdobie a v rozsahu uvedenom nižšie. Nezávisle od akýchkoľvek požiadaviek alebo podmienok akejkoľvek zmluvy, dohody alebo kontraktu pre účely ktorého je tento poistný certifikát vystavený, rozsah poistného krytia poskytovaného danou poistnou zmluvou je predmetom všeobecných poistných podmienok a zmluvných a osobitných dojednaní poistnej zmluvy.

SCOPE OF COVER

This is to certify that the policy listed below has been issued to the insured named above for the policy period indicated. Notwithstanding any requirement, term or condition of any contract or other document with respect to which this certificate may be issued or may pertain, the insurance afforded by the policy described herein is subject to all the terms, exclusions and conditions of such policy. The limits shown may have been reduced by paid claims.

	ČÍSLO POISTNEJ ZMLUVY <i>Policy no.</i>	ZAČIATOK POISTENIA <i>Inception date</i>	KONIEC POISTENIA <i>Expiration date</i>	ÚZEMNÁ PLATNOSŤ <i>Covered territory</i>
Poistenie zodpovednosti za škodu spôsobenú klinickým skúšaním: <i>Clinical trial liability insurance:</i>	491 100 773	12.06.2017	31.05.2022	Slovenská republika <i>Slovak republic</i>
Druh poistenia: <i>Type of insurance:</i>	Profesijná zodpovednosť za škodu – Poskytovanie zdravotnej starostlivosti <i>Professional liability – Medical Malpractice</i>			
Názov štúdie: <i>Study title:</i>	"SKÚŠANIE FÁZY II SKÚMAJÚCE BEZPEČNOSŤ A ÚČINNOSŤ ATEZOLIZUMABU PODÁVANÉHO V KOMBINÁCII S OBINUTUZUMABOM ALEBO RITUXIMABOM, TERAPIOU CIELENOU PROTI ANTIGÉNU CD20 U PACIENTOV S RECIDIVUJÚCIM ALEBO REFRAKTÉRNYM LYMFÓMOM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK, LYMFÓMOM Z MARGINÁLNEJ ZÓNY A WALDENSTRÓMOVOU MAKROGLOBULINÉMIOU" "A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA"			
Číslo študijného protokolu: <i>Protocol number :</i>	MO39107			
Fáza pokusu: <i>Phase :</i>	II			
Testovaný liek: <i>Tested drug:</i>	ATEZOLIZUMAB, OBINUTUZUMAB, RITUXIMAB			

Poistné sumy / Limity odškodnenia <i>Sums insured / Limits of indemnity</i>	
Počet účastníkov <i>No. of participants</i>	7
Poistná suma na jednu škodovú udalosť/účastníka počas poistného obdobia <i>Limit of indemnity for one loss/participant during policy period</i>	250 000,00 EUR
Poistná suma na všetky škodové udalosti počas poistného obdobia <i>Limit of indemnity for all losses during the policy period</i>	1 000 000,00EUR



pečiatka a podpis poisťovateľa
stamp and signature of the Insurer
Allianz - Slovenská poisťovňa, a.s.

**INFORMÁCIA PRE PACIENTA A INFORMOVANÝ SÚHLAS
PRE PACIENTOV S LYMFÓMOM Z MARGINÁLNEJ ZÓNY**

NÁZOV: SKÚŠANIE FÁZY II SKÚMAJÚCE BEZPEČNOSŤ A ÚČINNOSŤ ATEZOLIZUMABU PODÁVANÉHO V KOMBINÁCII S OBINUTUZUMABOM ALEBO RITUXIMABOM, TERAPIOU CIELENOU PROTI ANTIGÉNU CD20 U PACIENTOV S RECIDIVUJÚCIM ALEBO REFRAKTÉRNYM LYMFÓMOM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK, LYMFÓMOM Z MARGINÁLNEJ ZÓNY A WALDENSTRÖMOVOU MAKROGLOBULINÉMIOU

ČÍSLO PROTOKOLU: MO39107

ZADÁVATEĽ: F. Hoffmann-La Roche Ltd

SKÚŠANÝ LIEK: atezolizumab, rituximab

NÁZOV A ADRESA ZDRAVOTNÍCKEHO ZARIADENIA: {Názov a adresa }

MENO SKÚŠAJÚCEHO: {Meno}

KONTAKTNÉ TELEFÓNNE ČÍSLO SKÚŠAJÚCEHO: _____

Úvod

Pozývame vás, aby ste sa zúčastnili na klinickom skúšaní) troch liekov nazývaných atezolizumab, obinutuzumab a rituximab. Pacienti vybraní pre účasť v tomto skúšaní majú lymfóm z marginálnej zóny (MZL), lymfóm z plášťových buniek (MCL) alebo Waldenströmovu makroglobulinémiu (WM). Všetko sú to formy ochorenia nazývaného non-Hodgkinov lymfóm. Ako možného účastníka tohto skúšania sme vás vybrali preto, že máte jeden z týchto typov non-Hodgkinovho lymfómu, ktorý recidivoval (vrátil sa po liečbe) alebo je refraktérny na liečbu (pojem refraktérny znamená, že sa vrátil do 6 mesiacov od poslednej dávky predchádzajúcej liečby alebo je voči liečbe odolný).

Aby ste sa mohli informovane rozhodnúť, či sa tohto klinického skúšania chcete zúčastniť alebo nie, opisuje tento dokument účel skúšania, vaše práva a povinnosti, postupy potrebné pre skúšanie a možné výhody a riziká účasti na skúšaní. Nájdite si čas na pozorné prečítanie nasledujúcich informácií. Skôr než sa rozhodnete, pokojne sa porozprávajte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou, rodinou alebo priateľmi. Ak budete mať akékoľvek otázky, môžete lekára zodpovedného za skúšanie („skúšajúceho“), MUDr. {meno}, požiadať o podrobnejšie vysvetlenie.

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

Čo je cieľom tohto skúšania?

Cieľom tohto skúšania je zistiť, aké účinky (priaznivé aj nepriaznivé) má kombinovaná liečba atezolizumabom a obinutuzumabom (ak máte MCL alebo WM), alebo atezolizumabom a rituximabom (ak máte MZL), na váš organizmus a tento lymfóm.

Toto skúšanie má za cieľ aj vyhodnotenie markerov tohto ochorenia pri liečbe atezolizumabom, obinutuzumabom a rituximabom a tiež lepšie poznanie a pochopenie biologického mechanizmu tohto ochorenia, ktoré má podporiť vývoj nových možností liečby.

Ak sa rozhodnete zúčastniť na skúšaní, budete najprv dostávať nasledujúcu liečbu:

- kombináciu atezolizumabu a obinutuzumabu, po ktorej bude nasledovať liečba atezolizumabom, **ak máte lymfóm z plášťových buniek alebo Waldenströmovu makroglobulinémiu;**
- atezolizumab a rituximab, po ktorých bude nasledovať atezolizumab, **ak máte lymfóm z marginálnej zóny.**

Atezolizumab, obinutuzumab a rituximab predstavujú liečbu obsahujúcu monoklonálne protilátky, ciele proti takýmto nádorovým bunkám. Monoklonálne protilátky sú jedným druhom biologickej liečby. Pojem „monoklonálne“ jednoducho znamená, že sú všetky rovnakého druhu. Každá monoklonálna protilátka je teda zložená z množstva kópií jedného druhu protilátky. Atezolizumab pôsobí proti nádorovým ochoreniam iným spôsobom, než obinutuzumab a rituximab, ktoré prejavujú svoj účinok do určitej miery podobne. V Spojených štátoch amerických, Kanade, Európskej únii a ďalších krajinách už bolo schválených niekoľko monoklonálnych protilátok na liečbu lymfómu a ďalších ochorení.

Pri týchto troch typoch lymfómu sú kombinácie liekov, používaných v skúšaní a tiež použitie samotného atezolizumabu testovaného v tomto klinickom skúšaní experimentálne, čo znamená, že zdravotnícke úrady zatiaľ neschválili atezolizumab samotný ani v kombinácii obinutuzumabom alebo rituximabom na liečbu týchto typov lymfómu.

V máji 2016 schválil atezolizumab Úrad pre potraviny a lieky Spojených štátov amerických (FDA) na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom. Okrem toho bol atezolizumab schválený Európskou komisiou v septembri 2017 a prebieha tiež posudzovanie atezolizumabu kontrolnými úradmi v ďalších krajinách na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu a lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC).

Imunitný systém tela má určitú prirodzenú schopnosť bojovať proti rastu nádorov. Nádory sa dokážu čiastočne vyhnúť pôsobeniu imunitného systému pomocou signálnej dráhy ligandu 1 proteínu programovanej bunkovej smrti (PD-L1). Zablokovaním signálnej dráhy PD-L1 môže atezolizumab pomôcť imunitnému systému bojovať proti rastu nádorov. Každý pacient zaradený do tohto klinického skúšania bude mať možnosť užívať atezolizumab.

Obinutuzumab v kombinácii s chlorambucilom schválil FDA v Spojených štátoch amerických a tiež úrady v Európe na liečbu pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). FDA aj Európska lieková agentúra (EMA) tiež schválili obinutuzumab v kombinácii s bendamustínom, nasledovaný samotným obinutuzumabom (v monoterapii), na liečbu pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom.

Rituximab schválil FDA v Spojených štátoch amerických na samostatné použitie alebo v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pacientov s folikulárnym non-Hodgkinovým lymfómom nízkeho stupňa malignity pozitívnym na antigén CD-20, difúznym veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek pozitívnym na antigén CD-20 a chronickou lymfocytovou leukémiou, ako aj pacientov s reumatoidnou artritídou, granulomatózou s polyangiitídou (GPA) (Wegenerovou granulomatózou) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

Tak obinutuzumab ako aj rituximab sú protilátky, ktoré sa viažu na antigén CD20 (druh proteínu) na povrchu B-buniek (B-bunky sú jedným druhom imunitných buniek). Oba tieto lieky boli vytvorené tak, aby zlepšovali schopnosť imunitného systému napádať a zabíjať B-bunky, ktoré sú pôvodcami týchto druhov lymfómov.

Hoci sa atezolizumab a obinutuzumab podávané samostatne a v kombinácii s inými protinádorovými liekmi už skúmali u ľudí s pokročilými nádorovými ochoreniami, táto konkrétna kombinácia atezolizumabu s obinutuzumabom sa zatiaľ použila len u pomerne malého počtu ľudí s lymfómom. Kombinácia atezolizumabu a rituximabu sa doteraz neskúmala, ale keďže obinutuzumab a rituximab majú podobný spôsob účinku, nie je dôvod predpokladať, že by schopnosť organizmu znášať rituximab bola odlišná od schopnosti znášať obinutuzumab.

Svojou dobrovoľnou účasťou v tomto klinickom skúšaní môžete pomôcť zistiť, či je atezolizumab bezpečný a účinný v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom, ak sa podáva pacientom s recidivujúcim alebo refraktérnym MCL, MZL alebo WM.

V tomto informovanom súhlase sa pojmom „skúšaná liečba“ označuje kombinácia liekov, ktorej užívanie sa od vás bude požadovať v rámci tohto skúšania (atezolizumabu a rituximabu).

Kto financuje a vedie tento výskum?

Toto klinické skúšanie v celosvetovom rozsahu financuje spoločnosť F. Hoffmann La Roche Ltd (ďalej nazývaná len Roche) so sídlom v Bazileji, vo Švajčiarsku. V jednotlivých krajinách ho však môžu realizovať miestne dcérske spoločnosti Roche, vrátane spoločnosti Genentech, Inc. v Spojených štátoch amerických. Skúšanie vedie skúšajúci a personál pracoviska skúšania. Spoločnosť Roche poskytuje finančnú podporu, pokrývajúcu náklady na postupy potrebné pre skúšanie, ktoré sa počas neho vykonajú

Kto posudzoval toto skúšanie?

Toto skúšanie posudzoval a schválil Štátny ústav pre kontrolu liečiv a multicentrická Etická komisia Univerzitnej nemocnice Martin, organizácia, ktorá je zodpovedná za ochranu práv a bezpečnosti pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaniach.

Koľko pacientov sa zúčastní na tomto skúšaní?

Na tomto skúšaní sa zúčastní približne 120 pacientov.

Atezolizumab spolu s obinutuzumabom sa bude podávať:

- Približne 40 pacientom s MCL
- Približne 40 pacientom s WM.

Atezolizumab spolu s rituximabom sa bude podávať:

- Približne 40 pacientom s MZL.

Na Slovensku sa na tomto skúšaní zúčastní približne 5 pacientov.

Keďže máte lymfóm z marginálnej zóny, tento dokument poskytuje informácie o rituximabe a atezolizumabe.

Ak sa zúčastníte, budete dostávať liečbu kombináciou atezolizumabu a rituximabu, spočiatku počas 8 cyklov (táto časť sa nazýva indukčná fáza skúšania). Po tejto časti bude nasledovať 10 cyklov liečby samotným atezolizumabom (v časti, ktorá sa nazýva udržiavacia fáza skúšania). Jeden cyklus trvá 21 dní. Potom vstúpíte do kontrolnej časti skúšania, v ktorej sa bude sledovať váš zdravotný stav a jeho vývoj.

Aké budú moje povinnosti, ak sa zúčastním tohto skúšania?

Ak sa rozhodnete zúčastniť v tomto skúšaní, bude sa od vás požadovať dodržiavanie nasledujúcich povinností:

- Dodržiavať termíny návštev skúšania a podstúpiť všetky vyšetrenia skúšania.

Ak na niektorú návštevu nebudete môcť prísť v plánovanom termíne, čo najskôr kontaktujte personál skúšania (t. j. skúšajúceho alebo pracovníkov skúšania) a objednajte sa na nový termín.

- Informovať personál skúšania o všetkých príznakoch, zmenách v liekoch, návštevách u iných lekárov alebo hospitalizáciách, ktoré sa u vás vyskytli.
- Súhlasiť s tým, že sa nebudete zúčastňovať na žiadnom inom klinickom skúšaní.
- Informovať personál skúšania, ak sa budete domnievať, že ste otehotneli (alebo že otehotnela vaša partnerka).
- Informovať personál skúšania, ak zmeníte názor na účasť v skúšaní.
- Informovať svojho obvodného lekára, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.
- Počas skúšania vždy nosiť so sebou kartu, na ktorej sa uvádza, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.
- Užívať skúšanú liečbu podľa pokynov.
- Súhlasiť s tým, že ak zo skúšania predčasne vystúpite, budete pokračovať v kontrolnej časti skúšania a podstupovať plánované hodnotenia nádoru v rámci skúšania.

Čo sa bude diať, ak sa zúčastníš na tomto skúšaní?

VSTUPNÉ VYŠETRENIA

Skôr, než skúšanie začnete, budete musieť podstúpiť vyšetrenia a postupy uvedené v Tabuľke č. 1, ktorými sa zisťuje, či sa môžete zúčastniť skúšania (na vstupnej návšteve). Niektoré z týchto vyšetrení a postupov môžu byť súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti a robili by vám ich aj vtedy, keby ste sa na skúšaní nezúčastnili. Ak vám niektoré z nich nedávno robili, možno sa nebudú musieť opakovať.

Úvodná vstupná návšteva môže trvať približne 3 – 4 hodiny, môže sa však uskutočniť aj v priebehu niekoľkých dní. Niektoré vyšetrenia sa možno budú musieť zopakovať, ak sa vykonali viac ako 14 dní pred začiatkom liečby.

Nižšie je uvedené podrobnejšie vysvetlenie niektorých postupov, ktoré podstúpite:

- Vyhodnotí sa váš výkonnostný stav (schopnosť vykonávať bežné úlohy a každodenné činnosti) a vyplnia sa škály a stupnice na vyhodnotenie stavu ochorenia.
- Elektrokardiogram (EKG). EKG je záznam elektrickej aktivity srdca. Pri EKG je potrebné upevniť na hrudník, zápästia a členky elektrické snímače (nazývané aj zvody).
- Vykonajú sa rádiologické zobrazovacie vyšetrenia na vyhodnotenie stavu nádorového ochorenia. Bude to zahŕňať snímky hrudníka, brucha, panvy a mozgu. Tieto zobrazovacie vyšetrenia sa môžu vykonať do 35 dní pred podaním prvej skúšanej liečby.

Môžu sa použiť dva rôzne druhy snímok: snímky zaznamenané pomocou

počítačovej tomografie (CT) a pozitronovej emisnej tomografie (PET). Ak to bude potrebné, môže lekár nariadiť aj gamagrafiu kostí alebo CT snímky krku.

CT je zvláštny druh vyšetrenia, pri ktorom sa zaznamenávajú snímky tela. Používa sa pri ňom malá dávka žiarenia po vstreknutí špeciálneho kontrastného farbiva do žily. Snímka zobrazuje telesné tkanivá a stavbu tela trojrozmerné (3D).

PET je vyšetrenie pri ktorom sa používa malé množstvo rádioaktívnej látky, ktorá má pomôcť zistiť, ako fungujú orgány v tele.

Gamagrafia kostí sa používa na vyhodnotenie abnormalít v kostiach a kĺboch. Do žily sa vstrekuje rádioaktívna látka a na snímke sa analyzuje jej rozšírenie do kostí, aby sa odhalili určité ochorenia alebo problémy.

- Odoberie sa krv na štandardné laboratórne vyšetrenia (vrátane krvného obrazu, funkcie pečene a obličiek, zrážavosti krvi, funkcie štítnej žľazy a funkcie imunitného systému).

Krv sa môže vyšetriť aj na určité druhy vírusových infekcií, vrátane vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), hepatitídy B (HBV), hepatitídy C (HCV), tuberkulózy (TBC) a ľudského T-lymfotropného vírusu 1. typu (HTLV-1; len ak sa vo vašej oblasti bežne vyskytuje). Krv sa vyšetří aj na vírus Epstein a Barrovej (EBV, jeden z najbežnejších vírusov u ľudí; vaša vzorka krvi sa vyšetří len vtedy, keď sa u vás počas skúšania prejavujú určité príznaky).

Na tomto skúšaní sa nebudete môcť zúčastniť, ak máte aktívnu infekciu TBC, HBV, HCV, HIV, HTLV-1 alebo EBV, alebo ak máte aktívne alebo chronicky zvýšené protilátky proti HBV alebo protilátky proti jadrovému antigénu vírusu hepatitídy B (HBcAb).

Na všetky tieto vstupné vyšetrenia sa odoberú približne 3 – 4 polievkové lyžice alebo 45 - 60 mililitrov krvi.

- Ak ste žena a môžete otehotnieť, vykoná sa (zo vzorky krvi a z moču) tehotenský test, pokiaľ ste nepodstúpili chirurgickú sterilizáciu alebo nemali poslednú menštruáciu pred viac ako 1 rokom. Na tento test sa odoberie menej ako 1 polievková lyžica krvi.
- Vykoná sa odber malej časti nádorového tkaniva alebo biopsia kostnej drene na vyšetrenia, ktorými sa bude zisťovať, aký je stav vášho ochorenia a tiež ako odchýlky v biomarkeroch (napr. proteínoch alebo génoch špecifických pre MZL) ovplyvňujú vaše ochorenie a odpoveď na atezolizumab alebo rituximab.

Vzorka nádorového tkaniva môže obsahovať dôležité informácie, ktoré môžu výskumným pracovníkom pomôcť lepšie pochopiť nádorové ochorenia a dôvody, prečo určití ľudia odpovedajú alebo neodpovedajú na skúšané liečby. Na to je dôležité získať nový kúsok nádorového tkaniva. Len ak novo získaná vzorka nádoru nebude k dispozícii alebo nebude spĺňať požiadavky skúšania, bude sa požadovať archivovaný blok nádoru. Požiadajú vás o povolenie, aby váš lekár mohol odoslať spoločnosti Roche odobraté vzorky tkaniva na vyšetrenia biomarkerov. Ak váš lekár odošle archivovaný blok tkaniva, zvyšné tkanivo z neho sa mu vráti najneskôr do 5 rokov od dokončenia záverečnej správy z klinického skúšania. Ak vás do skúšania nezaradia, archivované bloky

tkaniva sa mu vrátia najneskôr do 3 mesiacov od zistenia, či spĺňate podmienky na vstup do skúšania. Rezy tkaniva na podložných sklíčkach sa nebudú vracat'.

Do dokončenia tohto výskumu môže uplynúť mnoho rokov, preto sa vaše zvyšné vzorky budú uchovávať najviac 5 rokov od dokončenia oficiálnej správy z klinického skúšania, alebo 15 rokov, ak dáte súhlas s uchovávaním vašich vzoriek vo výskumnom archíve biologických vzoriek (Research Biosample Repository [RBR]), alebo kým sa úplne nespotrebia (ak k tomu dôjde skôr). Informácie o RBR sú uvedené nižšie v časti súhlasu s dobrovoľným uchovávaním vzoriek.

Keď sa dokončia vyšetrenia na zistenie, či spĺňate podmienky skúšania, môže sa vaša vzorka v budúcnosti použiť na vývoj diagnostických vyšetrení, súvisiacich s imunitnými markerovými proteínmi, ako je napríklad proteín PD-L1, alebo ich génovou expresiou. Výsledky týchto ďalších vyšetrení sa nepoužijú na zistenie, či spĺňate podmienky tohto skúšania. Spoločnosť Roche si môže ponechať informácie o výsledkoch vašich vyšetrení, údaje z vašej osobnej anamnézy a vaše demografické údaje na analýzu a na účely podaní na zdravotnícku úradu. V týchto záznamoch nebude uvedené vaše meno ani totožnosť. Ak nechcete, aby sa vaša vzorka použila na tieto ďalšie vyšetrenia, nemôžete sa zúčastniť na tomto skúšaní.

Ak vaše výsledky laboratórnych vyšetrení nebudú zodpovedať požiadavkám skúšania a umožňovať, aby vás do neho zaradili, môžete ten istý súbor laboratórnych vyšetrení podstúpiť v priebehu 3 mesiacov od prvých vyšetrení (opakovanie vstupných vyšetrení), aby sa overilo, či ste tieto požiadavky nezačali spĺňať.

Po dokončení vstupných vyšetrení lekár rozhodne, či spĺňate podmienky účasti v skúšaní.

Ak nebudete spĺňať požiadavky pre účasť, nebudete sa môcť tohto skúšania zúčastniť. Lekár vás bude informovať o ďalších možnostiach liečby, ktoré máte k dispozícii.

SKÚŠANÁ LIEČBA

Ak sa prehliadkami, laboratórnymi vyšetreniami a postupmi preukáže, že môžete byť v skúšaní a ak sa na ňom rozhodnete zúčastniť, zaradia vás do skúšania a budete užívať skúšanú liečbu.

Indukčná fáza (8 cyklov)

Ak máte MZL, budete počas prvých 8 cyklov (indukčnej fázy) dostávať liečbu atezolizumabom aj rituximabom.

Rituximab sa bude podávať každé 3 týždne, počínajúc prvým dňom prvého cyklu. V 1. deň prvého cyklu sa rituximab bude podávať priamo do krvného obehu cez žilu na ruke (vo vnútrožilovej infúzii). Od 2. cyklu sa rituximab môže podávať subkutánne

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

(v injekciách pod kožu) v prvý deň každého cyklu, až do 8. cyklu.

Na subkutánne podávaný rituximab budete môcť prejsť až vtedy, keď dostanete jednu plnú dávku rituximabu vo vnútrožilovej infúzii.

Atezolizumab sa bude podávať priamo do krvného obehu cez žilu na ruke každé 3 týždne, počínajúc prvým dňom prvého cyklu a neskôr v prvý deň každého nasledujúceho cyklu až do 8. cyklu.

V dňoch podávania liečby sa bude atezolizumab podávať až potom, ako vám podajú liečbu rituximabom.

Pred podávaním infúzie, počas jej podávania aj po ňom vás budú sledovať. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky (alergická reakcia alebo bronchospazmus – stiahnutie svalstva priedušiek), lekár môže infúziu prerušiť a podať vám vhodnú liečbu. Ak budú vedľajšie účinky závažné, môžu vás aj vylúčiť zo skúšania.

Ak budete musieť počas indukčnej fázy (t. j. prvých 8 cyklov) prestať užívať liečbu atezolizumabom alebo rituximabom, túto kombinovanú skúšanú liečbu vám vysadia a vstúpите do kontrolného obdobia skúšania.

Udržiavacia fáza (10 cyklov)

Po 8 cykloch kombinovanej liečby (indukčnej fáze) budete dostávať samotný atezolizumab počas 10 cyklov (udržiavacej fázy), ak to bude lekár považovať za vhodné a ak v súvislosti s pokračovaním vašej účasti v skúšaní nebudú žiadne dôvody na obavy.

Atezolizumab sa bude podávať intravenózne každé 3 týždne, počínajúc prvým dňom 9. cyklu a neskôr v prvý deň každého nasledujúceho cyklu až do 18. cyklu.

Ak budete musieť počas udržiavacej fázy (t. j. od deviateho do osemnásteho cyklu) prestať užívať liečbu atezolizumabom, túto jednozložkovú skúšanú liečbu vám vysadia a vstúpите do kontrolného obdobia skúšania.

Všetky liečebné cykly trvajú 21 dní.

VZORKY NA ANALÝZY SÚVISIACE SO SKÚŠANÍM

Počas skúšania sa budú odoberať nasledujúce vzorky:

- Budú sa odoberať vzorky krvi na štandardné laboratórne vyšetrenia (zahŕňajúce počty krviniek - krvný obraz, funkciu pečene a obličiek, zrážavosť krvi, funkciu imunitného systému a funkciu štítnej žľazy). Na tieto vyšetrenia sa odoberú približne 2 polievkové lyžice alebo 30 mililitrov krvi.
- Budú sa odoberať aj vzorky krvi na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch (napríklad proteínoch alebo génoch špecifických pre MZL, MCL alebo WM) ovplyvňujú vaše

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

ochorenie alebo vašu odpoveď na atezolizumab. Počas celého skúšania sa na tieto vyšetrenia odoberie približne 5,5 polievkovej lyžice alebo 80 mililitrov krvi.

- Ďalšie vzorky krvi sa budú odoberať na zistenie, ako sa atezolizumab a rituximab v tele spracovávajú a či si telo vytvára protilátky proti atezolizumabu alebo rituximabu.
- Ak vyšetrenia na vírus HBV vykonávané počas vstupných vyšetrení ukážu, že ste v minulosti mali infekciu hepatitídy B, umožnia vám zúčastniť sa v skúšaní, ak vám v krvi nezistia prítomnosť tohto vírusu a ak budete súhlasiť, že tieto vyšetrenia budete podstupovať každý mesiac. Počas užívania skúšanej liečby a najviac 1 roka od poslednej dávky skúšaného lieku sa každý mesiac odoberú približne 1 až 2 polievkové lyžice krvi na bezpečnostné laboratórne vyšetrenia, aby sa overilo, či nedošlo k reaktivácii hepatitídy B.

Celkový objem krvi, ktorú vám odoberú na analýzy súvisiace so skúšaním, je približne 2 – 3,5 pohára alebo 500 - 750 ml.

- Budú sa odoberať vzorky moču na štandardné laboratórne vyšetrenia a na tehotenské testy (ak môžete otehotnieť).
- Ak sa vám ochorenie zhorší (dôjde k progresii ochorenia) a vždy, keď sa podľa miestnej praxe vašej nemocnice majú odoberať vzorky, odoberú vám vzorku nádorového tkaniva postupom nazývaným biopsia (ak to bude lekár považovať za bezpečné) na vyšetrenia, ktorými sa potvrdí, či odpovedáte na liečbu a tiež na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch ovplyvňujú vaše ochorenie alebo vašu odpoveď na atezolizumab.

Vyšetrenia biomarkerov môžu zahŕňať analýzu genómového materiálu (DNA a RNA), ktorý slúži ako návod pre bunky, ktoré tvoria naše telo. Vzorky nádorového tkaniva a krvi sa môžu použiť na analýzu celého genómu (všetkej DNA) na zistenie zdedených aj nezdedených mutácií (zmien) v tele, aby sa mohol skúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia. Analýzy vzoriek odobratých od veľkého počtu pacientov a zdravých dobrovoľníkov môžu výskumným pracovníkom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe, rituximabe a podobných liekoch, MCL, MZL, WM a ďalších ochoreniach, odhaliť možné súvislosti medzi ochoreniami, zistiť, ako môžu zmeny v poradí (sekvencii) génov ovplyvniť určité ochorenie alebo odpoveď určitého človeka na liečbu a objaviť nové cesty vývoja liekov a personalizovaných terapií.

Vzorky odobraté alebo získané na analýzy súvisiace so skúšaním sa budú uchovávať 5 rokov od zverejnenia záverečnej správy o výsledkoch skúšania, s nasledujúcou výnimkou:

- Archivované nádorové tkanivo z predchádzajúcej biopsie, ktoré sa vášmu lekárovi vráti do 5 rokov od zverejnenia záverečnej správy o výsledkoch skúšania.

Ak zo skúšania vystúpите, môžu sa všetky vzorky odobraté pred vašim vystúpením ďalej analyzovať spôsobom, opísaným v tomto informovanom súhlase, pokiaľ výslovne nepožiadate, aby sa vaše vzorky zlikvidovali alebo ak likvidáciu vzoriek nepožadujú

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

miestne právne predpisy. Ak sa však vzorky už analyzovali pre vašim vystúpením zo skúšania, zostanú výsledky týchto analýz súčasťou celkových údajov skúšania.

VYŠETRENIA POČAS SKÚŠANIA

Ak vstupné vyšetrenia skúšania ukážu, že sa na skúšaní môžete zúčastniť a ak sa na ňom rozhodnete zúčastniť, podstúpíte vyšetrenia a postupy uvedené v nasledujúcej Tabuľke č. 1.

Väčšina z týchto vyšetrení a postupov je súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, pre toto skúšanie sa však môžu robiť častejšie.

Tabuľka č. 1: Rozvrh skúšania

	Vstupné vyšetrenia		Liečebná fáza skúšania								Kontrolná fáza po liečbe (A= do progresie ochorenia alebo ukončenia skúšania, ak nastane skôr; B= po progresii ochorenia)	
			Indukčná fáza (približne 6 mesiacov; 21-dňové cykly) Atezolizumab spolu s rituximabom				Ukončenie indukčnej fázy (UIF)	Udržiavacia fáza (približne 7 mesiacov; 21-dňové cykly)		Ukončenie liečby		
	–28. až –1. deň	–14. až –1. deň	1. cyklus			2. – 8. cyklus	Po poslednej indukčnej dávke	9. cyklus	10. – 18. cyklus	30 dní od poslednej dávky	A (každé 3 mesiace počas prvého roka a každých 6 mesiacov počas druhého roka)	B (každých 6 mesiacov telefonicky)
1. deň			8. deň	15. deň	1. deň	1. deň		1. deň				
Informovaný súhlas a rozhovor o skúšaní	x											
Demografické údaje (vek, pohlavie a rasa/etnický pôvod)	x											
Osobná anamnéza	x											
Výkonnostný stav a stav ochorenia	x						x			x		
Životné funkcie (dychová frekvencia, pulz, krvný tlak a telesná teplota)	x		x	x	x	x	x	x	x	x		
Výška	x											
Hmotnosť	x		x			x						
Elektrokardiogram	x						x			x		
Kompletná lekárska prehliadka, vrátane kontroly príznakov súvisiacich s lymfómom	x					x	x	x	x	x	x	
Vzorka krvi na vyšetrenie celkového zdravotného stavu a ďalšie vyšetrenia, ktorými sa môžu zisťovať informácie súvisiace s ochorením alebo odpoveďou	x (len na hodnotenie ochorenia)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Tehotenský test (zo séra), ak sa vzťahuje			x									
Tehotenský test (testovanie moču), ak sa vzťahuje						x		x	x	x	x	x

	Vstupné vyšetrenia		Liečebná fáza skúšania								Kontrolná fáza po liečbe (A= do progresie ochorenia alebo ukončenia skúšania, ak nastane skôr; B= po progresii ochorenia)	
			Indukčná fáza (približne 6 mesiacov; 21-dňové cykly) Atezolizumab spolu s rituximabom				Ukončenie indukčnej fázy (UIF)	Udržiavacia fáza (približne 7 mesiacov; 21-dňové cykly)		Ukončenie liečby		
	-28. až -1. deň	-14. až -1. deň	1. cyklus			2. – 8. cyklus	Po poslednej indukčnej dávke	9. cyklus	10. – 18. cyklus	30 dní od poslednej dávky	A (každé 3 mesiace počas prvého roka a každých 6 mesiacov počas druhého roka)	B (každých 6 mesiacov telefonicky)
			1. deň	8. deň	15. deň	1. deň		1. deň	1. deň			
Vyšetrenie na zistenie funkcie štítnej žľazy		x	Každé 3 mesiace									
Rádiologické zobrazovacie vyšetrenia na kontrolu stavu ochorenia	x					x (po C4)			x (približne v C10 a C14)	x	x	
Vzorka krvi na zistenie, ako sa skúšané lieky v tele spracovávajú a na zmeranie protilátok tvorených imunitným systémom			x (pred dávkou aj po nej)			2., 3., 4. a 8. cyklus			12. a 16. cyklus	x	x (len v prvom roku kontrolného obdobia)	
Vzorky krvi na biomarkery			x		x C4 - C5	x C8 - C9			x medzi C13 - C14	x	x (na každej druhej návšteve a do progresie ochorenia)	
Ďalšia vzorka nádorového tkaniva na hodnotenie biomarkerov a odpovede nádoru		x	Povinná počas liečby vždy vtedy, keď sa má odobrať podľa miestnej praxe nemocnice, pri progresii ochorenia alebo ukončení skúšania, ak nastane skôr.									
Iné lieky (vrátane bylinných prípravkov a doplnkov výživy)		x	Majú sa zaznamenávať priebežne až do konca liečby									
Posúdenie zdravotného stavu		x	Má sa zaznamenávať priebežne									
Podávanie skúšanej liečby	Rituximab		x			x						
	Atezolizumab		x			x		x	x			
Nová protilymfómová liečba							x			x	x	x
Ďalšie sledovanie prežívania										x	x	x

Poznámky: Pokiaľ nie je uvedené inak, v dňoch podávania liečby sa všetky vyšetrenia a hodnotenia vykonávajú predtým, než vám podajú skúšaný liek. Nemusia sa vykonávať všetky vyšetrenia. O tom, ktoré vyšetrenia sa vykonajú, rozhodne lekár. Niektoré vyšetrenia vykonávané na konci indukčnej fázy sa na začiatku 9. cyklu nemusia opakovať.

KONTROLNÉ VYŠETRENIA PO LIEČBE

Po tridsiatich dňoch od podávania poslednej skúšanej liečby podstúpíte vyšetrenia, uvedené v Tabuľke č. 1 pre návštevu pri ukončení liečby (UL).

Po ukončení skúšanej liečby vás budú ďalej sledovať minimálne 2 roky a budete podstupovať vyšetrenia, uvedené v Tabuľke č. 1 a nižšie:

- Vyšetrenia súvisiace s nádorovým ochorením, vrátane CT snímok, každé 3 mesiace počas prvého roka od ukončenia skúšanej liečby a neskôr počas druhého roka každých šesť mesiacov.
- Vzorka krvi na protilátky proti skúšaným liekom (len v prvom roku kontrolného obdobia, približne po 120 dňoch od ukončenia užívania atezolizumabu, alebo v prípade, že u vás dôjde k progresii nádorového ochorenia).
- Budú sa odoberať aj vzorky krvi na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch (napríklad proteínoch alebo génoch špecifických pre MZL, MCL alebo WM) ovplyvňujú vaše ochorenie (vrátane progresie, ak k nej dôjde) alebo vašu odpoveď na atezolizumab a rituximab. Počas celého kontrolného obdobia sa na tieto vyšetrenia odoberie približne 6,5 polievkovej lyžice alebo 100 mililitrov krvi.
- Biopsia kostnej drene a ďalšieho nádorového tkaniva, ak u vás dôjde k progresii ochorenia.
- Vzorka krvi na vyhodnotenie odpovede na liečbu, ak sa stav vášho nádorového ochorenia zmení.
- Kontrola nových protinádorových liekov.
- Hodnotenie všetkých nových alebo pretrvávajúcich vedľajších účinkov, súvisiacich s postupmi skúšania.

Po 2-ročnom kontrolnom období, progresii ochorenia alebo odvolaní súhlasu bude skúšajúci (alebo poverený zástupca) vás, vašu rodinu alebo opatrovateľa kontaktovať telefonicky približne každých 6 mesiacov, alebo môže získať prístup k vašim zdravotným záznamom či verejne dostupným záznamom, aby zistil, ako sa dlhodobo vyvíja váš zdravotný stav a či užívate nejaké protinádorové lieky. Overenie si vášho stavu poskytnite informácie o dlhodobých účinkoch atezolizumabu alebo rituximabu. Ak sa rozhodnete, že nechcete, aby vás ďalej kontaktovali alebo sa rozhodnete nepovoliť prístup k vašim zdravotným záznamom na získanie údajov z dlhodobého sledovania, informujte o tom skúšajúceho.

Ak budete mať počas skúšania nejaké závažné vedľajšie účinky, skúšajúci vás požiada, aby ste do jeho ambulancie ďalej dochádzali na kontrolné vyšetrenia aj potom, čo absolvujete všetky plánované návštevy skúšania.

Aký bude mať účasť v skúšaní vplyv na môj spôsob života?

Skúšajúci sa s vami porozpráva o všetkých liekoch, ktoré by sa nemali užívať alebo by sa mali užívať obozretné, kým budete dostávať skúšanú liečbu. Skúšajúcemu musíte

povedať o všetkých liekoch na predpis aj na voľný predaj a o všetkých bylinných prípravkoch alebo doplnkoch výživy, ktoré užívate. Skôr než začnete užívať akékoľvek nové lieky (vrátane bylinných liečiv), poraďte sa so skúšajúcim.

Ak potrebujete očkovanie, musíte ho dostať najmenej 4 týždne pred začiatkom skúšanej liečby. Ak viete, že budete potrebovať očkovanie počas skúšania, informujte o tom svojho lekára, pretože niektoré druhy očkovaní nie sú povolené počas skúšania a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu.

Ako dlho bude trvať moja účasť v skúšaní?

Bude sa požadovať, aby ste sa na skúšaní zúčastňovali približne 3 roky alebo dovtedy, kým u vás nedôjde k progresii ochorenia, liečba už pre vás nebude prospešná alebo do ukončenia skúšania. Kombinovanú skúšanú liečbu (atezolizumab a rituximab) budete užívať 8 cyklov (približne 6 mesiacov), po ktorých bude nasledovať 10 cyklov (približne 7 mesiacov) liečby atezolizumabom. Keď dokončíte užívanie skúšanej liečby, budete do zdravotníckeho zariadenia dochádzať na kontrolné návštevy každé 3 mesiace počas prvého roka od ukončenia liečby a neskôr každých 6 mesiacov až do ukončenia skúšania, nemožnosti ďalšieho sledovania alebo úmrtia.

V prípade, že u vás dôjde k progresii ochorenia, odvoláte súhlas s liečbou alebo po uplynutí 3-ročného obdobia skúšania vás môžu približne raz za 6 mesiacov kontaktovať telefonicky, aby sa zistilo, ako sa dlhodobo vyvíja váš zdravotný stav a či užívate nejaké protinádorové lieky. Ak to bude pre skúšanie potrebné, môžu vás kontaktovať v kratších časových intervaloch. Overenie si vášho stavu poskytne informácie o dlhodobých účinkoch atezolizumabu a rituximabu. Ak sa rozhodnete, že nechcete, aby vás ďalej kontaktovali alebo sa rozhodnete nepovoľiť prístup k vašim zdravotným záznamom na získanie údajov z dlhodobého sledovania, informujte o tom skúšajúceho.

Pri väčšine protinádorových liekov je nárast veľkosti alebo počtu nádorov odhalený CT alebo PET vyšetreniami alebo lekárskou prehliadkou signálom, že ochorenie sa zhoršilo (došlo k progresii) a že by ste mali uvažovať o zmene liečby.

Pri imunoterapeutických liekoch, medzi ktoré patrí aj atezolizumab, však počiatočný nárast veľkosti alebo počtu nádorov nemusí byť vždy prejavom progresie ochorenia. O možnosti pokračovať v skúšanej liečbe napriek zjavnému zväčšeniu nádoru sa musíte podrobne porozprávať so skúšajúcim. Neskôr zaznamenaná snímka pomôže zistiť, či bol tento nárast pôsobený skutočnou progresiou ochorenia, alebo či mohol byť spôsobený napadnutím nádorov imunitnými bunkami. Pokračovanie v užívaní liečby aj po náraste veľkosti alebo počtu nádorov je spojené s rizikom, pretože je tu možnosť, že toto zväčšenie nádoru predstavuje skutočnú progresiu ochorenia. V takom prípade by vám naďalej mohli hroziť vedľajšie účinky skúšanej liečby spolu s oneskorením začatia iných možností liečby, ktorých prospešnosť sa mohla preukázať v klinických skúšaníach. Navyše sa vám nádorové ochorenie môže zhoršiť natoľko, že už viac nebudete môcť užívať iné, potenciálne účinné terapie.

Možné riziká a nepríjemnosti môžu byť spojené aj s ďalšími vyšetreniami, ktoré sa môžu vykonať (napríklad rôzne druhy biopsií nádoru, ako je prepichovacia („punch“) biopsia, excízna biopsia alebo biopsia hrubou ihlou) a výsledky týchto vyšetrení nemusia byť jednoznačné.

Ak sa po porade so skúšajúcim rozhodnete pokračovať v liečbe napriek zjavnej progresii ochorenia, požiadajú vás, aby ste znova podpísali hlavný informovaný súhlas a potvrdili tak, že ste riziká takéhoto konania posúdili a porozumeli im.

Keď užívanie skúšanej liečby ukončíte alebo u vás dôjde k progresii ochorenia, skúšajúci vás požiada, aby ste v priebehu 30 dní od poslednej dávky skúšanej liečby prišli do ambulancie na kontrolné vyšetrenia.

Ak budete mať počas skúšania nejaké závažné vedľajšie účinky, skúšajúci vás požiada, aby ste do jeho ambulancie ďalej dochádzali na kontrolné vyšetrenia aj potom, čo absolvujete všetky plánované návštevy skúšania.

Môžem účasť v skúšaní predčasne ukončiť?

Áno, kedykoľvek sa môžete rozhodnúť svoju účasť ukončiť. Ak budete uvažovať o ukončení účasti alebo sa ju rozhodnete ukončiť, povedzte o tom skúšajúcemu. Skúšajúci vám povie, ako účasť bezpečne ukončiť.

Skúšajúci môže vašu účasť v tomto skúšaní kedykoľvek ukončiť, aj keď vy budete chcieť pokračovať z dôvodov, medzi ktoré patria najmä nasledujúce:

- Ak by ste v skúšaní pokračovali, bola by ohrozená vaša bezpečnosť;
- Ak ste dostatočne nedodržiavali pokyny alebo postupy;
- Ak budete potrebovať liečbu, ktorá v skúšaní nie je dovolená;
- Ak sa skúšanie zastaví.

Ak predčasne ukončíte skúšanú liečbu, naďalej môžete pokračovať v kontrolnej časti skúšania a podstupovať plánované hodnotenia nádoru v rámci skúšania, alebo môžete ukončiť účasť aj na kontrolnej časti a všetkých ďalších vyšetreniach a hodnoteniach skúšania.

Spoločnosť Roche však bude môcť naďalej používať všetky vaše zdravotné informácie, ktoré sa počas tohto skúšania už zozbierali.

Spoločnosť Roche a skúšajúci nie sú povinní poskytovať vám atezolizumab po skončení alebo zastavení skúšania, alebo potom, čo sa vaša účasť v ňom skončila.

Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nehrozia vám žiadne postihy a neprídete o žiadne výhody, na ktoré máte za normálnych okolností nárok. Ukončenie účasti na skúšaní nebude mať nepriaznivý vplyv na vašu zdravotnú starostlivosť. V každom prípade sa

vášmu ochoreniu bude aj naďalej venovať adekvátne lekárske starostlivosť. Informácie o možnej liečbe sú uvedené v časti „Aké mám možnosti, ak sa nezúčastním na skúšaní?“.

Aké sú možné vedľajšie účinky alebo riziká účasti v skúšaní?

Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky liekov alebo postupov používaných v tomto skúšaní. Vedľajšie účinky môžu byť mierne až veľmi závažné a môžu byť u každého človeka iné. U každého účastníka skúšania sa budú pozorne sledovať všetky vedľajšie účinky. Spoločnosť Roche, skúšajúci ani ďalší lekári však nepoznajú všetky vedľajšie účinky, ktoré by sa mohli vyskytnúť. Skúšajúci vám môžu dať lieky, ktoré pomôžu zmierniť vedľajšie účinky a možno budete musieť dočasne alebo natrvalo prestať užívať atezolizumab alebo rituximab. Mnohé vedľajšie účinky ustúpia čoskoro po vysadení toho, čo ich spôsobuje. V niektorých prípadoch môžu byť vedľajšie účinky vážne, dlhodobé alebo trvalé. V zriedkavých prípadoch hrozí aj riziko úmrtia. Skúšajúcemu musíte ihneď povedať o všetkých vedľajších účinkoch, ktoré sa u vás vyskytnú počas účasti v skúšaní. Skúšajúcemu musíte tiež povedať, ak ste začali užívať akékoľvek nové lieky, vrátane liekov dostupných bez predpisu (na voľný predaj) a prípravky alternatívnej medicíny.

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU SO SKÚŠANÝMI LIEKMI

Atezolizumab a rituximab sa budú podávať v prostredí zdravotníckeho zariadenia, ktoré má lekárske vybavenie pre naliehavé zdravotné situácie a personál vyškolený v sledovaní takýchto situácií a reagovaní na ne.

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab má zvyšovať počet buniek imunitného systému v tele, ktoré dokážu bojovať proti nádorovým ochoreniam. Tieto bunky môžu spôsobiť zápal vo vnútri nádoru, ale aj v normálnom tkanive (imunitou sprostredkované vedľajšie účinky). Preto sa u vás pri užívaní atezolizumabu môže vyskytnúť stav, pri ktorom zápal postihuje časť vlastného tela (autoimunitné ochorenie).

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU S ATEZOLIZUMABOM

O vedľajších účinkoch opísaných v tejto časti je známe, že sú spojené s atezolizumabom.

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s atezolizumabom		
Časté (vyskytujú sa u viac než 10 zo 100 pacientov)	- Únava - Bolesť kĺbov (artralgia) - Nedostatok energie (asténia) - Znížená chuť do jedla - Hnačka - Dýchavičnosť (dyspnoe) - Bolesť brucha	- Bolesť hlavy - Svrbenie kože - Nevoľnosť - Horúčka - Vyrážka - Vracanie - Bolesť svalov a kostí (myalgia, muskuloskeletárna bolesť a bolesť kostí)
Menej časté (vyskytujú sa u 1 – 10 zo 100 pacientov)	- Zimnica - Ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia) - Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu naznačovať zápal pečene - Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia) - Alergická reakcia alebo intolerancia na liek (reakcia z precitlivenosti) - Znížená hladina draslíka v krvi (hypokalémia) - Znížená hladina sodíka v krvi (hyponatrémia) - Nízky krvný tlak (hypotenzia) - Znížená aktivita štítnej žľazy (hypotyreóza)	- Zápal čriev (kolitída) - Znížené zásobovanie organizmu kyslíkom spôsobujúce dýchavičnosť (hypoxia) - Chrípke podobné príznaky - Infúzna reakcia - Svalová slabosť - Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobovať necitlivosť, bolesť a stratu pohybových funkcií (periférna neuropatia) - Neinfekčný zápal pľúc (pneumonitída) - Nízky počet krvných doštičiek v krvi, ktorý môže spôsobiť zvýšenú tvorbu podliatin alebo krvácanie (trombocytopénia)
Zriedkavé ale potenciálne závažné (vyskytujú sa u menej ako 1 zo 100 pacientov)	- Znížená tvorba hormónov v nadobličkách (adrenálna insuficiencia - nadobličková nedostatočnosť) - Diabetes (cukrovka) - Zvýšená aktivita štítnej žľazy (hypertyreóza) - Zápal pečene (hepatitída) - Zápal mozgu a blany obklopujúcej mozog a miechu (meningoencefalitída)	- Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť alebo paralýzu (Guillain-Barrého syndróm) - Poškodenie nervov spôsobujúce svalovú slabosť (myastenický syndróm/myasténia gravis) - Zápal pankreasu (pankreatitída) - Zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, ktoré môžu naznačovať zápal pankreasu (zvýšená hladina amylázy a lipázy) - Veľmi vysoké hladiny cukru a kyselín v krvi a v moči (diabetická ketoacidóza) - Zápal hypofýzy (hypofyzitída) - Zápal srdcového svalu (myokarditída)

Spoločnosť Roche a skúšajúci by vás chceli upozorniť, aby ste si spomedzi vedľajších účinkov so známou súvislosťou s atezolizumabom pozornejšie všímali najmä nasledujúce:

- Zápal čriev (kolitída); medzi príznaky patrí hnačka, krv v stolici a bolesť v oblasti brucha.
- Zápal štítnej žľazy (hypotyreóza, hypertyreóza); medzi príznaky môže patriť bolesť hlavy, únava, chudnutie, priberanie, zmeny nálady, vypadávanie vlasov a zápcha.
- Zápal nadobličiek (adrenálna insuficiencia); medzi príznaky môže patriť závrat, podráždenosť, mdloby, nízky krvný tlak, stmavnutie kože a neprekonateľná chuť na slané jedlá.
- Zápal podmozgovej žľazy – hypofýzy (hypofyzitída); medzi príznaky môže patriť únava a pretrvávajúce bolesti hlavy, zvýšený smäd, zvýšené močenie a zmeny zraku.

Medzi vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť súčasne s týmto, patrí hypotyreóza a nadobličková nedostatočnosť (informácie o nich sú uvedené vyššie).

- Zápal pečene (hepatitída); medzi príznaky môže patriť zožltnutie kože, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, svrbenie, únava, krvácanie alebo podliatina pod kožou a tmavý moč.
- Zápal mozgu a blany obklopujúcej mozog a miechu (meningoencefalitída); medzi príznaky môže patriť stuhnutie šije, bolesť hlavy, horúčka, triaška, vracanie, záchvat, podráždenosť a citlivosť očí na svetlo.
- Poškodenie nervov spôsobujúce svalovú slabosť (myastenický syndróm/myasténia gravis); medzi príznaky môže patriť slabosť svalov na rukách a nohách, dvojité videnie a ťažkosti s rečou a prežúvaním.
- Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť alebo paralýzu (Guillain-Barrého syndróm); medzi príznaky môže patriť mravčenie v prstoch na rukách a nohách, únava a ťažkosti s chôdzou.
- Zápal pľúc (pneumonitída); medzi príznaky môže patriť nový alebo zhoršený kašeľ, dýchavičnosť a bolesť v hrudi.
- Zápal srdcového svalu (myokarditída); symptómy môžu zahŕňať dýchavičnosť, zníženú toleranciu na cvičenie, únavu, bolesť na hrudníku, opuch členkov alebo nôh, nepravidelný tep srdca a mdloby.
- Reakcie súvisiace s infúziou (infúzne reakcie, udalosti vyskytujúce sa počas infúzie alebo do 1 dňa po nej); medzi príznaky môže patriť horúčka, triaška, dýchavičnosť a náhle sčervenanie na tvári, krku alebo hrudi.
- Zápal pankreasu (pankreatitída); medzi príznaky môže patriť bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a horúčka.
- Stav spôsobený vysokou hladinou cukru v krvi (cukrovka, diabetes mellitus); medzi príznaky môže patriť zvýšený smäd, zvýšený hlad, časté močenie, podráždenosť a únava.

ALERGICKÉ REAKCIE

Pri atezolizumabe sa môžu vyskytnúť alergické reakcie a zvyčajne sa vyskytujú počas jeho podávania do žily alebo krátko po podávaní. Medzi príznaky môže patriť nevoľnosť, vracanie, kožné reakcie (žihľavka alebo vyrážka), ťažkosti s dýchaním alebo nízky krvný tlak. Tieto reakcie môžu byť mierne až závažné a môžu viesť k úmrtiu alebo trvalému zdravotnému postihnutiu. Ak budete pociťovať ktorýkoľvek z týchto príznakov, skúšajúci preruší alebo zastaví podávanie atezolizumabu do žily. Skúšajúci vám môže podať aj niektoré lieky na liečbu týchto príznakov.

VEDĽAJŠIE ÚČINKY S MOŽNOU SÚVISLOSŤOU S ATEZOLIZUMABOM

Nasledujú vedľajšie účinky, ktoré by mohli súvisieť s atezolizumabom:

- Je určitá možnosť, že si váš imunitný systém vytvorí proti tomuto lieku zvláštne protilátky (proteíny, ktoré sa v tele vytvárajú ako odpoveď na cudzorodé látky). Ak sa u vás tieto zvláštne protilátky vytvoria, môže to mať v budúcnosti vplyv na schopnosť vášho tela odpovedať na atezolizumab. Počas skúšanej liečby a na návšteve po vysadení liečby sa budú odoberať vzorky krvi na sledovanie týchto protilátok.
- Možná schopnosť spôsobiť poškodenie vyvíjajúceho sa plodu.
- Zápal očí (uveitída); medzi príznaky môže patriť bolesť a začervenanie očí, problémy so zrakom a rozmazané videnie.
- Zápal obličiek (nefritída); medzi príznaky môže patriť časté močenie, bolesť v oblasti panvy a opuch tela a môže viesť k zlyhaniu obličiek.
- Zápal alebo poškodenie svalov (myozitída, myopatie vrátane rabdomyolýzy); medzi príznaky môže patriť bolesť svalov a svalová slabosť, moč tmavohnedej alebo červenkastej farby, nevoľnosť a vracanie.
- Zápal krvných ciev, ktorý môže viesť k poškodeniu rôznych orgánov (vaskulitída); príznaky môžu zahŕňať horúčku, únavu, stratu hmotnosti, slabosť, celkovú bolesť a bolesti, vyrážky, bolesť hlavy, závrat, dýchavičnosť a necitlivosť.
- Rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia); príznaky môžu zahŕňať únavu, horúčku, závraty, bledosť kože, žltnutie kože a / alebo očí, slabosť a neschopnosť vykonávať fyzickú aktivitu.
- Závažné kožné alebo slizničné reakcie (Závažné kožné nežiaduce reakcie); príznaky môžu zahŕňať závažné pľuzgiere na koži alebo sliznici, odlučovanie, odlupovanie a odumieranie kože alebo sliznice.

SYSTÉMOVÁ AKTIVÁCIA IMUNITNÉHO SYSTÉMU

V zriedkavých situáciách, keď sa atezolizumab kombinuje s iným liekom, ktorý tiež zvyšuje imunitnú odpoveď tela (imunomodulačné lieky), môže sa vyskytnúť silnejšia než normálna (nadmerná) imunitná odpoveď. Podobne ako iné imunitou sprostredkované stavy môže aj nadmerná aktivácia imunitného systému spôsobiť vedľajšie účinky spojené so závažným zápalom alebo generalizovanou infekciou (sepsou). Môže postihnúť niekoľko orgánov v tele (napríklad pečeň, obličky, pľúca a kostnú dreň) a spôsobiť závažný stav, ktorý môže viesť k hospitalizácii, život ohrozujúcim situáciám alebo dokonca úmrtiu. Medzi príznaky nadmernej aktivácie imunitného systému môže patriť veľmi nízky krvný tlak, ktorý nereaguje na štandardnú liečbu (vrátane podávania tekutín do žily [intravenózne podávané tekutiny]), vysoká horúčka (viac ako 38,5 °C), kašeľ, ťažká dýchavičnosť (respiračná tieseň) vyžadujúca kyslíkovú terapiu alebo mechanickú pomoc pri dýchaní (intubáciu), závažný závrat, zmätenosť, slabosť, znížené močenie so zlyhaním obličiek (renálne zlyhanie), významne zvýšená hladina pečeňových enzýmov (zlyhanie pečene), veľmi nízke počty krviniek alebo krvácanie dovnútra orgánov.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára, pretože môže byť potrebná okamžitá liečba a hospitalizácia. Skúšajúci vám môže podať lieky na liečbu týchto príznakov.

Neznáme riziká

Môže sa stať, že sa počas skúšania vyskytnú nové, v súčasnosti neznáme vedľajšie účinky atezolizumabu. Poskytneme vám všetky nové informácie, ktoré by mohli mať vplyv na vaše zdravie alebo vaše rozhodnutie zostať v skúšaní. Požiadame vás o podpísanie nového súhlasu, v ktorom sa uvádza, že sme vám tieto nové informácie poskytli a dostanete z neho kópiu, ktorú si ponecháte.

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU S RITUXIMABOM

O vedľajších účinkoch, ktoré sú opísané v tejto časti je známe, že sú spojené s rituximabom.

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s rituximabom		
Časté (vyskytujú sa u viac než 10 zo 100 pacientov)	• Infúzna reakcia (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Reakcie v mieste injekcie (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Angioedém • Nízky počet všetkých alebo niektorých druhov bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie), s horúčkou alebo bez nej	• Trombocytopenia (znížený počet buniek nazývaných krvné doštičky, podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Pyrexia (horúčka) • Zimnica • Bolesť hlavy • Pruritus (svrbenie) • Vyrážka • Lysé miesta na hlave (alopécia) • Znížená imunita spôsobená nižšou hladinou protilátok IgG,

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s rituximabom		
	• Asténia (telesná slabosť, nedostatok energie) • Pocit, že je vám zle od žalúdka (nevoľnosť) • Bakteriálne alebo vírusové infekcie (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie), bronchitída (zápal priedušiek)	ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami
Menej časté (vyskytujú sa u 1 – 10 zo 100 pacientov)	• Infekcia krvi (sepsa), pneumónia (zápal pľúc), herpes zoster (pásový opar), infekcia priedušiek, mykotické (plesňové) infekcie, infekcie neznámeho pôvodu, zápal dutín, hepatitída B • Anémia (nízky počet červených krviniek) a pancytopenia (nízky počet všetkých krviniek) • Reakcie z precitlivenosti (alergické reakcie) • Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia), chudnutie, opuch tváre a tela, vysoká hladina enzýmu laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi, nízka hladina vápnika v krvi • Nezvyčajné pocity na koži: necitlivosť, brnenie, štipanie, pálenie a mravčenie, znížená hmatová citlivosť • Pocit nervozity, ťažkosti so zaspávaním • Sčervenanie pokožky na tvári alebo iných častiach tela spôsobené rozšírením ciev • Pocit závratu alebo úzkosti • Zvýšená tvorba slz, problémy so slznými kanálkami, alebo zápal očí (konjunktivitída)	• Zvonenie v ušiach, bolesť v ušiach • Problémy so srdcom, napríklad infarkt myokardu alebo rýchly či nepravidelný pulz • Vysoký alebo nízky krvný tlak, alebo nízky krvný tlak pri vzpriamení sa • Stiahnutie svalov v dýchacích cestách, spôsobujúce sipavé dýchanie, zápal, podráždenie pľúc, hrdla alebo dutín, zadýchavanie sa, výtok z nosa • Žalúdočná nevoľnosť, hnačka, bolesť brucha, podráždenie pľúc alebo vredy v pľúcach, hrdle alebo dutinách, ťažkosti s prehĺtaním, zápcha, poruchy trávenia • Poruchy príjmu potravy (niektoré vedúce k chudnutiu) • Žihľavka, zvýšené potenie, nočné potenie, kožné problémy • Svalové problémy, napríklad stuhnutie svalov, bolesť v kĺboch alebo svaloch, bolesť chrbta, bolesť krku • Bolesť nádoru • Celkový pocit nepohody, nepokoja, alebo únavy, triaška, príznaky chrípky • Multiorgánové zlyhanie
Zriedkavé ale závažné (vyskytujú sa u menej ako 1 zo 100 pacientov)	• Problémy so zrážaním krvi, pokles tvorby červených krviniek alebo ich rozpad • Opuchnuté alebo zväčšené lymfatické uzliny • Problémy s chuťou • Bolesť v mieste infúzie • Krátkodobé zvýšenie hladiny protilátky imunoglobulínu (IgM) • Chemická nerovnováha v krvi spôsobená rozpadom odumierajúcich nádorových	• Respiračné zlyhávajúce alebo astma, do telesných orgánov sa dostáva príliš málo kyslíka • Poškodenie črevnej steny (perforácia) • Závažné kožné problémy, spôsobujúce pľuzgiere, ktoré môžu byť život ohrozujúce • Zlyhávajúce obličiek • Závažná strata zraku (prejav poškodenia kraniálnych – mozgových nervov)

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s rituximabom		
	- buniek - Syndróm uvoľnenia cytokínov, sérová choroba - Poškodenie nervov na rukách a nohách, paralyzovaná (znehýbnená) tvár - Srdcové zlyhávanie - Zápal krvných ciev, vrátane tých, ktoré spôsobujú kožné problémy	- Opuch brucha - Zlá nálada a strata záujmu o činnosti alebo radosti z ich vykonávania, pocit nervozity - Závažná strata zraku - Srdcové problémy, napríklad znížený pulz alebo bolesť v hrudi
Potenciálne vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou výskytu	- Pokles počtu bielych krviniek, ku ktorému nedochádza hneď - Pokles počtu krvných doštičiek tesne po infúzii, ktorý sa zvyčajne dá zvrátiť	- Kraniálna neuropatia, strata iných zmyslov - Strata sluchu - Infiltrácia pľúc

Dalšie informácie o zistených rizikách rituximabu

Rituximab sa už mnoho rokov používa na liečbu agresívneho lymfómu a jeho vedľajšie účinky sú dobre známe. S podávaním rituximabu môžu byť spojené nasledujúce problémy.

Infúzne reakcie

Najčastejšie prejavy spojené s rituximabom pozostávajú zo súboru príznakov vyskytujúcich sa tesne po infúzii, medzi ktoré patrí horúčka, zimnica, bolesť hlavy, únava, pocit celkovej indispozície, návaly tepla so sčervenaním, nízky krvný tlak a nevoľnosť. Tieto príznaky sú zvyčajne mierne a ustúpia, keď sa intravenózna infúzia spomalí alebo preruší. Príznaky sú zvyčajne intenzívnejšie počas prvej intravenózneho infúzie rituximabu.

Reakcie v mieste injekcie

U pacientov sa tiež bežne vyskytujú určité lokálne vedľajšie účinky v mieste, kde sa liek MabThera (rituximab) podal v injekcii. Patrí medzi ne bolesť, opuch, podliatiny, krvácanie, sčervenanie pokožky, svrbenie a vyrážka.

Potlačenie tvorby krviniek

Rituximab môže znížiť tvorbu krviniek, čím sa zvyšuje riziko infekcií (podrobnejšie aj nižšie), krvácania a anémie. Počas užívania rituximabu sa u vás budú pozorne sledovať počty krviniek.

Infekcie

Rituximab sa neodporúča u pacientov so závažnými aktívnymi infekciami. Je veľmi dôležité, aby ste skúšajúceho alebo zdravotnú sestru skúšania ihneď kontaktovali, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ktoré by pravdepodobne mohli byť spôsobené infekciou (napr. horúčku, zimnicu, boľavé hrdlo, vykašľavanie hlienu, bolesť v bedrovej oblasti alebo bolesť obličiek, bolesť pri močení, pocit slabosti a závratu alebo ak sa celkovo nebudete

dobre cítiť). Skúšajúci vás musí urýchlene prezrieť a v prípade potreby začať liečbu antibiotikami. Niektoré infekcie si môžu vyžadovať liečbu v nemocnici.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)

U pacientov liečených rituximabom (zvyčajne v kombinácii s chemoterapiou) sa hlásila reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV). Táto reaktivácia môže byť závažná a spôsobiť zlyhanie pečene alebo dokonca smrť. Preto sa u pacientov zaradených do tohto skúšania, ktorí majú v anamnéze infekciu vírusom HBV, bude každý mesiac vyšetreniami sledovať, či nedošlo k reaktivácii vírusu HBV.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Hlásili sa veľmi zriedkavé prípady závažnej vírusovej infekcie označovanej ako PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia), ktorá spôsobuje poškodenie mozgu a je takmer vždy smrteľná alebo spôsobuje ťažké telesné postihnutie. Toto ochorenie sa môže u pacientov s nádorovými ochoreniami vyskytnúť aj v prípade, že neužívajú rituximab. Nie je známe, či rituximab zvyšuje riziko tohto ochorenia. Skúšajúcemu alebo personálu skúšania musíte ihneď povedať, ak sa u vás vyskytne strata pamäti, ťažkosti s premýšľaním, ťažkosti s chôdzou alebo strata zraku.

Alergické reakcie

Rituximab môže spôsobovať alergické reakcie. Medzi prejavy takejto reakcie patria kožné vyrážky a svrbenie, pocit opuchu jazyka alebo hrdla, podráždenie nosových dýchacích ciest, sípavé dýchanie, kašeľ a lapanie po dychu. Aby sa pravdepodobnosť vzniku alergickej reakcie znížila, môžu sa pred vnútrožilovou infúziou podať antihistaminiká. Po podaní vnútrožilových infúzií proteínov pacientom sa pozorovali aj anafylaktické reakcie a ďalšie reakcie z precitlivenosti.

Kardiovaskulárne udalosti

Počas vnútrožilovej infúzie rituximabu sa môže vyskytnúť nízky krvný tlak, preto môže byť potrebné sa 12 hodín pred vnútrožilovou infúziou a počas nej vyhnúť užívaniu liekov na vysoký krvný tlak (antihypertenzív). U pacientov užívajúcich rituximab sa vyskytla angina pectoris (bolesť v hrudi) a srdcová arytmia (nepravidelné údery srdca).

Imunogenita

Rituximab môže spôsobiť tvorbu protilátok, ktoré by teoreticky mohli znížiť jeho účinnosť alebo spôsobovať vedľajšie účinky, ako je horúčka, zimnica a závažnejšie príznaky. Teoreticky je možné, že tieto protilátky sa s vyššou pravdepodobnosťou môžu tvoriť u pacientov liečených rituximabom v subkutánnej (s.c., podkožne podávanej) liekovej forme, než u pacientov liečených vnútrožilovým (i.v., do žily podávaným) rituximabom. V tomto skúšaní sa budú odoberať vzorky krvi, ktoré sa neskôr použijú na kontrolu prítomnosti takýchto protilátok.

RIZIKÁ S MOŽNOU SÚVISLOSŤOU S RITUXIMABOM

Nasledujú vedľajšie účinky, ktoré by mohli súvisieť s rituximabom:

- Pokles počtu B-buniek sa počas liečby rituximabom očakáva a priamo súvisí so spôsobom, akým rituximab účinkuje. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že tento pokles sa upraví do 12 mesiacov od ukončenia liečby rituximabom a považuje sa za dlhodobý, ak trvá viac než 12 mesiacov od ukončenia liečby. Keďže B-bunky sú nevyhnutné pre imunitu, dlhodobý znížený počet B-buniek by mohol spôsobiť nízke počty imunitných buniek a potenciálne zvýšiť riziko infekcií.
- Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastický syndróm (MDS) sú úzko prepojené krvné ochorenia, ktoré sa môžu vyskytnúť po liečbe krvných malignít.
- Hoci klinické údaje nenaznačujú na zvýšené riziko druhého nádorového ochorenia, spôsob, akým rituximab účinkuje, môže v porovnaní so zdravými ľuďmi zvyšovať riziko druhej malignity (nádorového ochorenia).

Subkutánny rituximab

S rituximabom podávaným pod kožu (subkutánne) môžu byť navyše spojené nasledujúce vedľajšie účinky:

- Lokálne kožné reakcie.
- Môže potenciálne spôsobiť poškodenie vyvíjajúceho sa plodu kvôli zložke v injekcii rituximabu s.c., označovanej ako rHuPH20 (enzým rekombinantná ľudská hyaluronidáza).

MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY KOMBINÁCIE ATEZOLIZUMABU S RITUXIMABOM

Tak ako v prípade každého iného lieku, aj pri atezolizumabe používanom v kombinácii s rituximabom sa môžu vyskytnúť neznáme a potenciálne závažné alebo život ohrozujúce vedľajšie účinky. Medzi vedľajšie účinky, ktoré majú tieto lieky spoločné, patrí únava, horúčka, zimnica, dýchavičnosť, kašeľ, strata telesnej sily (asténia) a ospalosť. Je možné, že tieto prekrývajúce sa vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať častejšie a s vyššou intenzitou, než keď sa tieto lieky podávajú samostatne. Lekár bude u vás pozorne sledovať tieto a všetky ďalšie možné vedľajšie účinky a môže podávanie dávok atezolizumabu alebo rituximabu prerušiť alebo odložiť, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky vyššej než miernej intenzity.

Svojmu lekárovi musíte povedať o všetkých príznakoch, ktoré budete mať počas účasti na tomto skúšaní.

Počas obdobia, v ktorom budete užívať skúšanú liečbu a tiež počas kontrolného obdobia po dokončení skúšanej liečby sa bude sledovať váš zdravotný stav a celková pohoda (vrátane sledovania týchto možných vedľajších účinkov).

RIZIKÁ RANDOMIZÁCIE

Nehrozia vám žiadne riziká randomizácie (náhodného výberu), keďže liečba sa nebude priraďovať náhodne. Budete užívať atezolizumab a rituximab, pretože máte MZL.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S ODBERMI KRVÍ

Počas tohto skúšania sa budú odoberať malé množstvá krvi zo žily a používať na vyšetrenia, ktoré skúšajúcim umožnia zistiť, ako sa vám darí. Odber krvi môže spôsobiť bolesť v mieste vpichu ihly a je tu aj malé riziko podliatiny alebo infekcie v mieste vpichu ihly. Niektorí ľudia pociťujú pri odberoch krvi závrat, žalúdočnú nevoľnosť alebo mdloby.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S CT VYŠETRENAMI

CT vyšetrenia sú zvláštnym druhom röntgenových (RTG) vyšetrení, používaných na preskúmanie vnútorných orgánov a kostí v tele a sú potrebné na hodnotenie vašej odpovede na liečbu. Tieto zobrazovacie vyšetrenia by ste pravdepodobne podstúpili aj vtedy, keby ste sa na tomto klinickom skúšaní nezúčastnili, pretože lekár by potreboval sledovať vaše ochorenie. Vystavenie ionizačnému žiareniu (radiácii) pri CT vyšetreniach so sebou nesie určité zdravotné riziko (napr. riziko poškodenia genetického materiálu v bunkách), toto riziko sa však považuje za veľmi malé.

CT vyšetrenia vás vystavia radiácii na počas vstupných vyšetrení, približne v polovici (od 15. do 21. dňa) 4., 10. a 14. cyklu, po 30 dňoch od začiatku 18. cyklu, potom každé 3 mesiace počas prvého roka kontrolnej fázy a neskôr každých 6 mesiacov do konca dvojročnej kontrolnej fázy, ak sa vám ochorenie nezhorší. Maximálna celková dávka žiarenia na celé telo, ktorej vás vystavia vyšetrenia počas tohto skúšania, bude približne 253 milisievertov (mSv; jednotka absorbovaného žiarenia), podaných za približne 3-ročné obdobie skúšania. To je približne 84 mSv za rok, teda asi 134 % ročného celotelového limitu 50 mSv, platného pre dospelé osoby vystavené radiácii pri výkone povolania (t. j. množstva radiácie počas 1-ročného obdobia, pri ktorom sa nepredpokladajú škodlivé účinky). Medzi vedcami panuje nezhoda v otázke, či sú takéto nízke dávky žiarenia škodlivé. Možným dôsledkom, ktorý by sa mohol vyskytnúť pri dávkach súvisiacich s týmto skúšaním, je mierne zvýšenie rizika vzniku nádorového ochorenia neskôr počas života. Keďže účinky žiarenia sa v priebehu času spočítavajú, je dôležité vedieť, akým dávkam ste boli vystavený(-á) v minulosti. Ak ste za posledných 12 mesiacov boli vystavený(-á) žiareniu prostredníctvom CT alebo RTG vyšetrení, či iným spôsobom, informujte o tom personál skúšania. Ak sa zistí, že vaše predchádzajúce vystavenie žiareniu prekračuje aktuálne odporúčania, môže sa stať, že vám nedovolia zúčastniť sa na skúšaní.

V rámci CT vyšetrenia môže byť potrebné podanie kontrastnej látky, buď ústami alebo v injekcii do žily, aby sa na snímke zviditeľnili určité orgány a miesta rozšírenia nádorového ochorenia. Kontrastná látka podávaná ústami môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako je napríklad nevoľnosť, zápcha, hnačka a nadúvanie v brušnej oblasti. Pri

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

podávaní kontrastnej látky do žily sa v mieste vpichu ihly môže vyskytnúť bolesť, podliatina, začervenanie, opuch alebo infekcia. Pociťovanie návalu tepla a sčervenania (rumenca) pri podaní kontrastnej látky je normálne. Na kontrastnú látku môžete mať alergickú reakciu, ktorá môže spôsobiť vyrážku, žihľavku, dýchavičnosť, sípavé dýchanie a svrbenie a v zriedkavých prípadoch môže spôsobiť, že srdce prestane biť (zástavu srdca). Použitie kontrastných látok počas týchto vyšetrení by bolo bežnou súčasťou hodnotenia vašej odpovede na liečbu, aj keby ste sa na tomto klinickom skúšaní nezúčastnili.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S PET VYŠETRENAMI

Súčasťou PET vyšetrenia je podanie veľmi malej dávky rádioaktívne značenej látky (rádioizotopu) v injekcii do žily, aby sa na snímke zviditeľnili miesta rozšírenia ochorenia, ktorá môže tiež predstavovať potenciálne zdravotné riziko súvisiace s vystavením rádiácii. Na rádioaktívne značenú látku môžete mať alergickú reakciu.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S MR VYŠETRENAMI

MR vyšetrenia sú špecializované zobrazovacie vyšetrenia, ktoré sú potrebné na hodnotenie vašej odpovede na túto liečbu. Pre väčšinu pacientov sú riziká alebo vedľajšie účinky spojené s podstúpením MR minimálne. Na rozdiel od konvenčného RTG vyšetrenia sa pri MR vyšetrení nepoužíva ionizačné žiarenie. Namiesto toho sa obraz vytvára pomocou magnetického poľa a rádiových signálov. Keďže MR snímač používa silné magnety, na to, aby ste mohli MR vyšetrenie podstúpiť, nesmiete mať v tele žiadne kovové implantáty. Ľudia s umelou srdcovou chlopňou, kovovou platničkou, klincom alebo inými kovovými predmetmi v tele (vrátane strely zo zbrane alebo črepiny) nemôžu podstúpiť toto vyšetrenie. Personál skúšania vám bude klásť otázky, aby sa uistil, že MR vyšetrenie môžete bezpečne podstúpiť.

S pobytom v snímači môže byť spojená určitá úzkosť a klaustrofóbia (strach zo stiesneného priestoru). Personál pracoviska zobrazovacích vyšetrení používa určité metódy na to, aby pacientom pomohol prekonať tieto pocity. Aj skúšajúci vám môže predpísať mierne sedatíva alebo lieky potlačujúce úzkosť (anxiolytiká), aby vám pomohol zvládnuť tieto príznaky. Súčasťou štandardného MR vyšetrenia je podanie kontrastnej látky s obsahom gadolína v injekcii do žily, ktorá má zvýšiť viditeľnosť orgánov. Medzi riziká spojené s kontrastnou látkou patrí mierna nevoľnosť, bolesti hlavy, žihľavka, dočasné zníženie krvného tlaku, bolesť v hrudi, bolesť chrbta, horúčka, slabosť a záchvaty. Vyskytli sa hlásenia o závažnom a potenciálne smrteľnom zdravotnom probléme, známom ako nefrogénna systémová fibróza (zjazvenie obličkového tkaniva, ktoré môže viesť k zlyhaniu obličiek), ktorý sa objavil u niektorých pacientov po podaní kontrastnej látky na báze gadolína. Tento problém sa nezaznamenal u pacientov s normálne fungujúcimi obličkami alebo mierne zhoršenou funkciou obličiek. Pred vstupom do skúšania dá skúšajúci urobiť vyšetrenia, aby zistil, či vám správne fungujú obličky a uistil sa, že táto kontrastná látka je pre vás bezpečná.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S BIOPSIAMI

Aspirácia a biopsia kostnej drene

Medzi riziká spojené s aspiráciou kostnej drene a biopsiou patrí bolesť, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, podliatiny alebo infekcia v mieste vpichu ihly. V mieste vpichu ihly sa môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu biopsie.

Lumbálna punkcia

Medzi riziká spojené s lumbálnou punkciou (odberom mozgovomiechového moku) patrí bolesť, nepríjemné pocity, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, podliatina v mieste vpichu ihly alebo zanesenie infekcie do mozgovomiechového moku. Niektorí ľudia trpia po lumbálnej punkcii bolesťami hlavy. Môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu.

Biopsia lymfatickej uzliny

Medzi riziká spojené s biopsiou lymfatickej uzliny patrí bolesť, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, nahromadenie lymfy (seróm), podliatina alebo infekcia v mieste biopsie. Môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu biopsie.

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ SO STRATOU SÚKROMIA

Hoci vaše genetické informácie (napr. informácie o zdedených mutáciách) nebudú obsahovať žiadne osobné identifikačné údaje, hrozí veľmi malé riziko, že by sa mohli spojiť s nejakou externou verejnou databázou a použiť na zistenie vašej totožnosti a totožnosti vašich pokrvných príbuzných. Keďže niektoré genetické rozdiely môžu pomôcť predvídať budúce zdravotné problémy, ktoré sa môžu vyskytnúť u vás alebo u vašich pokrvných príbuzných, môžu byť tieto informácie zaujímavé pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, zdravotné a životné poisťovne a ďalšie skupiny osôb. Vaše genetické informácie sa teoreticky môžu použiť spôsobmi, ktoré by vám alebo vašej rodine mohli spôsobiť ťažkosti, napríklad ak odhalia, že vy alebo niektorý váš pokrvný príbuzný ste nositeľmi nejakého dedičného ochorenia. Vaše súkromie je veľmi dôležité a spoločnosť Roche používa mnohé bezpečnostné opatrenia na ochranu vášho súkromia. Nie je však možné zaručiť, že vaša totožnosť zostane navždy utajená. Podrobnejšie informácie o právnych predpisoch na ochranu pred určitou genetickou diskrimináciou sú uvedené v časti „Zostanú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?“.

REPRODUKČNÉ RIZIKÁ

RIZIKÁ PRE ŽENY

Ak ste tehotná, otehotniete alebo ak v súčasnosti dojčíte, nemôžete sa zúčastniť na tomto skúšaní, pretože by to vás alebo vaše dieťa mohlo vystaviť neznámemu riziku.

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

Ak ste žena a môžete otehotnieť, musíte predtým, než vás môžu zaradiť do skúšania, podstúpiť tehotenský test z krvi, ktorým sa potvrdí, že nie ste tehotná. V pravidelných intervaloch počas skúšania vám budú robiť aj tehotenské testy z moču. Ak bude výsledok tehotenského testu z moču pozitívny, skúšanú liečbu vám nepodajú a vykoná sa tehotenský test z krvi. Ak bude výsledok tehotenského testu z krvi pozitívny, nedostanete už žiadne ďalšie dávky skúšanej liečby.

Ak môžete otehotnieť, musíte súhlasiť, že počas užívania liečby v skúšaní a 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabu s rituximabom), budete dodržiavať sexuálnu abstinenciu (ak je to váš obvyklý životný štýl) alebo budete používať metódy zabraňujúce počatiu, ktoré skúšajúci považuje za účinné (napríklad perorálnu antikoncepciu [antikoncepčné tabletky], injekčne podávanú alebo implantovanú antikoncepciu) a ktoré nebudú prekážať (nie sú kontraindikované) navrhovanému klinickému skúšaniu minimálne 28 dní pred začiatkom užívania liečby v skúšaní. Overte si u skúšajúceho, ktoré metódy zabraňujúce počatiu máte používať.

Počas 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby tiež nesmiete dojsť.

Berte, prosím, na vedomie riziko, že môže dôjsť k tehotenstvu aj napriek zodpovednému použitiu spoľahlivého spôsobu kontroly počatia. Musíte súhlasiť, že svojho skúšajúceho lekára budete čo najskôr informovať o akomkoľvek zlyhaní správneho používania metódy kontroly počatia alebo, ak budete mať podozrenie, že ste otehotneli počas skúšania alebo v priebehu 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabom s rituximabom). Skúšajúci alebo niekto z personálu skúšania vás poučí o možných rizikách pre plod a o možnostiach, ktoré máte k dispozícii. Skúšajúci vás tiež bude chcieť sledovať dovtedy, kým nebude známy výsledok tehotenstva.

RIZIKÁ PRE MUŽOV

Ak ste muž, ktorý môže splodiť dieťa, očakáva sa, že budete používať niektorú účinnú metódu zabraňujúcu počatiu, aby ste zabránili vystaveniu plodu potenciálne nebezpečnému neznámemu riziku. Musíte súhlasiť s tým, že počas liečebnej fázy a najmenej 3 mesiace od vašej poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabom s rituximabom): 1) budete používať niektorú bariérovú metódu zabraňujúcu počatiu (napr. prezervatívy) a 2) budete od svojej partnerky požadovať, aby používala ďalšiu metódu zabraňujúcu počatiu, napríklad perorálnu antikoncepciu (antikoncepčné tabletky), vnútromaternicové teliesko. Metódy zabraňujúce počatiu, ktoré si zvolíte, musí ošetrojúci lekár považovať za účinné a počas celého trvania liečby by nemali prekážať priebehu navrhovaného skúšania. Musíte vziať na vedomie riziko, že k otehotneniu môže dôjsť aj napriek zodpovednému používaniu spoľahlivej metódy zabraňujúcej počatiu. Musíte súhlasiť, že skúšajúceho budete ihneď informovať, ak nedodržíte správne používanie metódy zabraňujúcej počatiu alebo ak vaša partnerka otehotnie. Skúšajúci alebo niekto z personálu skúšania vás poučí o možných rizikách pre plod a o možnostiach, ktoré vy a vaša partnerka máte k dispozícii a bude sa snažiť kontaktovať vašu partnerku, aby získal povolenie na zbieranie informácií o tehotenstve a dieťati. Na tomto skúšaní sa

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

môžete naďalej zúčastňovať bez ohľadu na to, ako sa vaša partnerka rozhodne.

Počas tohto skúšania a 3 mesiace od vašej poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabom s rituximabom) by ste nemali darovať spermie.

Má účasť na skúšaní nejaké výhody?

Nemožno zaručiť, že vám účasť na tomto skúšaní prinesie nejaký prospech a účasťou na ňom sa váš zdravotný stav môže ale aj nemusí zlepšiť. Informácie z tohto skúšania môžu lekárom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe a rituximabe a o liečbe MCL, MZL a WM. Z týchto informácií môžu mať v budúcnosti prospech ďalší pacienti s MCL, MZL a WM alebo podobným ochorením.

Dostanem nové informácie?

Počas skúšania vás budeme včas informovať o všetkých nových zisteniach alebo zmenách v skúšaní, ktoré by mohli mať vplyv na vaše zdravie alebo ochotu pokračovať v skúšaní. Keď budete súhlasiť s pokračovaním v účasti aj potom, čo vás oboznámi s týmito novými informáciami, požiadame vás alebo vášho zákonného zástupcu o podpísanie doplneného informovaného súhlasu.

Áké mám možnosti, ak sa nezúčastním na skúšaní?

Medzi vaše ďalšie možnosti patrí napríklad:

- Dostávať liečbu alebo zdravotnú starostlivosť na svoje nádorové ochorenie bez účasti na skúšaní.

V závislosti od toho, akú liečbu ste už užívali, môžu pre vás byť k dispozícii iné, schválené druhy liečby, ktoré by mohli byť pre vás prospešné. Medzi tieto druhy liečby patria také, ktoré môžu zmenšiť nádor, oneskoriť progresiu nádorového ochorenia, poskytnúť úľavu od príznakov alebo vám predĺžiť život, a môže medzi ne patriť chemoterapia určená na liečbu MCL, MZL a WM, alebo iné liečby, ktoré sú cielené na určité abnormality, typické pre lymfóm. O týchto možnostiach by ste sa mali poradiť so svojím lekárom.

- Zúčastniť sa iného skúšania.
- Nepodstupovať žiadnu liečbu.
- Dostávať zdravotnú starostlivosť, ktorá prináša len úľavu od príznakov, nazývanú paliatívna starostlivosť.

Tento druh starostlivosti pomáha znižovať bolesť, únavu, nechť do jedla a ďalšie problémy spôsobené nádorovým ochorením. Nelieči samotné nádorové ochorenie.

Skôr než sa rozhodnete, či sa skúšania zúčastníte, porozprávajte sa so skúšajúcim o možnostiach, ktoré máte a o rizikách a prínosoch každej z týchto možností. Podpísaním tohto súhlasu potvrdzujete, že ste si zvolili experimentálnu liečbu namiesto v súčasnosti schválených druhov liečby, ktoré by pre vás mohli byť dostupné.

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0,07 Nov 2017)

Budem dostávať skúšaný liek aj po skončení skúšania?

Skúšaný liek spoločnosti Roche (atezolizumab) budete môcť bezplatne dostávať aj po dokončení skúšania za predpokladu, že budú splnené všetky nasledujúce podmienky:

- Máte život ohrozujúce alebo závažné ochorenie a pokračovanie v liečbe skúšaným liekom bude u vás potrebné na zachovanie vášho zdravia a celkovej pohody.
- Nebudú pre vás dostupné žiadne iné vhodné možnosti liečby.
- Spolu so svojím lekárom dodržíte a splníte všetky právne predpisy alebo požiadavky kontrolných úradov, ktoré sa na vás vzťahujú.

Skúšaný liek spoločnosti Roche (atezolizumab) nebudete môcť dostávať po dokončení skúšania, ak bude splnená ktorákoľvek z nasledujúcich podmienok:

- Skúšaný liek má na Slovensku platnú registráciu a je pre vás primerane dostupný na liečbu ochorenia skúšanom v tomto skúšaní (napr. je hrazený z vášho zdravotného poistenia alebo by vás inak nedostal do finančných ťažkostí).
- Spoločnosť Roche ukončila ďalší vývoj lieku alebo údaje naznačujú, že liek nie je pri MCL, MZL alebo WM účinný.
- Spoločnosť Roche má odôvodnené obavy o bezpečnosť lieku pri liečbe MCL, MZL alebo WM.
- Ďalší prístup k lieku nepovoľujú právne predpisy vašej krajiny.

Celosvetové interné predpisy spoločnosti Roche o ďalšom prístupe ku skúšaným liekom sú dostupné na nasledujúcej internetovej stránke:

http://www.roche.com/policy_continued_access_to_investigational_medicines.pdf

Bude ma účasť v skúšaní niečo stáť?

Počas účasti na tomto skúšaní budete atezolizumab a rituximab dostávať bezplatne. Aj všetky postupy požadované len pre toto skúšanie, ktoré nie sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, sa budú poskytovať bezplatne. Lieky a služby kliniky, nemocnice a lekárov, ktoré sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, bude hradiť vaša zdravotná poisťovňa.

Keď sa vaša účasť na skúšaní skončí, bude všetky lieky a služby kliniky, nemocnice a lekárov, ktoré sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, hradiť vaša zdravotná poisťovňa.

Čo ak v dôsledku účasti v skúšaní utrpím nejaké poškodenie zdravia?

Je dôležité, aby ste skúšajúcemu povedali, keď sa budete domnievať, že ste kvôli účasti na tomto skúšaní utrpeli nejaké poškodenie zdravia. Môžete mu to povedať osobne alebo mu zavolať na telefónne číslo, uvedené na prvej strane tohto dokumentu.

Ak v dôsledku účasti na tomto skúšaní utrpíte nejaké poškodenie zdravia, poskytnú vám zdravotnú starostlivosť. Skúšajúci vám vysvetlí, aké možnosti liečby máte a kde sa môžete liečiť.

Spoločnosť Roche uhradí vám alebo vašim pozostalým primerané náklady na urgentnú liečbu akéhokoľvek poškodenia zdravia, ktoré vznikne priamo použitím skúšaného lieku, ale len za nasledujúcich podmienok:

- Spoločnosť Roche a skúšajúci sa zhodnú, že poškodenie zdravia vzniklo v dôsledku skúšaného lieku a nie existujúceho zdravotného problému;
- Tieto náklady nepokrýva vaše zdravotné poistenie;
- Poškodenie zdravia nevzniklo v dôsledku nedodržania protokolu alebo pokynov skúšania, alebo z nedbalosti, chybou alebo nesprávnym konaním personálu skúšania.

Okrem bodov uvedených vyššie sa neposkytuje žiadna iná forma úhrady.

Aby bola spoločnosť Roche schopná uspokojiť nároky na finančné odškodnenie, udržiava v platnosti poistnú zmluvu s Allianz – Slovenská poisťovňa, a.s., číslo poistnej Zmluvy 491 100 773 o poistení zodpovednosti zadávateľa za škodu, ak by v súvislosti s klinickým skúšaním došlo k poškodeniu zdravia alebo úmrtiu účastníka.

Aké sú moje práva, ak sa zúčastním na tomto skúšaní?

Účasť na tomto skúšaní je vašou voľbou. Môžete sa rozhodnúť, či sa skúšania zúčastníte alebo nie. Ak sa rozhodnete zúčastniť, môžete zo skúšania kedykoľvek vystúpiť. Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nehrozia vám žiadne postihy a neprídete o žiadne výhody, na ktoré máte nárok. Vystúpenie zo skúšania nebude mať vplyv na vašu zdravotnú starostlivosť.

Ak následkom účasti v skúšaní utrpíte nejaké poškodenie zdravia, podpísaním tohto súhlasu nestrácate svoje zákonné právo žiadať odškodnenie.

Budú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?

ÚDAJE PACIENTOV

V rámci tohto klinického skúšania bude o vás skúšajúci, zdravotné sestry a ďalší personál pracoviska skúšania zbierať a zaznamenávať zdravotné a osobné údaje, ako napríklad informácie o vašom celkovom zdravotnom stave, o tom, ako ste odpovedali na skúšaný liek, aké vedľajšie účinky sa u vás vyskytli a výsledky vyšetrení vykonaných počas skúšania. Zozbierané informácie o vás bude uchovávať pracovisko skúšania, spoločnosť QuintilesIMS a spoločnosť Roche. Máte určité práva na prístup k osobným údajom, ktoré sa o vás zbierajú a na opravu nepresností v týchto údajoch.

Informácie zozbierané pre toto skúšanie sa budú uchovávať tak dlho, ako to požadujú

právne predpisy. To môže byť až 15 rokov alebo dlhšie.

Dôvernosť vašich zdravotných a osobných údajov sa bude zachovávať v maximálnom možnom rozsahu. Vaše zdravotné a osobné údaje sa môžu odovzdávať, ak to budú požadovať právne predpisy.

Aby sa zabezpečilo, že vaše zdravotné a osobné údaje zostanú dôverné, nebudú tlačivé, záznamy a vzorky, ktoré skúšajúci poskytuje klinickej výskumnej organizácii (CRO) alebo zadávateľovi skúšania, označené vašim menom, fotografiou, ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi. Namiesto toho vás bude označovať jednoznačné kódové číslo a údaje o tomto kóde sa budú uchovávať na zabezpečenom mieste, s prístupom obmedzeným len na členov tímu skúšania.

Nasledujúce osoby a skupiny osôb (vrátane osôb v iných krajinách) si môžu prezerať a/alebo kopírovať vaše zdravotné a osobné údaje, aby sa uistili, že sa skúšanie vykonáva správne, aby skontrolovali kvalitu údajov skúšania, na výskumné účely a/alebo na podporu zdravotnej starostlivosti a vedy:

- Zmluvní monitori klinického skúšania spoločnosti Roche, ich priami nadriadení, osoby zodpovedné za kontrolu kvality za spolupracujúcu zmluvnú výskumnú organizáciu (QuintilesIMS), zástupcovia spoločnosti Roche, zodpovední za riadenie klinických skúšaní a osoby zodpovedné za kontrolu kvality,
- Spolupracovníci a držitelia licencií spoločnosti Roche (osoby a spoločnosti, ktoré spolupracujú so spoločnosťou Roche), audítori klinických skúšaní pracujúci pre Roche,
- Členovia etickej komisie zodpovednej za ochranu práv a bezpečnosti pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických skúšaní,
- Inšpektori Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv a poverení zamestnanci ďalších kontrolných zdravotníckych úradov (štátne orgány zapojené do kontroly bezpečnosti klinického výskumu).

V súlade so zásadami spoločnosti Roche o transparentnosti údajov z klinických skúšaní sa klinické údaje zozbierané o vás v tomto skúšaní, môžu poskytovať aj kvalifikovaným výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní, na výskumné účely a na podporu vedy a zdravotníctva. V takýchto prípadoch sa podniknú ďalšie opatrenia na ochranu vášho súkromia. Skôr než títo výskumní pracovníci dostanú vaše zdravotné a osobné údaje, musia sa zaviazvať, že ich použijú len na výskumné účely a že sa nepokúsia spätne spojiť vaše údaje s vašou totožnosťou.

Skúšajúci bude informovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, s ktorým ste uzatvorili zmluvu o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a vašu zdravotnú poisťovňu o tom, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.

Vaše údaje z genetického výskumu (napr. údaje o zdedených mutáciách) sa môžu poskytovať výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní a zasielať

do štátnych alebo iných databáz zdravotníckeho výskumu, aby k nim mal prístup široký okruh ďalších výskumných pracovníkov. Nebudú označené vašim menom ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi.

Opis tohto klinického skúšania bude k dispozícii aj na stránkach <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> a <https://clinicaltrials.gov/>. Tieto internetové stránky nebudú obsahovať žiadne informácie, z ktorých by sa dala zistiť vaša totožnosť. Nanajvýš budú obsahovať súhrn výsledkov skúšania. Skúšanie si na týchto internetových stránkach môžete kedykoľvek vyhľadať.

VÝSLEDKY SKÚŠANIA

Správu z klinického skúšania, obsahujúcu výsledky tohto skúšania, poskytneme každému, kto si vyžiada jej výtlačok. Skôr než sa táto správa poskytne, podniknú sa ďalšie opatrenia na ochranu vašich údajov pred ich spätným spojením s vašou totožnosťou.

Výsledky prieskumných analýz biomarkerov, vrátane analýz genetického materiálu, sa nesprístupnia vášmu lekárovi, pokiaľ to nepožadujú právne predpisy. Informácie z tejto analýzy nebudú súčasťou vašich zdravotných záznamov a nebudú sa odovzdávať vašej poisťovni ani zamestnávateľovi.

Celosvetové interné predpisy spoločnosti Roche o výmene údajov z klinických skúšaní sú dostupné na nasledujúcej internetovej stránke:

http://www.roche.com/dam/jcr:1c46aa73-cea0-4b9b-8eaa-e9a788ed021b/en/roche_global_policy_on_sharing_of_clinical_study_information.pdf

Ako sa budú používať a odovzdávať zdravotné údaje, z ktorých sa dá zistiť moja totožnosť?

Podpísaním tohto informovaného súhlasu dávate pracovisku skúšania povolenie na používanie a odovzdávanie (poskytovanie) zdravotných údajov, z ktorých sa dá zistiť vaša totožnosť, na účely tohto klinického skúšania a na výskum súvisiaci s MZL, MCL a WM, spoločnými metabolickými dráhami (prepojeniami) medzi chorobami, použitím atezolizumabu, obinutuzumabu a rituximabu pri liečbe ochorení a vývojom vyšetrení, ktoré pomáhajú odhaliť alebo lepšie pochopiť vaše ochorenie. Tento informovaný súhlas nemusíte podpísať, ak to však neurobíte, nebudete sa môcť zúčastniť na tomto klinickom skúšaní.

Zdravotné údaje, ktorých použitie a odovzdávanie povoľujete, zahŕňajú všetky zdravotné údaje o vás, ktoré už boli alebo ešte len budú vytvorené alebo získané pracoviskom skúšania a ktoré sú uvedené vo vašich zdravotných záznamoch uložených na pracovisku skúšania.

Zdravotné informácie, ktoré uvádzajú vašu totožnosť, môžu používať a/alebo môžu byť

spriístupnené spoločnosti Roche, jej pracovníkom vykonávajúcim monitorovanie skúšania, zástupcom, spolupracovníkom a držiteľom licencií, etickej komisii alebo iným vnútroštátnym a miestnym zdravotným orgánom, ktorí sú uvedení v časti „Budú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?“. Vaše zdravotné informácie, výskumné vzorky a údaje sa môžu analyzovať v rôznych krajinách na celom svete. Títo ľudia alebo skupiny ľudí môžu byť v krajinách s nižším stupňom ochrany zabezpečenia osobných údajov a práv než v krajine, kde sa toto klinické skúšanie vykonáva.

Niektoré infekčné ochorenia (napr. HIV, hepatitída a pod.) sú povinne hlásenými ochoreniami. Ak budete mať pozitívny výsledok vyšetrenia na tieto ochorenia, podľa právnych predpisov musí skúšajúci nahlásiť vašu totožnosť na príslušné úrady.

Kto mi môže zodpovedať otázky o skúšaní?

Ak budete mať akékoľvek otázky alebo obavy spojené so skúšaním, ak budete chcieť odvolať súhlas s účasťou na tomto skúšaní alebo ak si budete myslieť, že ste v dôsledku účasti utrpeli nejaké poškodenie zdravia súvisiace so skúšaním, môžete sa poradiť so skúšajúcim. Skúšajúceho, MUDr. {meno skúšajúceho}, môžete kontaktovať na telefónnom čísle {telefónne číslo}.

Dostanete kartu účastníka skúšania, na ktorej bude uvedené, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní. Na karte bude uvedené meno a telefónne číslo lekára skúšania. Pokiaľ sa budete zúčastňovať na skúšaní, noste túto kartu účastníka skúšania vždy pri sebe.

V prípade otázok o právach, ktoré máte, kým sa zúčastňujete na tomto skúšaní, môžete kontaktovať Etickú komisiu Univerzitnej nemocnice Martin (skupinu ľudí, ktorá posudzuje skúšanie s ohľadom na ochranu vašich práv) na telefónnom čísle 043 / 4 222 489 alebo 043 / 4 203 484.

Ak budete mať kedykoľvek počas tohto skúšania pocit, že vás dostatočne neinformovali o vašich právach na ochranu dôvernosti vašich zdravotných údajov, alebo že dôvernosť vašich zdravotných údajov nebola dostatočne chránená, môžete kontaktovať {lokálnu etickú komisiu} na adrese {adresa, telefónne číslo}.

V prípade, že máte záujem o ďalšie informácie o klinickom skúšaní, môžete kontaktovať národného koordinátora pre toto skúšanie, {meno koordinujúceho skúšajúceho}, na telefónnom čísle {telefónne číslo}.

Všeobecný súhlas s účasťou na skúšaní

- Prečítal/a som si túto Informáciu pre pacienta, porozumel/a som jej a mal/a som dostatok času porozmýšľať, či sa chcem na skúšaní zúčastniť. Bol/a som poučený/á o svojich právach a povinnostiach účastníka na tomto skúšaní a boli mi poskytnuté informácie o účele, cieľoch a dôvodoch uskutočnenia tohto skúšania, o možných výhodách a prínose tohto skúšania pre moju osobu, ako aj rizikách a nevýhodách vyplývajúcich pre mňa z tohto skúšania. Bol som poučený/á o iných možnostiach liečby, o zabezpečení dôvernosti mojich osobných údajov, o mojich právach ako účastníka klinického skúšania, ako aj o možnosti kedykoľvek odstúpiť od klinického skúšania a o spôsobe a následkoch jeho prípadného prerušenia. Bol/a som tiež informovaný/á aj o zdrojoch financovania tohto klinického skúšania a o plánovanom použití jeho výsledkov.
- Všetky moje otázky boli uspokojivo zodpovedané.
- Dobrovoľne súhlasím s účasťou na tomto klinickom skúšaní, dodržiavaním postupov skúšania a poskytnutím informácií, ktoré odo mňa bude požadovať skúšajúci, zdravotné sestry alebo ďalší pracovníci skúšania.
- Rozumiem, že z tohto skúšania môžem kedykoľvek vystúpiť bez uvedenia dôvodu a bez toho, aby to malo vplyv na moju ďalšiu zdravotnú starostlivosť alebo práva.
- Dostal/a som podpísaný a datovaný rovnopis tejto Informácie pre pacienta a informovaného súhlasu, ktorý si ponechávam.
- Súhlasím s realizáciou všetkých výkonov a vyšetrení tak, ako je to podrobne opísané v tejto informácii pre pacienta.
- Týmto udeľujem svoj výslovný súhlas, aby na účely tohto klinického skúšania bola použitá časť vzorky môjho tkaniva odobratého dňa {dátum}, ktorá je uchovávaná poskytovateľom zdravotnej starostlivosti [špecifikácia poskytovateľa zdravotnej starostlivosti], a to spôsobom a na účely klinického skúšania špecifikované v tomto informovanom súhlase
- Dávam povolenie, aby sa v rámci tohto skúšania zbierali a používali moje osobné údaje a boli:
 - označené len mojím číslom pacienta v skúšaní,
 - kontrolované, spracovávané a odovzdávané zadávateľom a jeho poverenými zástupcami,
 - posudzované alebo kontrolované centrálnymi alebo lokálnymi etickými komisiami,
 - publikované a odosielané kontrolným úradom alebo zdravotným poisťovniam v mojej krajine alebo iných krajinách,
 - v prípade potreby prenášané do akejkoľvek krajiny, kde môžu platiť menej prísne právne predpisy na ochranu osobných údajov.Rozumiem, že všetky získané informácie o mojej osobe budú podliehať zákonu o ochrane osobných údajov a zásadám zachovania dôvernosti údajov účastníka klinického skúšania.
- Súhlasím, aby skúšajúci informoval o mojej účasti na skúšaní poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, s ktorými mám uzatvorené zmluvy o poskytovaní zdravotnej starostlivosti, a mohol ich požiadať o informácie o mojom zdravotnom stave.

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

- Súhlasím, aby bola o mojej účasti na skúšaní informovaná moja zdravotná poisťovňa, v ktorej mám uzatvorené zdravotné poistenie a v prípade potreby aj ŠÚKL a príslušná Etická komisia.
- Rozumiem, že na vyžiadanie môjho povolenia v súvislosti s týmto skúšaním alebo jeho ľubovoľnou časťou, ma možno kontaktovať aj neskôr v priebehu klinického skúšania.

Meno a priezvisko pacienta (tlačeným písmom)

V prípade potreby – meno a priezvisko zákonného zástupcu pacienta (tlačeným písmom)

Vzťah k pacientovi

Podpis pacienta alebo pacientovho zákonného zástupcu

Dátum podpisu

Ja, dolupodpísaný/á, som tento informovaný súhlas úplne a podrobne vysvetlil/a uvedenému pacientovi alebo jeho zákonnému zástupcovi a potvrdzujem, že som preveril/a právnu spôsobilosť pacienta/ky na podpis tohto informovaného súhlasu tým, že som skontroloval/a jeho/jej občiansky preukaz.

Meno a priezvisko osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu (tlačeným písmom)

Podpis osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu

Dátum podpisu

Meno a priezvisko nestranného svedka^a (tlačeným písmom)

Podpis nestranného svedka^a

Dátum podpisu

^a Ak zodpovedný skúšajúci alebo etická komisia považujú podpis svedka za potrebný (podľa smernice ICH pre správnu klinickú prax [E6], 4.8.9).

SÚHLAS S DOBROVOLNÝM UCHOVÁVANÍM VZORIEK VO VÝSKUMNOM ARCHÍVE BIOLOGICKÝCH VZORIEK

Úvod

Spoločnosť Roche by chcela lepšie pochopiť, prečo je u niektorých pacientov vyššia pravdepodobnosť odpovede na liečbu, než u iných a podporiť tak vývoj personalizovaných liekov (získať správny liek pre správneho pacienta). Spoločnosť Roche by tiež chcela použiť zvyšné (nepoužitú) vzorky krvi (okrem tých, ktoré sa odobrali na vyšetrenia, ktorými sa zisťuje, ako sa atezolizumab alebo rituximab v tele spracovávajú a či si vaše telo vytvára protilátky proti atezolizumabu alebo rituximabu) a vzorky nádorového tkaniva, ktoré vám odobrali počas skúšania, spolu so všetkými ďalšími vzorkami, ktoré sa lekár rozhodol odobrať počas skúšania.

Ak budete súhlasiť s poskytnutím zvyšných vzoriek na výskum, budú sa uchovávať vo výskumnom archíve biologických vzoriek (Research Biosample Repository, RBR), čo je miesto, kde sa zabezpečeným spôsobom uchovávajú ľudské vzorky. Vaše vzorky sa budú v archíve RBR uchovávať najviac 15 rokov od zverejnenia záverečnej správy z výsledkov skúšania.

Darovanie vzoriek do archívu RBR je úplne dobrovoľné. Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nebude to mať vplyv na vašu účasť na hlavnom skúšaní ani na vašu zdravotnú starostlivosť.

Prečo sa tieto vzorky zbierajú a uchovávajú?

Vzorky z archívu RBR sa môžu použiť na to, aby výskumným pracovníkom pomohli:

- Lepšie pochopiť, prečo je u niektorých ľudí vyššia pravdepodobnosť odpovede na lieky, než u iných.
- Lepšie pochopiť, ako a prečo sa ochorenia správajú u rôznych ľudí rôzne.
- Vyvinúť nové spôsoby liečby ochorení alebo zdravotných problémov.
- Zistiť, prečo je u niektorých ľudí vyššia pravdepodobnosť vedľajších účinkov liekov, než u iných.
- Zistiť, ako sa lieky spracovávajú v tele a aký vplyv má takáto liečba na ľudské telo.
- Vyvinúť lepšie metódy prevencie chorôb alebo ich skoršej liečby.
- Vyvinúť alebo zlepšiť vyšetrenia, ktoré pomáhajú odhaliť a pochopiť ochorenia, aby bolo možné nájsť ten správny liek pre správneho pacienta.
- Analyzovať genómový materiál, aby sa mohol skúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia

Genómový materiál (DNA a RNA) slúži ako návod pre bunky, ktoré tvoria naše telo. Vaše vzorky sa môžu použiť na analýzu celého genómu (všetkej DNA) pomocou sekvenovania celého genómu (WGS), analýzu všetkej DNA, ktorá

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

kóduje proteíny pomocou sekvenovania celého exómu (WES), analýzu častí DNA ktoré kódujú určité proteíny, alebo na výskum génových interakcií, aby sa zistili zdedené aj nezdedené mutácie v tele a mohol sa tak preskúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia.

Analýzy vzoriek odobratých od veľkého počtu pacientov a zdravých dobrovoľníkov môžu výskumným pracovníkom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe, rituximabe a podobných liekoch, MCL, MZL, WM a ďalších ochoreniach, odhaliť možné súvislosti medzi ochoreniami, zistiť, ako môžu zmeny v poradí (sekvencii) génov ovplyvniť určité ochorenie alebo odpoveď určitého človeka na liečbu a objaviť nové cesty vývoja liekov a personalizovaných terapií.

Čo sa stane, keď budem súhlasiť s účasťou?

Ak budete súhlasiť s účasťou na RBR, nebudú sa odoberať žiadne nové vzorky. Vzorky určené na skladovanie v RBR budú zvyšné alebo nespotrebované časti vzoriek, ktoré sa už odobrali v rámci skúšania, ako sa uvádza nižšie:

- Lekára alebo nemocnicu požiadame, aby spoločnosti Roche zaslali archivovanú vzorku nádorového tkaniva, aby sa z nej mohla odobrať malá časť a odoslať do RBR. Spoločnosť Roche vráti všetko zvyšné tkanivo vášmu lekárovi alebo nemocnici.
- Lekára alebo nemocnicu požiadame, aby spoločnosti Roche zaslali novo odobratú vzorku nádorového tkaniva. Všetok zvyšný alebo nepoužitý nádorový materiál sa bude uchovávať v RBR.
- Zvyšné alebo nepoužité vzorky krvi a nádorového tkaniva sa odošlú do RBR a nebudete musieť podstupovať žiadne ďalšie odbery ani zákroky.

Aké sú možné vedľajšie účinky alebo riziká?

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ S ODBEROM VZORIEK

Riziká spojené s účasťou na RBR sú uvedené nižšie:

- S darovaním zvyšných vzoriek krvi a nádorového tkaniva do RBR nie sú spojené žiadne ďalšie riziká.

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ SO STRATOU SÚKROMIA

Hoci vaše genetické informácie (napr. informácie o zdedených mutáciách) nebudú obsahovať žiadne osobné identifikačné údaje, hrozí veľmi malé riziko, že by sa mohli spojiť s nejakou externou verejnou databázou a použiť na zistenie vašej totožnosti a totožnosti vašich pokrvných príbuzných. Keďže niektoré genetické rozdiely môžu pomôcť predvídať budúce zdravotné problémy, ktoré sa môžu vyskytnúť u vás alebo u vašich pokrvných príbuzných, môžu byť tieto informácie zaujímavé pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, zdravotné a životné poisťovne a ďalšie skupiny osôb. Vaše

genetické informácie sa teoreticky môžu použiť spôsobmi, ktoré by vám alebo vašej rodine mohli spôsobiť ťažkosti, napríklad ak odhalia, že vy alebo niektorý váš pokrvný príbuzný ste nositeľmi nejakého dedičného ochorenia. Vaše súkromie je veľmi dôležité a spoločnosť Roche používa mnohé bezpečnostné opatrenia na ochranu vášho súkromia. Nie je však možné zaručiť, že vaša totožnosť zostane navždy utajená.

Má darovanie vzoriek nejaké výhody?

Z darovania vzoriek nezískate žiadny priamy prospech. Z výskumu vykonaného na týchto vzorkách však môžu mať v budúcnosti prospech ďalší pacienti s MZL, MCL, WM alebo podobným ochorením.

Dostanem za darovanie vzoriek zaplatené?

Za darovanie vzoriek do archívu RBR nedostanete zaplatené.

Informácie z tohto výskumu môžu viesť k objavom a vynálezom alebo vývoju komerčných produktov. Práva na ne budú patriť spoločnosti Roche. Ani vy ani nikto z vašej rodiny nezíska žiadny finančný prospech ani vyrovnanie za akýkoľvek vývoj, vynálezy alebo iné objavy, ktoré môžu vzniknúť z týchto informácií a nebudete mať na ne žiadne práva.

Ako sa bude chrániť moje súkromie?

Aby sa zabezpečilo, že vaše zdravotné údaje zostanú dôverné, budú tlačivá, záznamy a vzorky uchovávané spoločnosťou Roche pre archív RBR označené vašim identifikačným číslom pacienta. Nebudú označené vašim menom, fotografiou ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi. Pre vzorky a zdravotné údaje sa bude zachovávať rovnaká úroveň ochrany osobných údajov, ako je opísaná vyššie pre hlavné skúšanie.

Vzorky pre archív RBR a s nimi spojené výskumné údaje môže v rôznych krajinách celého sveta skúmať spoločnosť Roche, osoby a spoločnosti, ktoré s ňou spolupracujú, a ďalšie osoby, ktoré konajú v mene spoločnosti Roche. Spoločnosť Roche potom môže výsledky tohto výskumu podávať na zdravotnícke úrady na celom svete. Informácie z tohto výskumu sa môžu publikovať v lekárskom časopise alebo prezentovať na vedeckých konferenciách, aby sa o výsledkoch dozvedeli aj ďalší lekári. Vaša totožnosť nebude odhalená.

Informácie z analýz týchto vzoriek nesprístupníme ani vám, ani vášmu lekárovi, pokiaľ to nepožadujú právne predpisy. Informácie z tejto analýzy nebudú súčasťou vašich zdravotných záznamov a nebudú sa odovzdávať vašej poisťovni ani zamestnávateľovi.

Vaše údaje z genetického výskumu sa môžu odovzdávať výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní a zasielať do štátnych alebo iných databáz zdravotníckeho výskumu, aby k nim mal prístup široký okruh ďalších výskumných

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu, ATEZOLIZUMAB / RITUXIMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for Study MO39107 Atezolizumab_Rituximab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

pracovníkov. Nebudú označené vaším menom ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi.

Môžem zmeniť názor na uchovávanie mojich vzoriek v RBR?

Áno, svoj názor môžete kedykoľvek zmeniť. Ak si budete želať odvolať súhlas s použitím vašich vzoriek počas skúšania, povedzte skúšajúcemu, že si už nepravate, aby sa vaše vzorky uchovávali alebo používali na výskum. Ak si budete želať odvolať súhlas po ukončení skúšania, postupujte podľa pokynov, ktoré vám dá skúšajúci. Po odvolaní vášho súhlasu sa všetky zvyšné vzorky zlikvidujú, alebo ak to nebude technicky možné (napr. po odbere vzoriek tkaniva na analýzu metódou mikropolí alebo mikročipov), nebudú sa už dať spojiť s vašou totožnosťou. Ak zmeníte názor, keď sa vaše vzorky už analyzovali, zostanú tieto výsledky súčasťou celkových údajov skúšania. V prípade vašej smrti alebo straty spôsobilosti sa vaše vzorky a údaje budú v rámci RBR ďalej používať. Ak odvoláte súhlas pre hlavné skúšanie alebo z neho vystúpite, vaše vzorky pre RBR sa budú ďalej uchovávať a používať na výskum, pokiaľ výslovne nepožiadate o ich zlikvidovanie.

Podpis

Dobrovoľne súhlasím a povoľujem, aby sa moje zvyšné vzorky uchovávali v RBR a použili na vyššie opísané druhy výskumu.

Meno a priezvisko pacienta (tlačeným písmom)

V prípade potreby – meno a priezvisko zákonného zástupcu pacienta (tlačeným písmom)

Vzťah k pacientovi

Podpis pacienta alebo pacientovho zákonného zástupcu

Dátum podpisu

Ja, dolupodpísaný/á, som tento informovaný súhlas úplne a podrobne vysvetlil/a uvedenému pacientovi alebo jeho zákonnému zástupcovi.

Meno a priezvisko osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu (tlačeným písmom)

Podpis osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu

Dátum podpisu

Meno a priezvisko nestranného svedka^a (tlačeným písmom)

Podpis nestranného svedka^a

Dátum podpisu

^a Ak zodpovedný skúšajúci alebo etická komisia považujú podpis svedka za potrebný (podľa smernice ICH pre správnu klinickú prax [E6], 4.8.9).

**INFORMÁCIA PRE PACIENTA A INFORMOVANÝ SÚHLAS
PRE PACIENTOV S LYMFÓMOM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK A
WALDENSTRÖMOVOU MAKROGLOBULINÉMIOU**

NÁZOV: SKÚŠANIE FÁZY II SKÚMAJÚCE BEZPEČNOSŤ
A ÚČINNOSŤ ATEZOLIZUMABU PODÁVANÉHO
V KOMBINÁCII S OBINUTUZUMABOM ALEBO
RITUXIMABOM, TERAPIOU CIELENOU PROTI
ANTIGÉNU CD20 U PACIENTOV
S RECIDIVUJÚCIM ALEBO REFRAKTÉRNYM
LYMFÓMOM Z PLÁŠŤOVÝCH BUNIEK,
LYMFÓMOM Z MARGINÁLNEJ ZÓNY A
WALDENSTRÖMOVOU MAKROGLOBULINÉMIOU

ČÍSLO PROTOKOLU: MO39107

ZADÁVATEĽ: F. Hoffmann-La Roche Ltd

**NÁZOV SKÚŠANÉHO
LIEKU:** atezolizumab, obinutuzumab

**NÁZOV A ADRESA
ZDRAVOTNÍCKEHO
ZARIADENIA:** {Názov a adresa }

MENO SKÚŠAJÚCEHO: {Meno}

**KONTAKTNÉ TELEFÓNNE
ČÍSLO SKÚŠAJÚCEHO:** _____

Úvod

Pozývame vás, aby ste sa zúčastnili na klinické skúšaní troch liekov nazývaných atezolizumab, obinutuzumab a rituximab. Pacienti vybraní pre účasť v tomto skúšaní majú lymfóm z marginálnej zóny (MZL), lymfóm z plášťových buniek (MCL) alebo Waldenströmovu makroglobulinémiu (WM). Všetko sú to formy ochorenia nazývaného non-Hodgkinov lymfóm. Vybrali sme vás ako možného účastníka tohto skúšania preto, že máte jeden z týchto typov non-Hodgkinovho lymfómu, ktorý recidivoval (vrátil sa po liečbe) alebo je refraktérny na liečbu (pojem refraktérny znamená, že sa vrátil do 6 mesiacov od poslednej dávky predchádzajúcej liečby alebo je voči liečbe odolný).

Aby ste sa mohli informovane rozhodnúť, či sa tohto klinického skúšania chcete zúčastniť alebo nie, opisuje tento dokument účel skúšania, vaše práva a povinnosti, postupy potrebné pre skúšanie a možné výhody a riziká účasti na skúšaní. Nájdite si čas

na pozorné prečítanie nasledujúcich informácií. Skôr než sa rozhodnete, pokojne sa porozprávajte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou, rodinou alebo priateľmi. Ak budete mať akékoľvek otázky, môžete lekára zodpovedného za skúšanie („skúšajúceho“), MUDr. {meno}, požiadať o podrobnejšie vysvetlenie.

Čo je cieľom tohto skúšania?

Cieľom tohto skúšania je zistiť, aké účinky (priaznivé aj nepriaznivé) má kombinovaná liečba atezolizumabom a obinutuzumabom (ak máte MCL alebo WM), alebo atezolizumabom a rituximabom (ak máte MZL), na váš organizmus a tento lymfóm.

Toto skúšanie sa zameriava aj na vyhodnotenie biomarkerov ochorenia pri liečbe atezolizumabom, obinutuzumabom a rituximabom a tiež lepšie poznanie a pochopenie biologického mechanizmu tohto ochorenia, ktoré má podporiť vývoj nových možností liečby.

Ak sa rozhodnete zúčastniť na skúšaní, budete dostávať nasledujúcu liečbu:

- kombináciu atezolizumabu a obinutuzumabu, po ktorej bude nasledovať liečba atezolizumabom, **ak máte lymfóm z plášťových buniek alebo Waldenströmovu makroglobulinémiu;**
- atezolizumab a rituximab, po ktorých bude nasledovať atezolizumab, **ak máte lymfóm z marginálnej zóny.**

Atezolizumab, obinutuzumab a rituximab predstavujú liečbu obsahujúcu monoklonálne protilátky, cielené proti takýmto nádorovým bunkám. Monoklonálne protilátky sú jedným druhom biologickej liečby. Pojem „monoklonálne“ jednoducho znamená, že sú všetky rovnakého druhu. Každá monoklonálna protilátka je teda zložená z množstva kópií jedného druhu protilátky. Atezolizumab pôsobí proti nádorovým ochoreniam iným spôsobom, než obinutuzumab a rituximab, ktoré prejavujú svoj účinok do určitej miery podobne. V Spojených štátoch amerických, Kanade, Európskej únii a ďalších krajinách už bolo schválených niekoľko monoklonálnych protilátok na liečbu lymfómu a ďalších ochorení.

Pri týchto troch typoch lymfómu sú kombinácie liekov, používaných v skúšaní a tiež použitie samotného atezolizumabu testovaného v tomto klinickom skúšaní experimentálne, čo znamená, že zdravotnícke úrady zatiaľ neschválili atezolizumab samotný ani v kombinácii obinutuzumabom alebo rituximabom na liečbu týchto typov lymfómu.

V máji 2016 schválil atezolizumab Úrad pre potraviny a lieky Spojených štátov amerických (FDA) na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom. Okrem toho bol atezolizumab schválený Európskou komisiou v septembri 2017 a prebieha tiež posudzovanie atezolizumabu kontrolnými úradmi v ďalších krajinách na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu a lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC).

Imunitný systém tela má určitú prirodzenú schopnosť bojovať proti rastu nádorov. Nádory sa dokážu čiastočne vyhnúť pôsobeniu imunitného systému pomocou signálnej dráhy ligandu 1 proteínu programovanej bunkovej smrti (PD-L1). Zablokovaním signálnej dráhy PD-L1 môže atezolizumab pomôcť imunitnému systému bojovať proti rastu nádorov. Každý pacient zaradený do tohto klinického skúšania bude mať možnosť užívať atezolizumab.

Obinutuzumab v kombinácii s chlorambucilom schválil FDA v Spojených štátoch amerických a tiež úrady v Európe na liečbu pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). FDA aj Európska lieková agentúra (EMA) tiež schválili obinutuzumab v kombinácii s bendamustínom, nasledovaný samotným obinutuzumabom (v monoterapii), na liečbu pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom.

Rituximab schválil FDA v Spojených štátoch amerických na samostatné použitie alebo v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pacientov s folikulárnym non-Hodgkinovým lymfómom nízkeho stupňa malignity pozitívnym na antigén CD-20, difúznym veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek pozitívnym na antigén CD-20 a chronickou lymfocytovou leukémiou, ako aj pacientov s reumatoidnou artritídou, granulomatózou s polyangiitídou (GPA) (Wegenerovou granulomatózou) a mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

Tak obinutuzumab ako aj rituximab sú protilátky, ktoré sa viažu na antigén CD20 (druh proteínu) na povrchu B-buniek (B-bunky sú jedným druhom imunitných buniek). Oba tieto lieky boli vytvorené tak, aby zlepšovali schopnosť imunitného systému napádať a zabíjať B-bunky, ktoré sú pôvodcami týchto druhov lymfómov.

Hoci sa atezolizumab a obinutuzumab podávajú samostatne a v kombinácii s inými protinádorovými liekmi už skúmali u ľudí s pokročilými nádorovými ochoreniami, táto konkrétna kombinácia atezolizumabu s obinutuzumabom sa zatiaľ použila len u pomerne malého počtu ľudí s lymfómom. Kombinácia atezolizumabu a rituximabu sa doteraz neskúmala, ale keďže obinutuzumab a rituximab majú podobný spôsob účinku, nie je dôvod predpokladať, že by schopnosť organizmu znášať rituximab bola odlišná od schopnosti znášať obinutuzumab.

Svojou dobrovoľnou účasťou na tomto klinickom skúšaní môžete pomôcť zistiť, či je atezolizumab bezpečný a účinný v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom, ak sa podáva pacientom s recidivujúcim alebo refraktérnym MCL, MZL alebo WM.

V tomto informovanom súhlase sa pojmom „skúšaná liečba“ označuje kombinácia liekov, ktorej užívanie sa od vás bude požadovať v rámci tohto skúšania (atezolizumabu a obinutuzumabu).

Kto financuje a vedie tento výskum?

Toto klinické skúšanie v celosvetovom rozsahu financuje spoločnosť F. Hoffmann La Roche Ltd (ďalej nazývaná len Roche) so sídlom v Bazileji, vo Švajčiarsku. V jednotlivých krajinách ho však môžu realizovať miestne dcérske spoločnosti Roche, vrátane spoločnosti Genentech, Inc. v Spojených štátoch amerických. Na pracovisku skúšania vedie skúšanie skúšajúci a personál pracoviska skúšania. Spoločnosť Roche poskytuje finančnú podporu, pokrývajúcu náklady na postupy potrebné pre skúšanie, ktoré sa počas neho vykonávajú.

Kto posudzoval toto skúšanie?

Toto skúšanie posudzoval a schválil Štátny ústav pre kontrolu liečiv a multicentrická Etická komisia Univerzitnej nemocnice Martin, organizácia, ktorá je zodpovedná za ochranu práv a bezpečnosti pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaniach.

Koľko pacientov sa zúčastní na tomto skúšaní?

Na tomto skúšaní sa zúčastní približne 120 pacientov.

Atezolizumab spolu s obinutuzumabom sa bude podávať:

- Približne 40 pacientom s lymfómom z plášťových buniek
- Približne 40 pacientom s Waldenströmovou makroglobulinémiou.

Atezolizumab spolu s rituximabom sa bude podávať:

- Približne 40 pacientom s lymfómom z marginálnej zóny.

Na Slovensku sa na tomto skúšaní zúčastní približne 5 pacientov.

Keďže máte lymfóm z plášťových buniek alebo Waldenströmovu makroglobulinémiu, tento dokument poskytuje informácie o obinutuzumabe a atezolizumabe.

Ak sa zúčastníte, budete dostávať liečbu kombináciou atezolizumabu a obinutuzumabu, spočiatku počas 8 cyklov (táto časť sa nazýva indukčná fáza skúšania). Po tejto časti bude nasledovať 10 cyklov liečby samotným atezolizumabom (v časti, ktorá sa nazýva udržiavacia fáza skúšania). Jeden cyklus trvá 21 dní. Potom vstúpíte do kontrolnej časti skúšania, v ktorej sa bude sledovať váš zdravotný stav a jeho vývoj.

Aké budú moje povinnosti, ak sa zúčastním tohto skúšania?

Ak sa rozhodnete zúčastniť v tomto skúšaní, bude sa od vás požadovať dodržiavanie nasledujúcich povinností:

- Dodržiavať termíny návštev skúšania a podstúpiť všetky vyšetrenia skúšania.

Informácia pre pacienta a formulár informovaného súhlasu,
ATEZOLIZUMAB/OBINUTUZUMAB, SK, v. 3.0, 15. november 2017 (na základe Sample ICF for
Study MO39107 Atezolizumab_Obinutuzumab, Version 3.0, 07 Nov 2017)

Ak na niektorú návštevu nebudete môcť prísť v plánovanom termíne, čo najskôr kontaktujte personál skúšania (t. j. skúšajúceho alebo pracovníkov skúšania) a objednajte sa na nový termín.

- Informovať personál skúšania o všetkých príznakoch, zmenách v liekoch, návštevách u iných lekárov alebo hospitalizáciách, ktoré sa u vás vyskytli.
- Súhlasiť s tým, že sa nebudete zúčastňovať na žiadnom inom klinickom skúšaní.
- Informovať personál skúšania, ak sa budete domnievať, že ste otehotnели (alebo že otehotnela vaša partnerka).
- Informovať personál skúšania, ak zmeníte názor na účasť v skúšaní.
- Informovať svojho obvodného lekára, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.
- Počas skúšania vždy nosiť so sebou kartu, na ktorej sa uvádza, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.
- Užívať skúšanú liečbu podľa pokynov.
- Súhlasiť s tým, že ak zo skúšania predčasne vystúpite, budete pokračovať v kontrolnej časti skúšania a podstupovať plánované hodnotenia nádoru v rámci skúšania.

Čo sa bude diať, ak sa zúčastníš na tomto skúšaní?

VSTUPNÉ VYŠETRENIA

Skôr, než začne vaša účasť v skúšaní, budete musieť podstúpiť vyšetrenia a postupy uvedené v Tabuľke č. 1, ktorými sa zisťuje, či sa môžete zúčastniť skúšania (na vstupnej návšteve). Niektoré z týchto vyšetrení a postupov môžu byť súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti a robili by vám ich aj vtedy, keby ste sa skúšania nezúčastnili. Ak vám niektoré z nich nedávno robili, možno sa nebudú musieť opakovať.

Úvodná vstupná návšteva môže trvať približne 3 – 4 hodiny, môže sa však uskutočniť aj v priebehu niekoľkých dní. Niektoré vyšetrenia sa možno budú musieť zopakovať, ak sa vykonali viac ako 14 dní pred začiatkom liečby.

Nižšie je uvedené podrobnejšie vysvetlenie niektorých postupov, ktoré podstúpite:

- Vyhodnotí sa váš výkonnostný stav (schopnosť vykonávať bežné úlohy a každodenné činnosti) a vyplnia sa škály a stupnice na vyhodnotenie stavu ochorenia.
- Elektrokardiogram (EKG). EKG je záznam elektrickej aktivity srdca. Pri EKG je potrebné upevniť na hrudník, zápästia a členky elektrické snímače (nazývané aj zvody).
- Vykonajú sa rádiologické zobrazovacie vyšetrenia na vyhodnotenie stavu nádorového ochorenia. Bude to zahŕňať snímky hrudníka, brucha, panvy a mozgu. Tieto zobrazovacie vyšetrenia sa môžu vykonať do 35 dní pred podaním prvej skúšanej liečby.

Môžu sa použiť dva rôzne druhy snímok: snímky zaznamenané pomocou počítačovej tomografie (CT) a pozitronovej emisnej tomografie (PET). Ak to bude potrebné, môže lekár nariadiť aj gamagrafiu kostí alebo CT snímky krku.

CT je zvláštny druh vyšetrenia, pri ktorom sa zaznamenávajú snímky tela. Používa sa pri ňom malá dávka žiarenia po vstreknutí špeciálneho kontrastného farbiva do žily. Snímka zobrazuje telesné tkanivá a stavbu tela trojrozmerné (3D).

PET je vyšetrenie pri ktorom sa používa malé množstvo rádioaktívnej látky, ktorá má pomôcť zistiť, ako fungujú orgány v tele.

Gamagrafia kostí sa používa na vyhodnotenie abnormalít v kostiach a kĺboch. Do žily sa vstrekuje rádioaktívna látka a na snímke sa analyzuje jej rozšírenie do kostí, aby sa odhalili určité ochorenia alebo problémy.

- Odoberie sa krv na štandardné laboratórne vyšetrenia (vrátane krvného obrazu, funkcie pečene a obličiek, zrážavosti krvi, funkcie štítnej žľazy a funkcie imunitného systému).

Krv sa môže vyšetriť aj na určité druhy vírusových infekcií, vrátane vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), hepatitídy B (HBV), hepatitídy C (HCV), tuberkulózy (TBC) a ľudského T-lymfotropného vírusu 1. typu (HTLV-1; len ak sa vo vašej oblasti bežne vyskytuje). Krv sa vyšetří aj na vírus Epstein a Barrovej (EBV, jeden z najbežnejších vírusov u ľudí; vaša vzorka krvi sa vyšetří len vtedy, keď sa u vás počas skúšania prejavujú určité príznaky).

Na tomto skúšaní sa nebudete môcť zúčastniť, ak máte aktívnu infekciu TBC, HBV, HCV, HIV, HTLV-1 alebo EBV, alebo ak máte chronicky zvýšené protilátky proti HBV alebo protilátky proti jadrovému antigénu vírusu hepatitídy B (HBcAb).

Na všetky tieto vstupné vyšetrenia sa odoberú približne 3 – 4 polievkové lyžice alebo 45 - 60 mililitrov krvi.

- Ak ste žena a môžete otehotnieť, vykoná sa (zo vzorky krvi a z moču) tehotenský test, pokiaľ ste nepodstúpili chirurgickú sterilizáciu alebo nemali poslednú menštruáciu pred viac ako 1 rokom. Na tento test sa odoberie menej ako 1 polievková lyžica krvi.
- Vykoná sa odber malej časti nádorového tkaniva alebo biopsia kostnej drene na vyšetrenia, ktorými sa bude zisťovať, aký je stav vášho ochorenia a tiež ako odchýlky v biomarkeroch (napr. proteínoch alebo génoch špecifických pre MCL alebo WM) ovplyvňujú vaše ochorenie a odpoveď na atezolizumab alebo obinutuzumab.

Vzorka nádorového tkaniva môže obsahovať dôležité informácie, ktoré môžu výskumným pracovníkom pomôcť lepšie pochopiť nádorové ochorenia a dôvody, prečo určití ľudia odpovedajú alebo neodpovedajú na skúšané liečby. Na to je dôležité získať nový kúsok nádorového tkaniva. Len ak novo získaná vzorka nádoru nebude k dispozícii alebo nebude spĺňať požiadavky skúšania, bude sa požadovať archivovaný blok nádorového tkaniva. Požadujú vás o povolenie, aby váš lekár mohol odoslať spoločnosti Roche odobraté vzorky tkaniva na vyšetrenia biomarkerov. Ak váš lekár odošle archivovaný blok

tkaniva, zvyšné tkanivo z neho sa mu vráti najneskôr do 5 rokov od dokončenia záverečnej správy z klinického skúšania. Ak vás do skúšania nezaradia, archivované bloky tkaniva sa mu vrátia najneskôr do 3 mesiacov od zistenia, či spĺňate podmienky na vstup do skúšania. Rezy tkaniva na podložných sklíčkach sa nebudú vracat'.

- Do dokončenia tohto výskumu môže uplynúť mnoho rokov, preto sa vaše zvyšné vzorky budú uchovávať najviac 5 rokov od dokončenia oficiálnej správy z klinického skúšania, alebo 15 rokov, ak dáte súhlas s uchovávaním vašich vzoriek vo výskumnom archíve biologických vzoriek (Research Biosample Repository [RBR]), alebo kým sa úplne nespotrebia (ak k tomu dôjde skôr). Informácie o RBR sú uvedené nižšie v časti súhlasu s dobrovoľným uchovávaním vzoriek.

Keď sa dokončia vyšetrenia na zistenie, či spĺňate podmienky skúšania, môže sa vaša vzorka v budúcnosti použiť na vývoj diagnostických vyšetrení, súvisiacich s imunitnými markerovými proteínmi, ako je napríklad proteín PD-L1, alebo ich génovou expresiou. Výsledky týchto ďalších vyšetrení sa nepoužijú na zistenie, či spĺňate podmienky tohto skúšania. Spoločnosť Roche si môže ponechať informácie o výsledkoch vašich vyšetrení, údaje z vašej osobnej anamnézy a vaše demografické údaje na analýzu a na účely podaní na zdravotnícke úrady. V týchto záznamoch nebude uvedené vaše meno ani totožnosť. Ak nechcete, aby sa vaša vzorka použila na tieto ďalšie vyšetrenia, nemôžete sa zúčastniť na tomto skúšaní.

Ak vaše výsledky laboratórnych vyšetrení nebudú zodpovedať požiadavkám skúšania a umožňovať, aby vás do neho zaradili, môžete ten istý súbor laboratórnych vyšetrení podstúpiť v priebehu 3 mesiacov od prvých vyšetrení (opakovanie vstupných vyšetrení), aby sa overilo, či ste tieto požiadavky nezačali spĺňať.

Po dokončení vstupných vyšetrení lekár rozhodne, či spĺňate podmienky účasti na skúšaní.

Ak nebudete spĺňať požiadavky pre účasť, nebudete sa môcť skúšania zúčastniť. Lekár vás bude informovať o ďalších možnostiach liečby, ktoré máte k dispozícii.

SKÚŠANÁ LIEČBA

Ak sa prehliadkami, laboratórnymi vyšetreniami a postupmi preukáže, že môžete byť v skúšaní a ak sa na ňom rozhodnete zúčastniť, zaradia vás do skúšania a budete užívať skúšanú liečbu.

Indukčná fáza (8 cyklov):

Ak máte MCL alebo WM, budete počas prvých 8 cyklov (indukčnej fázy) dostávať kombináciu obinutuzumabu a atezolizumabu.

Obinutuzumab sa bude podávať priamo do krvného obehu cez žilu na ruke (vo vnútrožilovej infúzii) v 1., 7. a 15. deň prvého cyklu a neskôr v druhom a ďalších cykloch už len v prvý deň, každé 3 týždne až do 8. cyklu.

Prvá vnútrožilová infúzia obinutuzumabu sa môže rozdeliť a podávať počas dvoch dní. Po posúdení vášho konkrétneho prípadu o tom rozhodne váš ošetrojúci lekár.

Atezolizumab sa bude podávať priamo do krvného obehu cez žilu na ruke každé 3 týždne, počínajúc prvým dňom prvého cyklu a neskôr v prvý deň každého nasledujúceho cyklu až do 8. cyklu.

V dňoch podávania liečby sa bude atezolizumab podávať až potom, ako vám podajú liečbu obinutuzumabom.

Pred podávaním infúzie, počas jej podávania aj po ňom vás budú sledovať. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky (alergická reakcia alebo bronchospazmus – stiahnutie svalstva priedušiek), lekár môže infúziu prerušiť a podať vám vhodnú liečbu. Ak budú vedľajšie účinky závažné, môžu vás aj vylúčiť zo skúšania.

Ak budete musieť počas indukčnej fázy (t. j. prvých 8 cyklov) prestať užívať liečbu atezolizumabom alebo obinutuzumabom, túto kombinovanú skúšanú liečbu vám vysadia a vstúpíte do kontrolného obdobia skúšania.

Udržiavacia fáza (10 cyklov):

Po 8 cykloch kombinovanej liečby (indukčnej fáze) budete dostávať samotný atezolizumab počas 10 cyklov (udržiavacej fázy), ak to bude lekár považovať za vhodné a ak v súvislosti s pokračovaním vašej účasti v skúšaní nebudú žiadne dôvody na obavy.

Atezolizumab sa bude podávať intravenózne každé 3 týždne, počínajúc prvým dňom 9. cyklu a neskôr v prvý deň každého nasledujúceho cyklu až do 18. cyklu.

Ak budete musieť počas udržiavacej fázy (t. j. od deviateho do osemnásteho cyklu) prestať užívať liečbu atezolizumabom, túto jednozložkovú skúšanú liečbu vám vysadia a vstúpíte do kontrolného obdobia skúšania.

Všetky liečebné cykly trvajú 21 dní.

VZORKY NA ANALÝZY SÚVISIACE SO SKÚŠANÍM

Počas skúšania sa budú odoberať nasledujúce vzorky:

- Budú sa odoberať vzorky krvi na štandardné laboratórne vyšetrenia (zahŕňajúce počty krviniek - krvný obraz, funkciu pečene a obličiek, zrážavosť krvi, funkciu imunitného systému a funkciu štítnej žľazy). Na tieto vyšetrenia sa odoberú približne 2 polievkové lyžice alebo 30 mililitrov krvi.

- Budú sa odoberať aj vzorky krvi na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch nádoru (napríklad proteínoch alebo génoch špecifických pre MZL, MCL alebo WM) ovplyvňujú vaše ochorenie alebo vašu odpoveď na atezolizumab a obinutuzumab. Počas celého skúšania sa na tieto vyšetrenia odoberie približne 5,5 polievkovej lyžice alebo 80 mililitrov krvi.
- Ďalšie vzorky krvi sa budú odoberať na zistenie, ako sa atezolizumab a obinutuzumab v tele spracovávajú a či si telo vytvára protilátky proti atezolizumabu alebo obinutuzumabu.
- Ak vyšetrenia na vírus HBV vykonávané počas vstupných vyšetrení ukážu, že ste v minulosti mali infekciu hepatitídy B, umožnia vám zúčastniť sa na skúšaní, ak vám v krvi nezistia prítomnosť tohto vírusu a ak budete súhlasiť, že tieto vyšetrenia budete podstupovať každý mesiac. Počas užívania skúšanej liečby a najviac 1 roka od poslednej dávky skúšaného lieku sa každý mesiac odoberú približne 1 až 2 polievkové lyžice krvi na bezpečnostné laboratórne vyšetrenia, aby sa overilo, či nedošlo k reaktivácii hepatitídy B.

Celkový objem krvi, ktorú vám odoberú v priebehu skúšania, je približne 2 – 3,5 pohára alebo 500 - 750 ml.

- Budú sa odoberať vzorky moču na štandardné laboratórne vyšetrenia a na tehotenské testy (ak môžete otehotnieť).
- Ak sa vám ochorenie zhorší (dôjde k progresii ochorenia) a vždy, keď sa podľa miestnej praxe vašej nemocnice majú odoberať vzorky, odoberú vám vzorku nádorového tkaniva postupom nazývaným biopsia (ak to bude lekár považovať za bezpečné) na vyšetrenia, ktorými sa potvrdí, či odpovedáte na liečbu a tiež na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch ovplyvňujú vaše ochorenie alebo vašu odpoveď na atezolizumab alebo obinutuzumab.

Vyšetrenia biomarkerov môžu zahŕňať analýzu genómového materiálu (DNA a RNA), ktorý slúži ako návod pre bunky, ktoré tvoria naše telo. Vzorky nádorového tkaniva a krvi sa môžu použiť na analýzu celého genómu (všetkej DNA) na zistenie zdedených aj nezdedených mutácií (zmien) v tele, aby sa mohol skúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia. Analýzy vzoriek odobratých od veľkého počtu pacientov a zdravých dobrovoľníkov môžu výskumným pracovníkom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe, rituximabe a podobných liekoch, MCL, MZL, WM a ďalších ochoreniach, odhaliť možné súvislosti medzi ochoreniami, zistiť, ako môžu zmeny v poradí (sekvencii) génov ovplyvniť určité ochorenie alebo odpoveď určitého človeka na liečbu a objaviť nové cesty vývoja liekov a personalizovaných terapií.

Vzorky odobraté alebo získané na analýzy súvisiace so skúšaním sa budú uchovávať 5 rokov od zverejnenia záverečnej správy o výsledkoch skúšania, s nasledujúcou výnimkou:

- Archivované nádorové tkanivo z predchádzajúcej biopsie, ktoré sa vášmu lekárovi vráti do 5 rokov od zverejnenia záverečnej správy o výsledkoch skúšania.

Ak zo skúšania vystúpíte, môžu sa všetky vzorky odobrať pred vašim vystúpením ďalej analyzovať spôsobom, opísaným v tomto informovanom súhlase, pokiaľ výslovne nepožiadate, aby sa vaše vzorky zlikvidovali alebo ak likvidáciu vzoriek nepožadujú miestne právne predpisy. Ak sa však vzorky už analyzovali pred vašim vystúpením zo skúšania, zostanú výsledky týchto analýz súčasťou celkových údajov skúšania.

VYŠETRENIA POČAS SKÚŠANIA

Ak vstupné vyšetrenia skúšania ukážu, že sa skúšania môžete zúčastniť a ak sa na ňom rozhodnete zúčastniť, podstúpite vyšetrenia a postupy uvedené v nasledujúcej Tabuľke č. 1.

Väčšina z týchto vyšetrení a postupov je súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, pre toto skúšanie sa však môžu robiť častejšie.

Tabuľka č. 1: Rozvrh skúšania

	Vstupné vyšetrenia		Liečebná fáza skúšania								Kontrolná fáza po liečbe (A= do progresie ochorenia alebo ukončenia skúšania, ak nastane skôr; B= po progresii ochorenia)	
			Indukčná fáza (približne 6 mesiacov; 21-dňové cykly) Obinutuzumab spolu s atezolizumabom				Ukončenie indukčnej fázy (UIF)	Udržiavacia fáza (približne 7 mesiacov; 21-dňové cykly)		Ukončenie liečby		
	–28. až –1. deň	–14. až –1. deň	1. cyklus			2. – 8. cyklus	Po poslednej indukčnej dávke	9. cyklus	10. – 18. cyklus	30 dní od poslednej dávky	A (každé 3 mesiace počas prvého roka a každých 6 mesiacov počas druhého roka)	B (každých 6 mesiacov telefonicky)
1. deň			8. deň	15. deň	1. deň	1. deň		1. deň				
Informovaný súhlas a rozhovor o skúšaní	x											
Demografické údaje (vek, pohlavie a rasa/etnický pôvod)	x											
Osobná anamnéza	x											
Výkonnostný stav a stav ochorenia	x						x			x		
Životné funkcie (dychová frekvencia, pulz, krvný tlak a telesná teplota)	x		x	x	x	x	x	x	x	x		
Výška	x											
Hmotnosť	x		x			x						
Elektrokardiogram	x						x			x		
Kompletná lekárska prehliadka, vrátane kontroly príznakov súvisiacich s lymfómom	x					x	x	x	x	x	x	
Vzorka krvi na vyšetrenie celkového zdravotného stavu a ďalšie vyšetrenia, ktorými sa môžu zisťovať informácie súvisiace s ochorením alebo odpoveďou	x (len na hodnotenie ochorenia)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Tehotenský test (zo séra), ak sa vzťahuje			x									
Tehotenský test (testovanie moču), ak sa vzťahuje						x		x	x	x	x	x

	Vstupné vyšetrenia		Liečebná fáza skúšania								Kontrolná fáza po liečbe (A= do progresie ochorenia alebo ukončenia skúšania, ak nastane skôr; B= po progresii ochorenia)	
			Indukčná fáza (približne 6 mesiacov; 21-dňové cykly) Obinutuzumab spolu s atezolizumabom				Ukončenie indukčnej fázy (UIF)	Udržiavacia fáza (približne 7 mesiacov; 21-dňové cykly)		Ukončenie liečby		
	-28. až -1. deň	-14. až -1. deň	1. cyklus			2. – 8. cyklus	Po poslednej indukčnej dávke	9. cyklus	10. – 18. cyklus	30 dní od poslednej dávky	A (každé 3 mesiace počas prvého roka a každých 6 mesiacov počas druhého roka)	B (každých 6 mesiacov telefonicky)
			1. deň	8. deň	15. deň	1. deň		1. deň	1. deň			
Vyšetrenie na zistenie funkcie štítnej žľazy		x	Každé 3 mesiace									
Rádiologické zobrazovacie vyšetrenia na kontrolu stavu ochorenia	x					x (po C4)			x (približne v C10 a C14)	x	x	
Vzorka krvi na zistenie, ako sa skúšané lieky v tele spracovávajú a na zmeranie protilátok tvorených imunitným systémom			x (pred dávkou aj po nej)			2., 3., 4. a 8. cyklus			12. a 16. cyklus	x	x (len v prvom roku kontrolného obdobia)	
Vzorky krvi na biomarkery			x		x C4 - C5	x C8 - C9			x medzi C13 - C14	x	x (na každej druhej návšteve a do progresie ochorenia)	
Ďalšia vzorka nádorového tkaniva na hodnotenie biomarkerov a odpovede nádoru	x		Povinná počas liečby vždy vtedy, keď sa má odobrať podľa miestnej praxe nemocnice, pri progresii ochorenia alebo ukončení skúšania, ak nastane skôr.									
Iné lieky (vrátane bylinných prípravkov a doplnkov výživy)	x		Majú sa zaznamenávať priebežne až do konca liečby									
Posúdenie zdravotného stavu	x		Má sa zaznamenávať priebežne									
Podávanie skúšanej liečby	Obinutuzumab		x	x	x	x						
	Atezolizumab		x			x		x	x			
Nová protilymfómová liečba							x			x	x	x
Ďalšie sledovanie prežívania										x	x	x

Poznámky: Váš lekár sa môže rozhodnúť rozdeliť prvú vnútrožilovú infúziu obinutuzumabu a podať ju v priebehu dvoch dní a nie podať celú dávku v deň 1. Ak k tomu dôjde, dávku atezolizumabu dostanete nasledujúci deň po podaní zvyšku infúzie obinutuzumabu. Pokiaľ nie je uvedené inak, v dňoch podávania liečby sa všetky vyšetrenia a hodnotenia vykonajú predtým, než vám podajú skúšaný liek. Nemusia sa vykonávať všetky vyšetrenia. O tom, ktoré vyšetrenia sa vykonajú, rozhodne lekár. Niektoré vyšetrenia vykonávané na konci indukčnej fázy sa na začiatku 9. cyklu nemusia opakovať.

KONTROLNÉ VYŠETRENIA PO LIEČBE

Po tridsiatich dňoch od podávania poslednej skúšanej liečby podstúpíte vyšetrenia, uvedené v Tabuľke č. 1 pre návštevu pri ukončení liečby (UL).

Po ukončení skúšanej liečby vás budú ďalej sledovať minimálne 2 roky a budete podstupovať vyšetrenia, uvedené v Tabuľke č. 1 a nižšie:

- Vyšetrenia súvisiace s nádorovým ochorením, vrátane CT snímok, každé 3 mesiace počas prvého roka od ukončenia skúšanej liečby a neskôr počas druhého roka každých šesť mesiacov.
- Vzorka krvi na protilátky proti skúšaným liekom (len v prvom roku kontrolného obdobia, približne po 120 dňoch od ukončenia užívania atezolizumabu).
- Budú sa odoberať aj vzorky krvi na zistenie, ako odchýlky v biomarkeroch (napríklad proteínoch alebo génoch špecifických pre MZL, MCL alebo WM) ovplyvňujú vaše ochorenie (vrátane progresie, ak k nej dôjde) alebo vašu odpoveď na atezolizumab a obinutuzumab. Počas celého kontrolného obdobia sa na tieto vyšetrenia odoberie približne 6,5 polievkovej lyžice alebo 100 mililitrov krvi.
- Biopsia kostnej drene a ďalšieho nádorového tkaniva, ak u vás dôjde k progresii ochorenia.
- Vzorka krvi na vyhodnotenie odpovede na liečbu, ak sa stav vášho nádorového ochorenia zmení.
- Kontrola nových protinádorových liekov.
- Hodnotenie všetkých nových alebo pretrvávajúcich vedľajších účinkov, súvisiacich s postupmi skúšania.

Po 2-ročnom kontrolnom období, progresii ochorenia alebo odvolaní súhlasu bude skúšajúci (alebo poverený zástupca) vás, vašu rodinu alebo opatrovateľa kontaktovať telefonicky približne každých 6 mesiacov, alebo môže získať prístup k vašim zdravotným záznamom či verejne dostupným záznamom, aby zistil, ako sa dlhodobo vyvíja váš zdravotný stav a či užívate nejaké protinádorové lieky. Overenie si vášho stavu poskytnete informácie o dlhodobých účinkoch atezolizumabu a obinutuzumabu. Ak sa rozhodnete, že nechcete, aby vás ďalej kontaktovali alebo sa rozhodnete nepovoliť prístup k vašim zdravotným záznamom na získanie údajov z dlhodobého sledovania, informujte o tom skúšajúceho.

Ak budete mať počas skúšania nejaké závažné vedľajšie účinky, skúšajúci vás požiada, aby ste do jeho ambulancie ďalej dochádzali na kontrolné vyšetrenia aj potom, čo absolvujete všetky plánované návštevy skúšania.

Aký bude mať účasť na skúšaní vplyv na môj spôsob života?

Skúšajúci sa s vami porozpráva o všetkých liekoch, ktoré by sa nemali užívať alebo by sa mali užívať obozretne, kým budete dostávať skúšanú liečbu. Skúšajúcemu musíte povedať o všetkých liekoch na predpis aj na voľný predaj a o všetkých bylinných

prípravkoch alebo doplnkoch výživy, ktoré užívate. Skôr než začnete užívať akékoľvek nové lieky (vrátane bylinných liečiv), poraďte sa so skúšajúcim.

Ak potrebujete očkovanie, musíte ho dostať najmenej 4 týždne pred začiatkom skúšanej liečby. Ak viete, že budete potrebovať očkovanie počas skúšania, informujte o tom svojho lekára, pretože niektoré druhy očkovaní nie sú povolené počas skúšania a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu.

Ako dlho bude trvať moja účasť na skúšaní?

Bude sa požadovať, aby ste sa skúšania zúčastňovali približne 3 roky alebo dovtedy, kým u vás nedôjde k progresii ochorenia, liečba už pre vás nebude prospešná alebo do ukončenia skúšania. Kombinovanú skúšanú liečbu (atezolizumab a obinutuzumab) budete užívať 8 cyklov (približne 6 mesiacov), po ktorých bude nasledovať 10 cyklov (približne 7 mesiacov) liečby atezolizumabom. Keď dokončíte užívanie skúšanej liečby, budete do zdravotníckeho zariadenia dochádzať na kontrolné návštevy každé 3 mesiace počas prvého roka od ukončenia liečby a neskôr každých 6 mesiacov až do ukončenia skúšania, nemožnosti ďalšieho sledovania alebo úmrtia.

V prípade, že u vás dôjde k progresii ochorenia, odvoláte súhlas s liečbou alebo po uplynutí 3-ročného obdobia skúšania vás môžu približne raz za 6 mesiacov kontaktovať telefonicky, aby sa zistilo, ako sa dlhodobo vyvíja váš zdravotný stav a či užívate nejaké protinádorové lieky. Ak to bude pre skúšanie potrebné, môžu vás kontaktovať v kratších časových intervaloch. Overenie si vášho stavu poskytne informácie o dlhodobých účinkoch atezolizumabu alebo obinutuzumabu. Ak sa rozhodnete, že nechcete, aby vás ďalej kontaktovali alebo sa rozhodnete nepovoliť prístup k vašim zdravotným záznamom na získanie údajov z dlhodobého sledovania, informujte o tom skúšajúceho.

Pri väčšine protinádorových liekov je nárast veľkosti alebo počtu nádorov odhalený CT alebo PET vyšetreniami alebo lekárskou prehliadkou signálom, že ochorenie sa zhoršilo (došlo k progresii) a že by ste mali uvažovať o zmene liečby.

Pri imunoterapeutických liekoch, medzi ktoré patrí aj atezolizumab, však počiatočný nárast veľkosti alebo počtu nádorov nemusí byť vždy prejavom progresie ochorenia. O možnosti pokračovať v skúšanej liečbe napriek zjavnému zväčšeniu nádoru sa musíte podrobne porozprávať so skúšajúcim. Neskôr zaznamenaná snímka pomôže zistiť, či bol tento nárast pôsobený skutočnou progresiou ochorenia, alebo či mohol byť spôsobený napadnutím nádorov imunitnými bunkami. Pokračovanie v užívaní liečby aj po náraste veľkosti alebo počtu nádorov je spojené s rizikom, pretože je tu možnosť, že toto zväčšenie nádoru predstavuje skutočnú progresiu ochorenia. V takom prípade by vám naďalej mohli hroziť vedľajšie účinky skúšanej liečby spolu s oneskorením začatia iných možností liečby, ktorých prospešnosť sa mohla preukázať v klinických skúšaníach. Navyše sa vám nádorové ochorenie môže zhoršiť natoľko, že už viac nebudete môcť užívať iné, potenciálne účinné terapie.

Možné riziká a nepríjemnosti môžu byť spojené aj s ďalšími vyšetreniami, ktoré sa môžu vykonať (napríklad rôzne druhy biopsií nádoru, ako je prepichovacia („punch“) biopsia, excízna biopsia alebo biopsia hrubou ihlou) a výsledky týchto vyšetrení nemusia byť jednoznačné.

Ak sa po porade so skúšajúcim rozhodnete pokračovať v liečbe napriek zjavnej progresii ochorenia, požiadajú vás, aby ste znova podpísali hlavný informovaný súhlas a potvrdili tak, že ste riziká takéhoto konania posúdili a porozumeli im.

Keď užívanie skúšanej liečby ukončíte alebo u vás dôjde k progresii ochorenia, skúšajúci vás požiada, aby ste v priebehu 30 dní od poslednej dávky skúšanej liečby prišli do ambulancie na kontrolné vyšetrenia.

Ak budete mať počas skúšania nejaké závažné vedľajšie účinky, skúšajúci vás požiada, aby ste do jeho ambulancie ďalej dochádzali na kontrolné vyšetrenia aj potom, čo absolvujete všetky plánované návštevy skúšania.

Môžem účasť v skúšaní predčasne ukončiť?

Áno, kedykoľvek sa môžete rozhodnúť svoju účasť ukončiť. Ak budete uvažovať o ukončení účasti alebo sa ju rozhodnete ukončiť, povedzte o tom skúšajúcemu. Skúšajúci vám povie, ako účasť bezpečne ukončiť.

Skúšajúci môže vašu účasť v tomto skúšaní kedykoľvek ukončiť, aj keď vy budete chcieť pokračovať z dôvodov, medzi ktoré patria najmä nasledujúce:

- Ak by ste v skúšaní pokračovali, bola by ohrozená vaša bezpečnosť;
- Ak ste dostatočne nedodržiavali pokyny alebo postupy;
- Ak budete potrebovať liečbu, ktorá v skúšaní nie je dovolená;
- Ak sa skúšanie zastaví.

Ak predčasne ukončíte skúšanú liečbu, naďalej môžete pokračovať v kontrolnej časti skúšania a podstupovať plánované hodnotenia nádoru v rámci skúšania, alebo môžete ukončiť účasť aj na kontrolnej časti a všetkých ďalších vyšetreniach a hodnoteniach skúšania.

Spoločnosť Roche však bude môcť naďalej používať všetky vaše zdravotné informácie, ktoré sa počas tohto skúšania už zozbierali.

Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nehrozia vám žiadne postihy a neprídete o žiadne výhody, na ktoré máte za normálnych okolností nárok. Ukončenie účasti na skúšaní nebude mať nepriaznivý vplyv na vašu zdravotnú starostlivosť. V každom prípade sa vášmu ochoreniu bude aj naďalej venovať adekvátne lekárska starostlivosť. Informácie o mozgnej liečbe sú uvedené v časti „*Aké mám možnosti, ak sa nezúčastním na skúšaní?*“.

Aké sú možné vedľajšie účinky alebo riziká účasti v skúšaní?

Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky liekov alebo postupov používaných v tomto skúšaní. Vedľajšie účinky môžu byť mierne až veľmi závažné a môžu byť u každého človeka iné. U každého účastníka skúšania sa budú pozorne sledovať všetky vedľajšie účinky. Spoločnosť Roche, skúšajúci ani ďalší lekári však nepoznajú všetky vedľajšie účinky, ktoré by sa mohli vyskytnúť. Skúšajúci vám môžu dať lieky, ktoré pomôžu zmierniť vedľajšie účinky a možno budete musieť dočasne alebo natrvalo prestať užívať atezolizumab alebo obinutuzumab. Mnohé vedľajšie účinky ustúpia čoskoro po vysadení toho, čo ich spôsobuje. V niektorých prípadoch môžu byť vedľajšie účinky vážne, dlhodobé alebo trvalé. V zriedkavých prípadoch hrozí aj riziko úmrtia. Skúšajúcemu musíte ihneď povedať o všetkých vedľajších účinkoch, ktoré sa u vás vyskytnú počas účasti v skúšaní. Skúšajúcemu musíte tiež povedať, ak ste začali užívať akékoľvek nové lieky, vrátane liekov dostupných bez predpisu (na voľný predaj) a prípravky alternatívnej medicíny.

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU SO SKÚŠANÝMI LIEKMI

Atezolizumab a obinutuzumab sa budú podávať v prostredí zdravotníckeho zariadenia, ktoré má lekárske vybavenie pre naliehavé zdravotné situácie a personál vyškolený v sledovaní takýchto situácií a reagovaní na ne.

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab má zvyšovať počet buniek imunitného systému v tele, ktoré dokážu bojovať proti nádorovým ochoreniam. Tieto bunky môžu spôsobiť zápal vo vnútri nádoru, ale aj v normálnom tkanive (imunitou sprostredkované vedľajšie účinky). Preto sa u vás pri užívaní atezolizumabu môže vyskytnúť stav, pri ktorom zápal postihuje časť vlastného tela (autoimunitné ochorenie).

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU S ATEZOLIZUMABOM

O vedľajších účinkoch opísaných v tejto časti je známe, že sú spojené s atezolizumabom.

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s atezolizumabom		
Časté (vyskytujú sa u viac než 10 zo 100 pacientov)	- Únava - Bolesť kĺbov (artralgia) - Nedostatok energie (asténia) - Znížená chuť do jedla - Hnačka - Dýchavičnosť (dyspnoe) - Bolesť brucha	- Bolesť hlavy - Svrbenie kože - Nevoľnosť - Horúčka - Vyrážka - Vracanie - Bolesť svalov a kostí (myalgia, muskuloskeletárna bolesť a bolesť kostí)
Menej časté (vyskytujú sa u 1 – 10 zo 100 pacientov)	- Zimnica - Ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia) - Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu naznačovať zápal pečene - Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia) - Alergická reakcia alebo intolerancia na liek (reakcia z precitlivenosti) - Znížená hladina draslíka v krvi (hypokalémia) - Znížená hladina sodíka v krvi (hyponatrémia) - Nízky krvný tlak (hypotenzia) - Znížená aktivita štítnej žľazy (hypotyreóza)	- Zápal čriev (kolitída) - Znížené zásobovanie organizmu kyslíkom spôsobujúce dýchavičnosť (hypoxia) - Chrípke podobné príznaky - Infúzna reakcia - Svalová slabosť - Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobovať necitlivosť, bolesť a stratu pohybových funkcií (periférna neuropatia) - Neinfekčný zápal pľúc (pneumonitída) - Nízky počet krvných doštičiek v krvi, ktorý môže spôsobiť zvýšenú tvorbu podliatin alebo krvácanie (trombocytopénia)
Zriedkavé ale potenciálne závažné (vyskytujú sa u menej ako 1 zo 100 pacientov)	- Znížená tvorba hormónov v nadobličkách (adrenálna insuficiencia - nadobličková nedostatočnosť) - Diabetes (cukrovka) - Zvýšená aktivita štítnej žľazy (hypertyreóza) - Zápal pečene (hepatitída) - Zápal mozgu a blany obklopujúce mozog a miechu (meningoencefalitída)	- Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť alebo paralýzu (Guillain-Barrého syndróm) - Poškodenie nervov spôsobujúce svalovú slabosť (myastenický syndróm/myasténia gravis) - Zápal pankreasu (pankreatitída) - Zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, ktoré môžu naznačovať zápal pankreasu (zvýšená hladina amylázy a lipázy) - Veľmi vysoké hladiny cukru a kyselín v krvi a v moči (diabetická ketoacidóza) - Zápal hypofýzy (hypofyzitída) - Zápal srdcového svalu (myokarditída)

Spoločnosť Roche a skúšajúci by vás chceli upozorniť, aby ste si spomedzi vedľajších účinkov so známou súvislosťou s atezolizumabom pozornejšie všímali najmä nasledujúce:

- Zápal čriev (kolitída); medzi príznaky patrí hnačka, krv v stolici a bolesť v oblasti brucha.
- Zápal štítnej žľazy (hypotyreóza, hypertyreóza); medzi príznaky môže patriť bolesť hlavy, únava, chudnutie, priberanie, zmeny nálady, vypadávanie vlasov a zápcha.
- Zápal nadobličiek (adrenálna insuficiencia); medzi príznaky môže patriť závrat, podráždenosť, mdloby, nízky krvný tlak, stmavnutie kože a neprekonateľná chuť na slané jedlá.
- Zápal podmozgovej žľazy – hypofýzy (hypofyzitída); medzi príznaky môže patriť únava a pretrvávajúce bolesti hlavy, zvýšený smäd, zvýšené močenie a zmeny zraku.

Medzi vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť súčasne s týmto, patrí hypotyreóza a nadobličková nedostatočnosť (informácie o nich sú uvedené vyššie).

- Zápal pečene (hepatitída); medzi príznaky môže patriť zožltnutie kože, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, svrbenie, únava, krvácanie alebo podliatina pod kožou a tmavý moč.
- Zápal mozgu a blany obklopujúcej mozog a miechu (meningoencefalitída); medzi príznaky môže patriť stuhnutie šije, bolesť hlavy, horúčka, triaška, vracanie, záchvat, podráždenosť a citlivosť očí na svetlo.
- Poškodenie nervov spôsobujúce svalovú slabosť (myastenický syndróm/myasténia gravis); medzi príznaky môže patriť slabosť svalov na rukách a nohách, dvojité videnie a ťažkosti s rečou a prežúvaním.
- Poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť alebo paralýzu (Guillain-Barrého syndróm); medzi príznaky môže patriť mravčenie v prstoch na rukách a nohách, únava a ťažkosti s chôdzou.
- Zápal pľúc (pneumonitída); medzi príznaky môže patriť nový alebo zhoršený kašeľ, dýchavičnosť a bolesť v hrudi.
- Zápal srdcového svalu (myokarditída); symptómy môžu zahŕňať dýchavičnosť, zníženú toleranciu na cvičenie, únavu, bolesť na hrudníku, opuch členkov alebo nôh, nepravidelný tep srdca a mdloby.
- Reakcie súvisiace s infúziou (infúzne reakcie, udalosti vyskytujúce sa počas infúzie alebo do 1 dňa po nej); medzi príznaky môže patriť horúčka, triaška, dýchavičnosť a náhle sčervenanie na tvári, krku alebo hrudi.
- Zápal pankreasu (pankreatitída); medzi príznaky môže patriť bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a horúčka.
- Stav spôsobený vysokou hladinou cukru v krvi (cukrovka, diabetes mellitus); medzi príznaky môže patriť zvýšený smäd, zvýšený hlad, časté močenie, podráždenosť a únava.

ALERGICKÉ REAKCIE

Pri atezolizumabe sa môžu vyskytnúť alergické reakcie a zvyčajne sa vyskytujú počas jeho podávania do žily alebo krátko po podávaní. Medzi príznaky môže patriť nevoľnosť, vracanie, kožné reakcie (žihľavka alebo vyrážka), ťažkosti s dýchaním alebo nízky krvný tlak. Tieto reakcie môžu byť mierne až závažné a môžu viesť k smrti alebo trvalému zdravotnému postihnutiu. Ak budete pociťovať ktorýkoľvek z týchto príznakov, skúšajúci preruší alebo zastaví podávanie atezolizumabu do žily. Skúšajúci vám môže podať aj niektoré lieky na liečbu týchto príznakov.

VEDĽAJŠIE ÚČINKY S MOŽNOU SÚVISLOSŤOU S ATEZOLIZUMABOM

Nasledujú vedľajšie účinky, ktoré by mohli súvisieť s atezolizumabom:

- Je určitá možnosť, že si váš imunitný systém vytvorí proti tomuto lieku zvláštne protilátky (proteíny, ktoré sa v tele vytvárajú ako odpoveď na cudzorodé látky). Ak sa u vás tieto zvláštne protilátky vytvoria, môže to mať v budúcnosti vplyv na schopnosť vášho tela odpovedať na atezolizumab. Počas skúšanej liečby a na návšteve po vysadení liečby sa budú odoberať vzorky krvi na sledovanie týchto protilátok.
- Možná schopnosť spôsobiť poškodenie vyvíjajúceho sa plodu.
- Zápal očí (uveitída); medzi príznaky môže patriť bolesť a začervenanie očí, problémy so zrakom a rozmazané videnie.
- Zápal obličiek (nefritída); medzi príznaky môže patriť časté močenie, bolesť v oblasti panvy a opuch tela a môže viesť k zlyhaniu obličiek.
- Zápal alebo poškodenie svalov (myozitída, myopatie vrátane rabdomyolýzy); medzi príznaky môže patriť bolesť svalov a svalová slabosť, moč tmavohnedej alebo červenkastej farby, nevoľnosť a vracanie.
- Zápal krvných ciev, ktorý môže viesť k poškodeniu rôznych orgánov (vaskulitída); príznaky môžu zahŕňať horúčku, únavu, stratu hmotnosti, slabosť, celkovú bolesť a bolesti, vyrážky, bolesť hlavy, závrat, dýchavičnosť a necitlivosť.
- Rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia); príznaky môžu zahŕňať únavu, horúčku, závraty, bledosť kože, žltnutie kože a / alebo očí, slabosť a neschopnosť vykonávať fyzickú aktivitu.
- Závažné kožné alebo slizničné reakcie (Závažné kožné nežiaduce reakcie); príznaky môžu zahŕňať závažné pľuzgiere na koži alebo sliznici, odlučovanie, odlupovanie a odumieranie kože alebo sliznice.

SYSTÉMOVÁ AKTIVÁCIA IMUNITNÉHO SYSTÉMU

V zriedkavých situáciách, keď sa atezolizumab kombinuje s iným liekom, ktorý tiež zvyšuje imunitnú odpoveď tela (imunomodulačné lieky), môže sa vyskytnúť silnejšia než normálna (nadmerná) imunitná odpoveď. Podobne ako iné imunitou sprostredkované stavy môže aj nadmerná aktivácia imunitného systému spôsobiť vedľajšie účinky spojené so závažným zápalom alebo generalizovanou infekciou (sepsou). Môže postihnúť niekoľko orgánov v tele (napríklad pečeň, obličky, pľúca a kostnú dreň) a spôsobiť závažný stav, ktorý môže viesť k hospitalizácii, život ohrozujúcim situáciám alebo dokonca smrti. Medzi príznaky nadmernej aktivácie imunitného systému môže patriť veľmi nízky krvný tlak, ktorý nereaguje na štandardnú liečbu (vrátane podávania tekutín do žily [intravenózne podávané tekutiny]), vysoká horúčka (viac ako 38,5 °C), kašeľ, ťažká dýchavičnosť (respiračná tieseň) vyžadujúca kyslíkovú terapiu alebo mechanickú pomoc pri dýchaní (intubáciu), závažný závrat, zmätenosť, slabosť, znížené močenie so zlyhaním obličiek (renálne zlyhanie), významne zvýšená hladina pečeňových enzýmov (zlyhanie pečene), veľmi nízke počty krviniek alebo krvácanie dovnútra orgánov.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára, pretože môže byť potrebná okamžitá liečba a hospitalizácia. Skúšajúci vám môže podať lieky na liečbu týchto príznakov.

Neznáme riziká

Môže sa stať, že sa počas skúšania vyskytnú nové, v súčasnosti neznáme vedľajšie účinky atezolizumabu. Poskytneme vám všetky nové informácie, ktoré by mohli mať vplyv na vaše zdravie alebo vaše rozhodnutie zostať v skúšaní. Požiadame vás o podpísanie nového súhlasu, v ktorom sa uvádza, že sme vám tieto nové informácie poskytli a dostanete z neho kópiu, ktorú si ponecháte.

OBINUTUZUMAB

Je dôležité, aby ste chápali, že účinky obinutuzumabu a ďalších monoklonálnych protilátok môžu pretrvávať dlhý čas potom, ako sa liečba skončí. Vedľajšie účinky liečby sa tiež môžu objaviť až po niekoľkých rokoch od ukončenia podávania infúzií (ďalšie informácie sú uvedené aj v časti týkajúcej sa infekcií a tehotenstva).

VEDĽAJŠIE ÚČINKY SO ZNÁMOU SÚVISLOSŤOU S OBINUTUZUMABOM

Vedľajšie účinky uvedené nižšie boli hlásené u pacientov liečených obinutuzumabom a chemoterapiou na krvné zhubné ochorenia (leukémia a lymfóm).

Vedľajšie účinky so známou súvislosťou s obinutuzumabom		
Časté (vyskytujú sa u viac než 10 zo 100 pacientov)	• Infúzna reakcia (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Neutropénia (pokles počtu neutrofilov, typu krvných buniek, ktoré bojujú proti infekciám, podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Anémia (pokles počtu červených krviniek) • Zápcha (ťažkosti s vylučovaním stolice) • Asténia (fyzická slabosť, nedostatok energie) • Artralgia (bolesť kĺbov) • Nespavosť (ťažkosti so zaspávaním) • Alopécia (vypadávanie vlasov) • Herpes zoster (pásový opar) • Dlhotrvajúce, výrazné zníženie počtu B buniek • Zhoršenie už existujúcich srdcových ochorení • Bolesť hlavy	• Infekcie (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Trombocytopénia (znížený počet krvných doštičiek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Hnačka (častá, riedka až vodnatá stolica) • Pyrexia (horúčka) • Infekcia horných dýchacích ciest (nádcha, prechladnutie) • Sinusitída (infekcia dutín) • Kašeľ • Nazofaryngitída (infekcia nosa a hrdla) • Infekcie močových ciest • Febrilná neutropénia • Reaktivácia vírusu hepatitídy B
Menej časté (vyskytujú sa u 1 – 10 zo 100 pacientov)	• Leukopénia, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu bielych krviniek (pokles určitého počtu bielych buniek) • Ústny herpes (infekcia pier, úst alebo d'asien) • Faryngitída (boľavé hrdlo), rinitída, rinorea (nádcha, výtok z nosa), upchatý nos • Hyperurikémia (vysoká hladina kyseliny močovej v krvi) • Muskuloskeletálna bolesť hrudníka (bolesť svalov, kĺbov alebo kostí), bolesť kostí, bolesť hrudníka • Fibrilácia predsiení (nepravidelné údery srdca) • Bolesť lymfatických uzlín • Očná hyperémia (červené oči) • Kolitída (zápal hrubého čreva) • Chríпка • Hypokaliémia (nízka hladina draslíka) • Perforácia tráviaceho traktu (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie)	• Bolesť v končatinách, bolesť chrbta • Nočné potenie • Dysúria (ťažkosti s močením), inkontinencia moču (strata kontroly nad močovým mechúrom) • Syndróm lýzy nádoru (podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Hypertenzia (vysoký krvný tlak) • Zvýšená hmotnosť • Spinocelulárny karcinóm kože (bežná forma nádorového ochorenia kože, podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie) • Srdcové zlyhávanie • Dyspepsia (porucha trávenia) • Hemoroidy • Infekcia pľúc vrátane zápalu pľúc a zápalu priedušiek • Pruritus (svrbenie), ekzém (zápal kože) • Únava (vyčerpanosť) • Úzkosť • Depresia • Otrava krvi

Potenciálne (závažné) vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou výskytu	• PML (infekcia mozgu, podrobnejšie informácie sú uvedené nižšie)
--	---

*Výskyt je založený na pacientoch, u ktorých existuje riziko opätovnej aktivácie na začiatku liečby

Informácie o identifikovaných rizikách obinutuzumabu

Infúzne reakcie (vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú buď počas podávania obinutuzumabu alebo do 24 hodín od liečby)

Toto je najbežnejší vedľajší účinok, ktorý sa u vás môže vyskytnúť pri liečbe obinutuzumabom. Reakcie súvisiace s infúziou alebo infúzne reakcie sa vyskytujú hlavne počas prvej infúzie (najmä na jej začiatku) alebo krátko po ukončení prvej infúzie.

Infúzne reakcie sú často silné a môžu byť život ohrozujúce, najmä počas prvej infúzie. Medzi príznaky patrí najmä nevoľnosť, zimnica, nízky krvný tlak, horúčka, vracanie, návaly tepla so sčervenaním, vysoký krvný tlak, bolesť hlavy, rýchly pulz, hnačka a dýchavičnosť (lapanie po dychu). U malého počtu pacientov sa hlásili aj respiračné a srdcové príznaky, ako je napríklad pocit opuchu hrdla alebo jazyka, kašeľ, nepravidelný pulz, podráždenie hrtana a hrdla. U pacientov s existujúcimi srdcovými problémami sa môže vyskytnúť zhoršenie ich srdcového ochorenia.

Ak užívate lieky na vysoký krvný tlak, môže vám skúšajúci odporučiť, aby ste tieto lieky v deň pred infúziou obinutuzumabu neužívali a predišli tak príliš veľkému poklesu krvného tlaku počas infúzie alebo po nej. Pred infúziou vám skúšajúci odporučí užiť paracetamol, ktorý znižuje horúčku a zmierňuje zimnicu a antihistaminikum a niektorý kortikosteroid, ktoré majú pomôcť predísť infúznym reakciám. Počas infúzií obinutuzumabu a po ich podaní vás bude skúšajúci a personál skúšania pozorne sledovať. Ak sa u vás pri prvej infúzii nevyskytnú žiadne vedľajšie účinky, skúšajúci sa môže rozhodnúť nepodať vám pred zvyšnými infúziami žiadne antihistaminikum ani kortikosteroid. Skúšajúci sa s vami o tom porozpráva.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infúznej reakcie, skúšajúci môže infúziu spomaliť, alebo ju dočasne či natrvalo zastaviť. Skúšajúci vám tiež môže podať lieky na liečbu týchto príznakov. Po zlepšení príznakov môže podávanie infúzie pokračovať. Ak sa u vás rozvinie silná reakcia, najmä závažné ťažkosti s dýchaním, môže byť potrebný zásah, ktorý vám pomôže dýchať. Infúzia obinutuzumabu sa nezačne znova podávať, kým si skúšajúci nebude istý, že ste sa z tejto reakcie úplne zotavili. V prípade veľmi silnej alebo život ohrozujúcej reakcie vám skúšanú liečbu môžu úplne vysadiť.

Alergické reakcie a reakcie z precitlivenosti

S malou pravdepodobnosťou sa u vás môže vyskytnúť alergická reakcia na obinutuzumab. Alergické reakcie môžu byť mierne, ako je napríklad kožná vyrážka alebo žihľavka, ale môžu byť aj silné, ako napríklad ťažkosti s dýchaním alebo šok. Pri silnej alergickej reakcii je potrebná liečba a môže si vyžadovať krátkodobé sledovanie vášho stavu v nemocnici. Preto na vás bude skúšajúci počas infúzie a po nej pozorne dozerať. Lekár sa môže rozhodnúť podávanie liečby zastaviť a môže liečbu natrvalo ukončiť. Je dôležité, aby ste skúšajúcemu ihneď povedali, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti s dýchaním alebo kožné reakcie.

Okrem okamžitých alergických reakcií môžete mať aj oneskorené reakcie, niekedy nazývané sérová choroba (najbežnejšie sa vyskytuje vyrážka, horúčka, malátnosť a bolesť a opuch kĺbov). Ak je podozrenie na tieto alergické vedľajšie účinky, liečba sa má zastaviť a natrvalo prerušiť.

Syndróm rozpadu nádoru

V niektorých prípadoch môže liečba vášho ochorenia spôsobiť veľmi rýchle odumieranie nádorových buniek, čo môže viesť k určitým vedľajším účinkom vyvolaných tým, ako sa telo snaží týchto produktov rozpadu zbaviť. Tento jav môže byť veľmi silný a v zriedkavých prípadoch môže viesť až k úmrtiu. Ak skúšajúci usúdi, že vám hrozí toto riziko, nariadi vám piť veľké množstvo tekutín a môže vám pred infúziami obinutuzumabu podať lieky, ako je napríklad alopurinol alebo rasburikáza (lieky, ktoré pomáhajú telu vysporiadať sa s produktmi rozkladu nádoru). Ak sa u vás počas infúzie rozvinie tento syndróm, bude to mať vplyv na výsledky niektorých laboratórnych vyšetrení, môže sa u vás vyskytnúť veľmi výrazná zmena pulzu alebo silná svalová slabosť a môže to mať vplyv aj na funkciu obličiek. Skúšajúci vám podá vhodné lieky na liečbu všetkých týchto ťažkostí a môže navrhnúť dialýzu (filtráciu krvi), aby pomohol obličkám správne fungovať.

Infekcie

Účasť v tomto skúšaní vás môže vystaviť vyššiemu riziku vzniku infekcie, než za normálnych okolností. B-bunky (jeden typ bielych krviniek) pomáhajú telu bojovať s infekciami, znižovanie ich počtu pôsobením obinutuzumabu preto môže zvýšiť riziko infekcie. U väčšiny pacientov sú tieto infekcie mierne a po liečbe ustúpia. Niektoré infekcie môžu byť závažné alebo dokonca smrteľné a môžu si vyžadovať prijatie do nemocnice na liečbu antibiotikami podávanými vnútrožilovo. Je veľmi dôležité, aby ste skúšajúceho alebo zdravotnú sestru skúšania ihneď kontaktovali, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, zimnica, boľavé hrdlo, vykašľavanie hlienu, bolesť pri močení, bolesť v bedrovej oblasti, pocit slabosti a závratu alebo ak sa celkovo nebudete dobre cítiť. Skúšajúci vás musí prezrieť, aby skontroloval váš zdravotný stav a v prípade potreby začal liečbu antibiotikami.

V klinickom skúšaní u pacientov s folikulovým lymfómom sa vyskytlo vysoké riziko infekcií počas celého skúšania, a to aj počas fázy sledovania, s najvyšším rizikom v udržiavacej časti skúšania (obdobie, kedy sa podával obinutuzumab samotný po období liečby, počas ktorej bol obinutuzumab podávaný v kombinácii s chemoterapiou). Okrem toho pacienti, ktorí dostávali obinutuzumab aj chemoterapiu (bendamustín), mali počas fázy sledovania závažnejšie a smrteľné infekcie.

Aby sa riziko infekcie znížilo, skúšajúci vás požiada o dôsledné dodržiavanie ústnej hygieny pravidelným čistením si zubov kefkou a zubnou niťou. Tým sa zabráni nahromadeniu zubného plaku (vrstvy zloženej z baktérií a zvyškov jedla, ktorá sa tvorí na zuboch) a pomôže to predchádzať zubným kazom a ochoreniam a infekciám ďasien. Skúšajúci vás môže požiadať, aby ste pred skúšanou liečbou navštívili zubného lekára a dali si skontrolovať zuby.

Hrozí aj riziko vzniku závažných vírusových infekcií a príležitostne aj riziko vzplanutia starej infekcie. V niektorých prípadoch sa tieto infekcie môžu vyskytnúť po dlhom čase od liečby a spôsobiť smrť. U pacientov s nádorovými ochoreniami, ktorí sa liečili obinutuzumabom, sa vyskytla veľmi vzácna a závažná vírusová infekcia, nazývaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia, ktorá spôsobuje poškodenie mozgu a je takmer vždy smrteľná alebo spôsobuje ťažké telesné postihnutie. Skúšajúcemu alebo personálu skúšania musíte ihneď povedať, ak sa u vás vyskytne strata pamäti, ťažkosti s premýšľaním, ťažkosti s chôdzou alebo strata zraku.

Ak ste v minulosti mali infekciu hepatitídy typu B, liečba obinutuzumabom môže zvýšiť riziko návratu infekcie (reaktivácia) hepatitídy typu B. Pred vstupom do skúšania sa budú odoberať vzorky krvi na vyšetrenia hepatitídy typu B. Ak tieto vyšetrenia ukážu, že máte aktívnu alebo chronickú infekciu, nebudete sa môcť na skúšaní zúčastniť. Ak vyšetrenia preukážu, že ste v minulosti prekonali infekciu vírusom hepatitídy typu B, budete mať možnosť zúčastniť sa na skúšaní len vtedy, ak už v krvi nie je prítomný žiaden vírus a ak budete súhlasiť s dodržiavaním pravidelných mesačných vyšetrení na kontrolu včasnej reaktívácie hepatitídy typu B. Pravidelné mesačné vyšetrenia sa budú vyžadovať počas obdobia 1 roka po poslednej dávke skúšaného lieku. Ak sa počas účasti na skúšaní objavia známky reaktívácie predošlej infekcie hepatitídy typu B, odošlú vás k špecialistovi na ďalšiu liečbu hepatitídy typu B. Pravdepodobnosť reaktívácie je malá, reaktivovaná infekcia však môže byť závažná a bez vhodnej liečby už bola spojená aj so smrťou.

Nasledujúce vyšetrenie sa vzťahuje iba na pacientov s predchádzajúcou infekciou hepatitídy typu B:

Pri laboratórnych testoch bezpečnosti na kontrolu reaktívácie hepatitídy typu B počas liečby a až do 1 roka po poslednej dávke sa každý mesiac odoberie objem približne 1 až 2 čajových lyžičiek krvi, čo je asi 15 – 30 ml krvi.

Odoberie sa aj vzorka krvi na posúdenie, či máte inú formu hepatitídy nazývanú hepatitída typu C. Ak bude výsledok testu pozitívny, nebudete môcť vstúpiť do skúšania, pokiaľ nebude iný, potvrdzujúci test (nazývaný HCV RNA) negatívny.

U pacientov, ktorí majú známu infekciu vírusom HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) je riziko spojené s obinutuzumabom neznáme. Ak bude výsledok vyšetrenia vašej vzorky krvi pozitívny na HIV, nebudete sa môcť na skúšaní zúčastniť.

Neutropénia (nízka hladina neutrofilov)

Môže sa u vás vyskytnúť závažný pokles počtu neutrofilov (jedného druhu bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám), ktorý môže zvýšiť riziko infekcie. Počty krviniek (krvný obraz) sa u vás budú pozorne sledovať. Ak budete mať nízku hladinu neutrofilov, môžete dostať lieky, ktoré pomáhajú telu zvýšiť počet neutrofilov. Skúšajúci vám môže dať aj antibiotiká na prevenciu alebo liečbu infekcií. Hladina neutrofilov v krvi môže zostať nízka (alebo začať klesať) aj po 28 dňoch od dokončenia liečby. Môže sa tiež stať, že znížená hladina neutrofilov sa vráti na normálnu až po dlhom čase (po viac ako mesiaci od ukončenia liečby). Skúšajúci bude ďalej sledovať váš krvný obraz, až kým sa hladina neutrofilov nedostane do normálu.

Trombocytopénia (nízka hladina krvných doštičiek)/krvácenie

Môže sa u vás vyskytnúť závažný pokles počtu krvných doštičiek - trombocytov (buniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie). To môže spôsobiť krvácanie alebo zosilniť krvácanie spôsobené inými faktormi. U pacientov liečených obinutuzumabom sa hlásil malý počet prípadov smrteľného krvácania. Väčšina z nich sa vyskytla počas prvého cyklu. Ak budete mať nízky počet krvných doštičiek, môžu byť potrebné krvné transfúzie na zvýšenie ich počtu a na zníženie rizika krvácania. Ak takáto situácia u vás nastane, skúšajúci môže odporučiť, aby ste zostali v nemocnici na častejšie laboratórne vyšetrenia krvi (a transfúzie, ak budú potrebné). Skúšajúci vám môže zmeniť režim podávania alebo vysadiť všetky lieky podozrivé zo spôsobovania krvácania, vrátane skúšanej liečby.

Zhoršenie existujúcich srdcových ochorení

Ak máte nejaké existujúce srdcové ochorenie, je tu možnosť, že by sa pri liečbe obinutuzumabom mohlo zhoršiť. Môže sa to stať pri prvej infúzii. Počas infúzií vás bude skúšajúci pozorne sledovať. Ak sa u vás počas podávania obinutuzumabu vyskytnú príznaky srdcovej choroby (napríklad nepravdivý pulz alebo zníženie či zvýšenie krvného tlaku), skúšajúci môže infúziu spomaliť, alebo ju dočasne či natrvalo zastaviť. Skúšajúci vám tiež môže podať lieky na liečbu týchto príznakov.

Perforácia tráviaceho traktu (vznik otvoru v črevnej stene)

Ak vaše nádorové ochorenie zasahuje črevo, je možné, že po usmrtení nádorových buniek liečbou skúšaným liekom sa vám vytvoria otvory v črevnej stene. Je dôležité, aby ste skúšajúceho informovali, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov: silná bolesť brucha, zimnica, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie.

Na odstránenie tohto poškodenia môže byť potrebná operácia. V zriedkavých prípadoch môže viesť k smrti.

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení

- Počas liečby obinutuzumabom bude u vás pretrvávať nízky počet B-buniek. Čas, za ktorý sa vám počet B-buniek v tele vráti do normálu, môže byť veľmi dlhý (niekoľko rokov). V tomto období vás bude naďalej ohrozovať riziko vzniku infekcií. Požiadajú vás, aby ste po poslednej liečbe obinutuzumabom ďalej pravidelne dochádzali do zdravotníckeho zariadenia na kontroly, až kým sa vám počet B-buniek nevráti do normálu.
- Môže sa u vás vyskytnúť aj dočasné zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov. Toto sa najčastejšie pozoruje pri niekoľkých počiatočných dávkach obinutuzumabu a v priebehu niekoľkých týždňov by sa malo samo upraviť. Ak sa u vás vyskytne závažné zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, môže sa podávanie skúšaného lieku dočasne prerušiť.
- Pravidelne vám budú kontrolovať krvný obraz, keďže sa u vás môže vyskytnúť pokles počtu neutrofilov a krvných doštičiek (vysvetlený vyššie).
- Zmeny vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení krvi sa u vás môžu vyskytnúť aj v dôsledku rýchleho odumierania nádorových buniek (syndróm lýzy nádoru, vysvetlený vyššie).

VEDĽAJŠIE ÚČINKY S MOŽNOU SÚVISLOSŤOU S OBINUTUZUMABOM

- Je určitá možnosť, že si váš imunitný systém vytvorí proti obinutuzumabu protilátky (proteíny, ktoré sa v tele vytvárajú ako odpoveď na cudzorodé látky). Ak sa u vás tieto protilátky vytvoria, môže to mať vplyv na schopnosť vášho tela odpovedať na obinutuzumab a ďalšie lieky podobného typu. Môže to spôsobiť aj alergickú reakciu. Tieto riziká sa však doteraz nepotvrdili. Počas skúšania sa budú odoberať vzorky krvi na sledovanie tvorby týchto protilátok.
- Pôsobenie obinutuzumabu na biele krvinky môže znížiť účinnosť očkovania. Počas liečby obinutuzumabom by ste nemali dostať očkovanie vakcínami obsahujúcimi živé vírusy.
- Niektorí pacienti s nádorovým ochorením, ako sú pacienti trpiaci zhubnými ochoreniami krvi, sú vystavení zvýšenému riziku vzniku častých typov nádorových ochorení kože (ako je spinocelulárny karcinóm).
- U pacientov užívajúcich obinutuzumab bol hlásený častejší výskyt nemelanómových nádorových ochorení kože a kožných lézií. Tieto ochorenia sú všeobecne ľahko liečiteľné chirurgickým zákrokom, rádioterapiou a lokálnou liečbou.

Neznáme riziká

Môže sa stať, že sa počas skúšania vyskytnú nové, v súčasnosti neznáme vedľajšie účinky obinutuzumabu. Poskytneme vám všetky nové informácie, ktoré by mohli mať vplyv na vaše zdravie alebo vaše rozhodnutie zostať v skúšaní. Požiadame vás o podpísanie nového súhlasu, v ktorom sa uvádza, že sme vám tieto nové informácie poskytli a dostanete z neho kópiu, ktorú si ponecháte.

MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY KOMBINÁCIE ATEZOLIZUMABU S OBINUTUZUMABOM

Tak ako v prípade každého iného lieku, aj pri atezolizumabe používanom v kombinácii s obinutuzumabom sa môžu vyskytnúť neznáme a potenciálne závažné alebo život ohrozujúce vedľajšie účinky. Medzi vedľajšie účinky, ktoré majú tieto lieky spoločné, patrí únava, vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť hlavy, horúčka, zimnica, dýchavičnosť, kašeľ, strata telesnej sily (asténia) a ospalosť. Je možné, že tieto prekrývajúce sa vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať častejšie a s vyššou intenzitou, než keď sa tieto lieky podávajú samostatne. Lekár bude u vás pozorne sledovať tieto a všetky ďalšie možné vedľajšie účinky a môže podávanie dávok atezolizumabu alebo obinutuzumabu prerušiť alebo odložiť, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky vyššej než miernej intenzity.

Svojmu lekárovi musíte povedať o všetkých príznakoch, ktoré budete mať počas účasti na tomto skúšaní.

Počas obdobia, v ktorom budete užívať skúšanú liečbu a tiež počas kontrolného obdobia po dokončení skúšanej liečby sa bude sledovať váš zdravotný stav a celková pohoda (vrátane sledovania týchto možných vedľajších účinkov).

RIZIKÁ RANDOMIZÁCIE

Nehrozia vám žiadne riziká randomizácie (náhodného výberu), keďže liečba sa nebude priradovať náhodne. Budete užívať atezolizumab spolu s obinutuzumabom, pretože máte buď WM alebo MCL.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S ODBERMI KRVÍ

Počas tohto skúšania sa budú odoberať malé množstvá krvi zo žily a používať na vyšetrenia, ktoré skúšajúcim umožnia zistiť, ako sa vám darí. Odber krvi môže spôsobiť bolesť v mieste vpichu ihly a je tu aj malé riziko podliatiny a/alebo infekcie v mieste vpichu ihly. Niektorí ľudia pociťujú pri odberoch krvi závrat, žalúdočnú nevoľnosť alebo mdloby.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S CT VYŠETRENIAMÍ

CT vyšetrenia sú zvláštnym druhom röntgenových (RTG) vyšetrení, používaných na preskúmanie vnútorných orgánov a kostí v tele a sú potrebné na hodnotenie vašej

odpovede na liečbu. Tieto zobrazovacie vyšetrenia by ste pravdepodobne podstúpili aj vtedy, keby ste sa na tomto klinickom skúšaní nezúčastnili, pretože lekár by potreboval sledovať vaše ochorenie. Vystavenie ionizačnému žiareniu (radiácii) pri CT vyšetreniach so sebou nesie určité zdravotné riziko (napr. riziko poškodenia genetického materiálu v bunkách), toto riziko sa však považuje za veľmi malé.

CT vyšetrenia vás vystavia radiácii na počas vstupných vyšetrení, približne v polovici (od 15. do 21. dňa) 4., 10. a 14. cyklu, po 30 dňoch od začiatku 18. cyklu, potom každé 3 mesiace počas prvého roka kontrolnej fázy a neskôr každých 6 mesiacov do konca dvojročnej kontrolnej fázy, ak sa vám ochorenie nezhorší. Maximálna celková dávka žiarenia na celé telo, ktorej vás vystavia vyšetrenia počas tohto skúšania, bude približne 253 milisievertov (mSv; jednotka absorbovaného žiarenia), podaných za približne 3-ročné obdobie skúšania. To je približne 84 mSv za rok, teda asi 134 % ročného celotelového limitu 50 mSv, platného pre dospelé osoby vystavené radiácii pri výkone povolania (t. j. množstva radiácie počas 1-ročného obdobia, pri ktorom sa nepredpokladajú škodlivé účinky). Medzi vedcami panuje nezhoda v otázke, či sú takéto nízke dávky žiarenia škodlivé. Možným dôsledkom, ktorý by sa mohol vyskytnúť pri dávkach súvisiacich s týmto skúšaním, je mierne zvýšenie rizika vzniku nádorového ochorenia neskôr počas života. Keďže účinky žiarenia sa v priebehu času spočítavajú, je dôležité vedieť, akým dávkam ste boli vystavený(-á) v minulosti. Ak ste za posledných 12 mesiacov boli vystavený(-á) žiareniu prostredníctvom CT alebo RTG vyšetrení, či iným spôsobom, informujte o tom personál skúšania. Ak sa zistí, že vaše predchádzajúce vystavenie žiareniu prekračuje aktuálne odporúčania, môže sa stať, že vám nedovolia zúčastniť sa skúšania.

V rámci CT vyšetrenia môže byť potrebné podanie kontrastnej látky, buď ústami alebo v injekcii do žily, aby sa na snímke zviditeľnili určité orgány a miesta rozšírenia nádorového ochorenia. Kontrastná látka podávaná ústami môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako je napríklad nevoľnosť, zápcha, hnačka a nadúvanie v brušnej oblasti. Pri podávaní kontrastnej látky do žily sa v mieste vpichu ihly môže vyskytnúť bolesť, podliatina, začervenanie, opuch alebo infekcia. Pociťovanie návalu tepla a sčervenania (rumenca) pri podaní kontrastnej látky je normálne. Na kontrastnú látku môžete mať alergickú reakciu, ktorá môže spôsobiť vyrážku, žihľavku, dýchavičnosť, sipavé dýchanie a svrbenie a v zriedkavých prípadoch môže spôsobiť, že srdce prestane biť (zástavu srdca). Použitie kontrastných látok počas týchto vyšetrení by bolo bežnou súčasťou hodnotenia vašej odpovede na liečbu, aj keby ste sa na tomto klinickom skúšaní nezúčastnili.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S PET VYŠETRENAMI

Súčasťou PET vyšetrenia je podanie veľmi malej dávky rádioaktívne značenej látky (rádioizotopu) v injekcii do žily, aby sa na snímke zviditeľnili miesta rozšírenia ochorenia, ktorá môže tiež predstavovať potenciálne zdravotné riziko súvisiace s vystavením radiácii. Na rádioaktívne značenú látku môžete mať alergickú reakciu.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S MR VYŠETRENAMI

MR vyšetrenia sú špecializované zobrazovacie vyšetrenia, ktoré sú potrebné na hodnotenie vašej odpovede na túto liečbu. Pre väčšinu pacientov sú riziká alebo vedľajšie účinky spojené s podstúpením MR minimálne. Na rozdiel od konvenčného RTG vyšetrenia sa pri MR vyšetrení nepoužíva ionizačné žiarenie. Namiesto toho sa obraz vytvára pomocou magnetického poľa a rádiových signálov. Keďže MR snímač používa silné magnety, na to, aby ste mohli MR vyšetrenie podstúpiť, nesmiete mať v tele žiadne kovové implantáty. Ľudia s umelou srdcovou chlopňou, kovovou platničkou, klincom alebo inými kovovými predmetmi v tele (vrátane strely zo zbrane alebo črepiny) nemôžu podstúpiť toto vyšetrenie. Personál skúšania vám bude klásť otázky, aby sa uistil, že MR vyšetrenie môžete bezpečne podstúpiť.

S pobytom v snímači môže byť spojená určitá úzkosť a klaustrofóbia (strach zo stiesneného priestoru). Personál pracoviska zobrazovacích vyšetrení používa určité metódy na to, aby pacientom pomohol prekonať tieto pocity. Aj skúšajúci vám môže predpísať mierne sedatíva alebo lieky potlačujúce úzkosť (anxiolytiká), aby vám pomohol zvládnuť tieto príznaky. Súčasťou štandardného MR vyšetrenia je podanie kontrastnej látky s obsahom gadolína v injekcii do žily, ktorá má zvýšiť viditeľnosť orgánov. Medzi riziká spojené s kontrastnou látkou patrí mierna nevoľnosť, bolesti hlavy, žihľavka, dočasné zníženie krvného tlaku, bolesť v hrudi, bolesť chrbta, horúčka, slabosť a záchvaty. Vyskytli sa hlásenia o závažnom a potenciálne smrteľnom zdravotnom probléme, známom ako nefrogénna systémová fibróza (zjazvenie obličkového tkaniva, ktoré môže viesť k zlyhaniu obličiek), ktorý sa objavil u niektorých pacientov po podaní kontrastnej látky na báze gadolína. Tento problém sa nezaznamenal u pacientov s normálne fungujúcimi obličkami alebo mierne zhoršenou funkciou obličiek. Pred vstupom do skúšania dá skúšajúci urobiť vyšetrenia, aby zistil, či vám správne fungujú obličky a uistil sa, že táto kontrastná látka je pre vás bezpečná.

MOŽNÉ RIZIKÁ A NEPRÍJEMNOSTI SPOJENÉ S BIOPSIAMI

Aspirácia a biopsia kostnej drene

Medzi riziká spojené s aspiráciou kostnej drene a biopsiou patrí bolesť, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, podliatiny alebo infekcia v mieste vpichu ihly. V mieste vpichu ihly sa môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu biopsie.

Lumbálna punkcia

Medzi riziká spojené s lumbálnou punkciou (odberom mozgovomiechového moku) patrí bolesť, nepríjemné pocity, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, podliatina v mieste vpichu ihly alebo zanesenie infekcie do mozgovomiechového moku. Niektorí ľudia trpia po lumbálnej punkcii bolesťami hlavy. Môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu.

Biopsia lymfatickej uzliny

Medzi riziká spojené s biopsiou lymfatickej uzliny patrí bolesť, začervenanie, opuch, nadmerné krvácanie, nahromadenie lymfy (seróm), podliatina alebo infekcia v mieste biopsie. Môže vyskytnúť aj alergická reakcia na lokálne anestetiká použité na znecitlivenie kože nad miestom odberu biopsie.

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ SO STRATOU SÚKROMIA

Hoci vaše genetické informácie (napr. informácie o zdedených mutáciách) nebudú obsahovať žiadne osobné identifikačné údaje, hrozí veľmi malé riziko, že by sa mohli spojiť s nejakou externou verejnou databázou a použiť na zistenie vašej totožnosti a totožnosti vašich pokrvných príbuzných. Keďže niektoré genetické rozdiely môžu pomôcť predvídať budúce zdravotné problémy, ktoré sa môžu vyskytnúť u vás alebo u vašich pokrvných príbuzných, môžu byť tieto informácie zaujímavé pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, zdravotné a životné poisťovne a ďalšie skupiny osôb. Vaše genetické informácie sa teoreticky môžu použiť spôsobmi, ktoré by vám alebo vašej rodine mohli spôsobiť ťažkosti, napríklad ak odhalia, že vy alebo niektorý váš pokrvný príbuzný ste nositeľmi nejakého dedičného ochorenia. Vaše súkromie je veľmi dôležité a spoločnosť Roche používa mnohé bezpečnostné opatrenia na ochranu vášho súkromia. Nie je však možné zaručiť, že vaša totožnosť zostane navždy utajená. Podrobnejšie informácie o právnych predpisoch na ochranu pred určitou genetickou diskrimináciou sú uvedené v časti „Zostanú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?“.

REPRODUKČNÉ RIZIKÁ

Do tohto skúšania budú zahrnutí muži aj ženy. Účinky obinutuzumabu na plod sú neznáme a môžu byť škodlivé.

RIZIKÁ PRE ŽENY

Ak ste tehotná, otehotniete alebo ak v súčasnosti dojčíte, nemôžete sa zúčastniť na tomto skúšaní, pretože by to vás alebo vaše dieťa mohlo vystaviť neznámemu riziku.

Ak ste žena a môžete otehotnieť, musíte predtým, než vás môžu zaradiť do skúšania, podstúpiť tehotenský test z krvi, ktorým sa potvrdí, že nie ste tehotná. V pravidelných intervaloch počas skúšania vám budú robiť aj tehotenské testy z moču. Ak bude výsledok tehotenského testu z moču pozitívny, skúšanú liečbu vám nepodajú a vykoná sa tehotenský test z krvi. Ak bude výsledok tehotenského testu z krvi pozitívny, nedostanete už žiadne ďalšie dávky skúšanej liečby.

Ak môžete otehotnieť, musíte súhlasiť, že počas užívania liečby v skúšaní a 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabu s obinutuzumabom), budete dodržiavať sexuálnu abstinenciu (ak je to váš obvyklý životný štýl) alebo budete používať metódy zabráňujúce počatiu, ktoré skúšajúci považuje za účinné (napríklad perorálnu antikoncepciu [antikoncepčné tabletky], injekčne podávanú alebo

implantovanú antikoncepciu) a ktoré nebudú prekážať (nie sú kontraindikované) navrhovanému klinickému skúšaníu minimálne 28 dní pred začiatkom užívania liečby v skúšaní. Overte si u skúšajúceho, ktoré metódy zabraňujúce počatiu máte používať.

Počas 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby tiež nesmiete dojsť.

Berte, prosím, na vedomie riziko, že môže dôjsť k tehotenstvu aj napriek zodpovednému použitiu spoľahlivého spôsobu kontroly počatia. Musíte súhlasiť, že svojho skúšajúceho lekára budete čo najskôr informovať o akomkoľvek zlyhaní správneho používania metódy kontroly počatia alebo ak budete mať podozrenie, že ste otehotneli počas skúšania alebo v priebehu 18 mesiacov od poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabu s obinutuzumabom). Skúšajúci alebo niekto z personálu skúšania vás poučí o možných rizikách pre plod a o možnostiach, ktoré máte k dispozícii. Skúšajúci vás tiež bude chcieť sledovať dovedy, kým nebude známy výsledok tehotenstva.

RIZIKÁ PRE MUŽOV

Ak ste muž, ktorý môže splodiť dieťa, očakáva sa, že budete používať niektorú účinnú metódu zabraňujúcu počatiu, aby ste zabránili vystaveniu plodu potenciálne nebezpečnému neznámemu riziku. Musíte súhlasiť s tým, že počas liečebnej fázy a najmenej 3 mesiace od poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabom a obinutuzumabom), 1) budete používať niektorú bariérovú metódu zabraňujúcu počatiu (napr. prezervatívy) a 2) budete od svojej partnerky požadovať, aby používala ďalšiu metódu zabraňujúcu počatiu, napríklad perorálnu antikoncepciu (antikoncepčné tabletky), vnútromaternicové teliesko. Metódy zabraňujúce počatiu, ktoré si zvolíte, musí ošetrojúci lekár považovať za účinné a počas celého trvania liečby by nemali prekážať priebehu navrhovaného skúšania. Musíte vziať na vedomie riziko, že k otehotneniu môže dôjsť aj napriek zodpovednému používaniu spoľahlivej metódy zabraňujúcej počatiu. Musíte súhlasiť, že skúšajúceho budete ihneď informovať, ak nedodržíte správne používanie metódy zabraňujúcej počatiu alebo ak vaša partnerka otehotnie. Skúšajúci alebo niekto z personálu skúšania vás poučí o možných rizikách pre plod a o možnostiach, ktoré vy a vaša partnerka máte k dispozícii a bude sa snažiť kontaktovať vašu partnerku, aby získal povolenie na zbieranie informácií o tehotenstve a dieťati. Na tomto skúšaní sa môžete naďalej zúčastňovať bez ohľadu na to, ako sa vaša partnerka rozhodne.

Počas tohto skúšania a 3 mesiace od vašej poslednej dávky kombinovanej liečby (atezolizumabom a obinutuzumabom) nedarujte spermie.

Má účasť na skúšaní nejaké výhody?

Nemožno zaručiť, že vám účasť na tomto skúšaní prinesie nejaký prospech a účasťou na ňom sa váš zdravotný stav môže ale aj nemusí zlepšiť. Informácie z tohto skúšania môžu lekárom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe a rituximabe a o liečbe MCL, MZL a WM. Z týchto informácií môžu mať v budúcnosti prospech ďalší pacienti s MCL, MZL a WM alebo podobným ochorením.

Dostanem nové informácie?

Počas skúšania vás budeme včas informovať o všetkých nových zisteniach alebo zmenách v skúšaní, ktoré by mohli mať vplyv na vaše zdravie alebo ochotu pokračovať v skúšaní. Keď budete súhlasiť s pokračovaním v účasti aj potom, čo vás oboznámia s týmito novými informáciami, požiadame vás alebo vášho zákonného zástupcu o podpísanie doplneného informovaného súhlasu.

Aké mám možnosti, ak sa nezúčastním na skúšaní?

Medzi vaše ďalšie možnosti patrí napríklad:

- Dostávať liečbu alebo zdravotnú starostlivosť na svoje nádorové ochorenie bez účasti v skúšaní.

V závislosti od toho, akú liečbu ste už užívali, môžu pre vás byť k dispozícii iné, schválené druhy liečby, ktoré by mohli byť pre vás prospešné. Medzi tieto druhy liečby patria také, ktoré môžu zmenšiť nádor, oneskoriť progresiu nádorového ochorenia, poskytnúť úľavu od príznakov alebo vám predĺžiť život, a môže medzi ne patriť chemoterapia určená na liečbu MCL, MZL a WM, alebo iné liečby, ktoré sú cielené na určité abnormality, typické pre lymfóm. O týchto možnostiach by ste sa mali poradiť so svojím lekárom.

- Zúčastniť sa na inom skúšaní.
- Nepodstupovať žiadnu liečbu.
- Dostávať zdravotnú starostlivosť, ktorá prináša len úľavu od príznakov, nazývanú paliatívna starostlivosť.

Tento druh starostlivosti pomáha znižovať bolesť, únavu, nechť do jedla a ďalšie problémy spôsobené nádorovým ochorením. Nelieči samotné nádorové ochorenie.

Skôr než sa rozhodnete, či sa na skúšaní zúčastníte, porozprávajte sa so skúšajúcim o možnostiach, ktoré máte a o rizikách a prínosoch každej z týchto možností. Podpísaním tohto súhlasu potvrdzujete, že ste si zvolili experimentálnu liečbu namiesto v súčasnosti schválených druhov liečby, ktoré by pre vás mohli byť dostupné.

Budem dostávať skúšaný liek aj po skončení skúšania?

Skúšaný liek spoločnosti Roche (atezolizumab) budete môcť bezplatne dostávať aj po dokončení skúšania za predpokladu, že budú splnené všetky nasledujúce podmienky:

- Máte život ohrožujúce alebo závažné ochorenie a pokračovanie v liečbe skúšaným liekom bude u vás potrebné na zachovanie vášho zdravia a celkovej pohody.
- Nebudú pre vás dostupné žiadne iné vhodné možnosti liečby.
- Spolu so svojím lekárom dodržíte a splníte všetky právne predpisy alebo požiadavky kontrolných úradov, ktoré sa na vás vzťahujú.

Skúšaný liek spoločnosti Roche (atezolizumab) nebudete môcť dostávať po dokončení

skúšania, ak bude splnená ktorákoľvek z nasledujúcich podmienok:

- Skúšaný liek má na Slovensku platnú registráciu a je pre vás primerane dostupný na liečbu ochorenia skúmanom v tomto skúšaní (napr. je hrazený z vášho zdravotného poistenia, alebo by vás inak nedostal do finančných ťažkostí).
- Spoločnosť Roche ukončila ďalší vývoj lieku alebo údaje naznačujú, že liek nie je pri MCL, MZL alebo WM účinný.
- Spoločnosť Roche má odôvodnené obavy o bezpečnosť lieku pri liečbe MCL, MZL alebo WM.
- Ďalší prístup k lieku nepovoľujú právne predpisy vašej krajiny.

Celosvetové interné predpisy spoločnosti Roche o ďalšom prístupe ku skúšaným liekom sú dostupné na nasledujúcej internetovej stránke:

http://www.roche.com/policy_continued_access_to_investigational_medicines.pdf

Dostanem za účasť na skúšaní zaplatené?

Za účasť v tomto skúšaní nedostanete zaplatené.

Informácie z tohto skúšania môžu viesť k objavom a vynálezom alebo vývoju komerčných produktov. Práva na ne budú patriť spoločnosti Roche. Ani vy ani nikto z vašej rodiny nezíska žiadny finančný prospech ani vyrovnanie za akýkoľvek vývoj, vynálezy alebo iné objavy, ktoré môžu vzniknúť z týchto informácií a nebudete mať na ne žiadne práva.

Bude ma účasť na skúšaní niečo stáť?

Počas účasti na tomto skúšaní budete atezolizumab a obinutuzumab dostávať bezplatne. Aj všetky postupy požadované len pre toto skúšanie, ktoré nie sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, sa budú poskytovať bezplatne. Lieky a služby kliniky, nemocnice a lekárov, ktoré sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, bude hradiť vaša zdravotná poisťovňa.

Keď sa vaša účasť na skúšaní skončí, bude všetky lieky a služby kliniky, nemocnice a lekárov, ktoré sú súčasťou štandardnej zdravotnej starostlivosti, hradiť vaša zdravotná poisťovňa.

Čo ak v dôsledku účasti v skúšaní utrpím nejaké poškodenie zdravia?

Je dôležité, aby ste skúšajúcemu povedali, keď sa budete domnievať, že ste kvôli účasti v tomto skúšaní utrpeli nejaké poškodenie zdravia. Môžete mu to povedať osobne alebo mu zavolať na telefónne číslo, uvedené na prvej strane tohto dokumentu.

Ak v dôsledku účasti na tomto skúšaní utrpíte nejaké poškodenie zdravia, poskytnú vám zdravotnú starostlivosť. Skúšajúci vám vysvetlí, aké možnosti liečby máte a kde sa môžete liečiť.

Spoločnosť Roche uhradí vám alebo vašim pozostalým primerané náklady na urgentnú liečbu akéhokoľvek poškodenia zdravia, ktoré vznikne priamo použitím skúšaného lieku, ale len za nasledujúcich podmienok:

- Spoločnosť Roche a skúšajúci sa zhodnú, že poškodenie zdravia vzniklo v dôsledku skúšaného lieku a nie existujúceho zdravotného problému;
- Tieto náklady nepokrýva vaše zdravotné poistenie;
- Poškodenie zdravia nevzniklo v dôsledku nedodržania protokolu alebo pokynov skúšania, alebo z nedbalosti, chybou alebo nesprávnym konaním personálu skúšania.

Okrem bodov uvedených vyššie sa neposkytuje žiadna iná forma úhrady.

Aby bola spoločnosť Roche schopná uspokojiť nároky na finančné odškodnenie, udržiava v platnosti poistnú zmluvu s Allianz – Slovenská poisťovňa, a.s., číslo poistnej Zmluvy 491 100 773 o poistení zodpovednosti zadávateľa za škodu, ak by v súvislosti s klinickým skúšaním došlo k poškodeniu zdravia alebo úmrtiu účastníka.

Aké sú moje práva, ak sa zúčastním v tomto skúšaní?

Účasť v tomto skúšaní je vašou voľbou. Môžete sa rozhodnúť, či sa skúšania zúčastníte alebo nie. Ak sa rozhodnete zúčastniť, môžete zo skúšania kedykoľvek vystúpiť. Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nehrozia vám žiadne postihy a neprídete o žiadne výhody, na ktoré máte nárok. Vystúpenie zo skúšania nebude mať vplyv na vašu zdravotnú starostlivosť.

Ak následkom účasti na skúšaní utrpíte nejaké poškodenie zdravia, podpísaním tohto súhlasu nestrácate svoje zákonné právo žiadať odškodnenie.

Budú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?

ÚDAJE PACIENTOV

V rámci tohto klinického skúšania bude o vás skúšajúci, zdravotné sestry a ďalší personál pracoviska skúšania zbierať a zaznamenávať zdravotné a osobné údaje, ako

napríklad informácie o vašom celkovom zdravotnom stave, o tom, ako ste odpovedali na skúšaný liek, aké vedľajšie účinky sa u vás vyskytli a výsledky vyšetrení vykonaných počas skúšania. Zozbierané informácie o vás bude uchovávať pracovisko skúšania, spoločnosť QuintilesIMS a spoločnosť Roche. Máte určité práva na prístup k osobným údajom, ktoré sa o vás zbierajú a na opravu nepresností v týchto údajoch.

Informácie zozbierané pre toto skúšanie sa budú uchovávať tak dlho, ako to požadujú právne predpisy. To môže byť až 15 rokov alebo dlhšie.

Dôvernosť vašich zdravotných a osobných údajov sa bude zachovávať v maximálnom možnom rozsahu. Vaše zdravotné a osobné údaje sa môžu odovzdávať, ak to budú požadovať právne predpisy.

Aby sa zabezpečilo, že vaše zdravotné a osobné údaje zostanú dôverné, nebudú tlačivé, záznamy a vzorky, ktoré skúšajúci poskytuje klinickej výskumnej organizácii (CRO) alebo zadávateľovi skúšania, označené vašim menom, fotografiou, ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi. Namiesto toho vás bude označovať jednoznačné kódové číslo a údaje o tomto kóde sa budú uchovávať na zabezpečenom mieste, s prístupom obmedzeným len na členov tímu skúšania.

Nasledujúce osoby a skupiny osôb (vrátane osôb v iných krajinách) si môžu prezerať a/alebo kopírovať vaše zdravotné a osobné údaje, aby sa uistili, že sa skúšanie vykonáva správne, aby skontrolovali kvalitu údajov skúšania, na výskumné účely a/alebo na podporu zdravotnej starostlivosti a vedy:

- Zmluvní monitori klinického skúšania spoločnosti Roche, ich priami nadriadení, osoby zodpovedné za kontrolu kvality za spolupracujúcu zmluvnú výskumnú organizáciu (QuintilesIMS), zástupcovia spoločnosti Roche, zodpovední za riadenie klinických skúšaní a osoby zodpovedné za kontrolu kvality,
- Spolupracovníci a držiteľia licencií spoločnosti Roche (osoby a spoločnosti, ktoré spolupracujú so spoločnosťou Roche), audítori klinických skúšaní pracujúci pre Roche,
- Členovia etickej komisie zodpovednej za ochranu práv a bezpečnosti pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických skúšaniach,
- Inšpektori Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv a poverení zamestnanci ďalších kontrolných zdravotníckych úradov (štátne orgány zapojené do kontroly bezpečnosti klinického výskumu).

V súlade so zásadami spoločnosti Roche o transparentnosti údajov z klinických skúšaní sa klinické údaje zozbierané o vás v tomto skúšaní, môžu poskytovať aj kvalifikovaným výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní, na výskumné účely a na podporu vedy a zdravotníctva. V takýchto prípadoch sa podniknú ďalšie opatrenia na ochranu vášho súkromia. Skôr než títo výskumní pracovníci dostanú vaše zdravotné a osobné údaje, musia sa zaviazat', že ich použijú len na výskumné účely a že sa nepokúsia spätne spojiť vaše údaje s vašou totožnosťou.

Skúšajúci bude informovať poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, s ktorým ste uzatvorili zmluvu o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a vašu zdravotnú poisťovňu o tom, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní.

Vaše údaje z genetického výskumu (napr. údaje o zdedených mutáciách) sa môžu poskytovať výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní a zasielať do štátnych alebo iných databáz zdravotníckeho výskumu, aby k nim mal prístup široký okruh ďalších výskumných pracovníkov. Nebudú označené vašim menom ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi.

Opis tohto klinického skúšania bude k dispozícii aj na stránkach <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> a <https://clinicaltrials.gov/>. Tieto internetové stránky nebudú obsahovať žiadne informácie, z ktorých by sa dala zistiť vaša totožnosť. Nanajvýš budú obsahovať súhrn výsledkov skúšania. Skúšanie si na týchto internetových stránkach môžete kedykoľvek vyhľadať.

VÝSLEDKY SKÚŠANIA

Správu z klinického skúšania, obsahujúcu výsledky tohto skúšania, poskytneme každému, kto si vyžiada jej výtlačok. Skôr než sa táto správa poskytne, podniknú sa ďalšie opatrenia na ochranu vašich údajov pred ich spätným spojením s vašou totožnosťou.

Výsledky prieskumných analýz biomarkerov, vrátane analýz genetického materiálu, sa nesprístupnia vášmu lekárovi, pokiaľ to nepožadujú právne predpisy. Informácie z tejto analýzy nebudú súčasťou vašich zdravotných záznamov a nebudú sa odovzdávať vašej poisťovni ani zamestnávateľovi.

Ako sa budú používať a odovzdávať zdravotné údaje, z ktorých sa dá zistiť moja totožnosť?

Podpísaním tohto informovaného súhlasu dávate pracovisku skúšania povolenie na používanie a odovzdávanie (poskytovanie) zdravotných údajov, z ktorých sa dá zistiť vaša totožnosť, na účely tohto klinického skúšania a na výskum súvisiaci s MZL, MCL a WM, spoločnými metabolickými dráhami (prepojeniami) medzi chorobami, použitím atezolizumabu, obinutuzumabu a rituximabu pri liečbe ochorení a vývojom vyšetrení, ktoré pomáhajú odhaliť alebo lepšie pochopiť vaše ochorenie. Tento informovaný súhlas nemusíte podpísať, ak to však neurobíte, nebudete sa môcť zúčastniť na tomto klinickom skúšaní.

Zdravotné údaje, ktorých použitie a odovzdávanie povoľujete, zahŕňajú všetky zdravotné údaje o vás, ktoré už boli alebo ešte len budú vytvorené alebo získané pracoviskom skúšania a ktoré sú uvedené vo vašich zdravotných záznamoch uložených na pracovisku skúšania.

Zdravotné informácie, ktoré uvádzajú vašu totožnosť, môžu používať a/alebo môžu byť sprístupnené spoločnosti Roche, jej pracovníkom vykonávajúcim monitorovanie skúšania, zástupcom, spolupracovníkom a držiteľom licencií, etickej komisii alebo iným vnútroštátnym a miestnym zdravotným orgánom, ktorí sú uvedení v časti „*Budú moje zdravotné a osobné údaje dôverné?*“. Vaše zdravotné informácie, výskumné vzorky a údaje sa môžu analyzovať v rôznych krajinách na celom svete. Títo ľudia alebo skupiny ľudí môžu byť v krajinách s nižším stupňom ochrany zabezpečenia osobných údajov a práv než v krajine, kde sa toto klinické skúšanie vykonáva.

Infekčné ochorenia (napr. HIV, hepatitída a pod.) sú povinne hlásenými ochoreniami. Ak budete mať pozitívny výsledok vyšetrenia na tieto ochorenia, podľa právnych predpisov SR musí skúšajúci nahlásiť vašu totožnosť na príslušné úrady.

Kto mi môže zodpovedať otázky o skúšaní?

Ak budete mať akékoľvek otázky alebo obavy spojené so skúšaním, ak budete chcieť odvolať súhlas s účasťou na tomto skúšaní alebo ak si budete myslieť, že ste v dôsledku účasti utrpeli nejaké poškodenie zdravia súvisiace so skúšaním, môžete sa poradiť so skúšajúcim. Skúšajúceho, MUDr. {meno skúšajúceho}, môžete kontaktovať na telefónnom čísle {telefónne číslo}.

Dostanete kartu účastníka skúšania, na ktorej bude uvedené, že sa zúčastňujete na tomto skúšaní. Na karte bude uvedené meno a telefónne číslo skúšajúceho. Pokiaľ sa budete zúčastňovať na skúšaní, noste túto kartu účastníka skúšania vždy pri sebe.

V prípade otázok o právach, ktoré máte, kým sa zúčastňujete na tomto skúšaní, môžete kontaktovať Etickú komisiu Univerzitnej nemocnice Martin (skupinu ľudí, ktorá posudzuje skúšanie s ohľadom na ochranu vašich práv) na telefónnom čísle 043 / 4 222 489 alebo 043 / 4 203 484.

Ak budete mať kedykoľvek počas tohto skúšania pocit, že vás dostatočne neinformovali o vašich právach na ochranu dôvernosti vašich zdravotných údajov, alebo že dôvernosť vašich zdravotných údajov nebola dostatočne chránená, môžete kontaktovať {lokálnu etickú komisiu} na adrese {adresa, telefónne číslo}.

V prípade, že máte záujem o ďalšie informácie o klinickom skúšaní, môžete kontaktovať národného koordinátora pre toto skúšanie, {meno koordinujúceho skúšajúceho}, na telefónnom čísle {telefónne číslo}.

Všeobecný súhlas s účasťou na skúšaní

- Prečítal/a som si túto Informáciu pre pacienta, porozumel/a som jej a mal/a som dostatok času porozmýšľať, či sa chcem na skúšaní zúčastniť. Bol/a som poučený/á o svojich právach a povinnostiach účastníka na tomto skúšaní a boli mi poskytnuté informácie o účele, cieľoch a dôvodoch uskutočnenia tohto skúšania, o možných výhodách a prínose tohto skúšania pre moju osobu, ako aj rizikách a nevýhodách vyplývajúcich pre mňa z tohto skúšania. Bol som poučený/á o iných možnostiach liečby, o zabezpečení dôvernosti mojich osobných údajov, o mojich právach ako účastníka klinického skúšania, ako aj o možnosti kedykoľvek odstúpiť od klinického skúšania a o spôsobe a následkoch jeho prípadného prerušenia. Bol/a som tiež informovaný/á aj o zdrojoch financovania tohto klinického skúšania a o plánovanom použití jeho výsledkov.
- Všetky moje otázky boli uspokojivo zodpovedané.
- Dobrovoľne súhlasím s účasťou na tomto klinickom skúšaní, dodržiavaním postupov skúšania a poskytnutím informácií, ktoré odo mňa bude požadovať skúšajúci, zdravotné sestry alebo ďalší pracovníci skúšania.
- Rozumiem, že z tohto skúšania môžem kedykoľvek vystúpiť bez uvedenia dôvodu a bez toho, aby to malo vplyv na moju ďalšiu zdravotnú starostlivosť alebo práva.
- Dostal/a som podpísaný a datovaný rovnopis tejto Informácie pre pacienta a informovaného súhlasu, ktorý si ponechávam.
- Súhlasím s realizáciou všetkých výkonov a vyšetrení tak, ako je to podrobne opísané v tejto informácii pre pacienta.
- Týmto udeľujem svoj výslovný súhlas, aby na účely tohto klinického skúšania bola použitá časť vzorky môjho tkaniva odobratého dňa {dátum}, ktorá je uchovávaná poskytovateľom zdravotnej starostlivosti [špecifikácia poskytovateľa zdravotnej starostlivosti], a to spôsobom a na účely klinického skúšania špecifikované v tomto informovanom súhlase
- Dávam povolenie, aby sa v rámci tohto skúšania zbierali a používali moje osobné údaje a boli:
 - označené len mojím číslom pacienta v skúšaní,
 - kontrolované, spracovávané a odovzdávané zadávateľom a jeho poverenými zástupcami,
 - posudzované alebo kontrolované centrálnymi alebo lokálnymi etickými komisiami,
 - publikované a odosielané kontrolným úradom alebo zdravotným poisťovniam v mojej krajine alebo iných krajinách,
 - v prípade potreby prenášané do akejkoľvek krajiny, kde môžu platiť menej prísne právne predpisy na ochranu osobných údajov.Rozumiem, že všetky získané informácie o mojej osobe budú podliehať zákonu o ochrane osobných údajov a zásadám zachovania dôvernosti údajov účastníka klinického skúšania.
- Súhlasím, aby skúšajúci informoval o mojej účasti na skúšaní poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, s ktorými mám uzatvorené zmluvy o poskytovaní zdravotnej

starostlivosti, a mohol ich požiadať o informácie o mojom zdravotnom stave.

- Súhlasím, aby bola o mojej účasti na skúšaní informovaná moja zdravotná poisťovňa, v ktorej mám uzatvorené zdravotné poistenie a v prípade potreby aj ŠÚKL a príslušná Etická komisia.
- Rozumiem, že na vyžiadanie môjho povolenia v súvislosti s týmto skúšaním alebo jeho ľubovoľnou časťou, ma možno kontaktovať aj neskôr v priebehu klinického skúšania.

Meno a priezvisko pacienta (tlačeným písmom)

V prípade potreby – meno a priezvisko zákonného zástupcu pacienta (tlačeným písmom)

Vzťah k pacientovi

Podpis pacienta alebo pacientovho zákonného zástupcu

Dátum podpisu

Ja, dolupodpísaný/á, som tento informovaný súhlas úplne a podrobne vysvetlil/a uvedenému pacientovi alebo jeho zákonnému zástupcovi a potvrdzujem, že som preveril/a právnu spôsobilosť pacienta/ky na podpis tohto informovaného súhlasu tým, že som skontroloval/a jeho/jej občiansky preukaz.

Meno a priezvisko osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu (tlačeným písmom)

Podpis osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu

Dátum podpisu

Meno a priezvisko nestranného svedka^a (tlačeným písmom)

Podpis nestranného svedka^a

Dátum podpisu

^a Ak zodpovedný skúšajúci alebo etická komisia považujú podpis svedka za potrebný (podľa smernice ICH pre správnu klinickú prax [E6], 4.8.9).

SÚHLAS S DOBROVOLNÝM UCHOVÁVANÍM VZORIEK VO VÝSKUMNOM ARCHÍVE BIOLOGICKÝCH VZORIEK

Úvod

Spoločnosť Roche by chcela lepšie pochopiť, prečo je u niektorých pacientov vyššia pravdepodobnosť odpovede na liečbu, než u iných a podporiť tak vývoj personalizovaných liekov (získať správny liek pre správneho pacienta). Spoločnosť Roche by tiež chcela použiť zvyšné (nepoužitú) vzorky krvi (okrem tých, ktoré sa odobrali na vyšetrenia, ktorými sa zisťuje, ako sa atezolizumab alebo obinutuzumab v tele spracovávajú a či si vaše telo vytvára protilátky proti atezolizumabu alebo obinutuzumabu) a vzorky nádorového tkaniva, ktoré vám odobrali počas skúšania, spolu so všetkými ďalšími vzorkami, ktoré sa lekár rozhodol odobrať počas skúšania.

Ak budete súhlasiť s poskytnutím zvyšných vzoriek na výskum, budú sa uchovávať vo výskumnom archíve biologických vzoriek (Research Biosample Repository, RBR), čo je miesto, kde sa zabezpečeným spôsobom uchovávajú ľudské vzorky. Vaše vzorky sa budú v archíve RBR uchovávať najviac 15 rokov od zverejnenia záverečnej správy z výsledkov skúšania.

Darovanie vzoriek do archívu RBR je úplne dobrovoľné. Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, nebude to mať vplyv na vašu účasť na hlavnom skúšaní ani na vašu zdravotnú starostlivosť.

Prečo sa tieto vzorky zbierajú a uchovávajú?

Vzorky z archívu RBR sa môžu použiť na to, aby výskumným pracovníkom pomohli:

- Lepšie pochopiť, prečo je u niektorých ľudí vyššia pravdepodobnosť odpovede na lieky, než u iných.
- Lepšie pochopiť, ako a prečo sa ochorenia správajú u rôznych ľudí rôzne.
- Vyvinúť nové spôsoby liečby ochorení alebo zdravotných problémov.
- Zistiť, prečo je u niektorých ľudí vyššia pravdepodobnosť vedľajších účinkov liekov, než u iných.
- Zistiť, ako sa lieky spracovávajú v tele a aký vplyv má takáto liečba na ľudské telo.
- Vyvinúť lepšie metódy prevencie chorôb alebo ich skoršej liečby.
- Vyvinúť alebo zlepšiť vyšetrenia, ktoré pomáhajú odhaliť a pochopiť ochorenia, aby bolo možné nájsť ten správny liek pre správneho pacienta.
- Analyzovať genómový materiál, aby sa mohol skúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia

Genómový materiál (DNA a RNA) slúži ako návod pre bunky, ktoré tvoria naše telo. Vaše vzorky sa môžu použiť na analýzu celého genómu (všetkej DNA)

pomocou sekvenovania celého genómu (WGS), analýzu všetkej DNA, ktorá kóduje proteíny pomocou sekvenovania celého exómu (WES), analýzu častí DNA ktoré kódujú určité proteíny, alebo na výskum génových interakcií, aby sa zistili zdedené aj nezdedené mutácie v tele a mohol sa tak preskúmať široký rozsah otázok klinického výskumu naprieč oblasťami zameranými na rôzne ochorenia.

Analýzy vzoriek odobratých od veľkého počtu pacientov a zdravých dobrovoľníkov môžu výskumným pracovníkom pomôcť získať viac vedomostí o atezolizumabe, obinutuzumabe, rituximabe a podobných liekoch, MCL, MZL, WM a ďalších ochoreniach, odhaliť možné súvislosti medzi ochoreniami, zistiť, ako môžu zmeny v poradí (sekvencii) génov ovplyvniť určité ochorenie alebo odpoveď určitého človeka na liečbu a objaviť nové cesty vývoja liekov a personalizovaných terapií.

Čo sa stane, keď budem súhlasiť s účasťou?

Ak budete súhlasiť s účasťou na RBR, nebudú sa odoberať žiadne nové vzorky. Vzorky určené na skladovanie v RBR budú zvyšné alebo nespotrebované časti vzoriek, ktoré sa už odobrali v rámci skúšania, ako sa uvádza nižšie:

- Lekára alebo nemocnicu požiadame, aby spoločnosti Roche zaslali archivovanú vzorku nádorového tkaniva, aby sa z nej mohla odobrať malá časť a odoslať do RBR. Spoločnosť Roche vráti všetko zvyšné tkanivo vášmu lekárovi alebo nemocnici.
- Lekára alebo nemocnicu požiadame, aby spoločnosti Roche zaslali novo odobratú vzorku nádorového tkaniva. Všetok zvyšný alebo nepoužitý nádorový materiál sa bude uchovávať v RBR.
- Zvyšné alebo nepoužité vzorky krvi a nádorového tkaniva sa odošlú do RBR a nebudete musieť podstupovať žiadne ďalšie odbery ani zákroky.

Aké sú možné vedľajšie účinky alebo riziká?

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ S ODBEROM VZORIEK

Riziká spojené s účasťou na RBR sú uvedené nižšie:

- S darovaním zvyšných vzoriek krvi a nádorového tkaniva do RBR nie sú spojené žiadne ďalšie riziká.

MOŽNÉ RIZIKÁ SPOJENÉ SO STRATOU SÚKROMIA

Hoci vaše genetické informácie (napr. informácie o zdedených mutáciách) nebudú obsahovať žiadne osobné identifikačné údaje, hrozí veľmi malé riziko, že by sa mohli spojiť s nejakou externou verejnou databázou a použiť na zistenie vašej totožnosti a totožnosti vašich pokrvných príbuzných. Keďže niektoré genetické rozdiely môžu pomôcť predvídať budúce zdravotné problémy, ktoré sa môžu vyskytnúť u vás alebo u vašich pokrvných príbuzných, môžu byť tieto informácie zaujímavé pre poskytovateľov

zdravotnej starostlivosti, zdravotné a životné poisťovne a ďalšie skupiny osôb. Vaše genetické informácie sa teoreticky môžu použiť spôsobmi, ktoré by vám alebo vašej rodine mohli spôsobiť ťažkosti, napríklad ak odhalia, že vy alebo niektorý váš pokrvný príbuzný ste nositeľmi nejakého dedičného ochorenia. Vaše súkromie je veľmi dôležité a spoločnosť Roche používa mnohé bezpečnostné opatrenia na ochranu vášho súkromia. Nie je však možné zaručiť, že vaša totožnosť zostane navždy utajená.

Má darovanie vzoriek nejaké výhody?

Z darovania vzoriek nezískate žiadny priamy prospech. Z výskumu vykonaného na týchto vzorkách však môžu mať v budúcnosti prospech ďalší pacienti s MZL, MCL, WM alebo podobným ochorením.

Dostanem za darovanie vzoriek zaplatené?

Za darovanie vzoriek do archívu RBR nedostanete zaplatené.

Informácie z tohto výskumu môžu viesť k objavom a vynálezom alebo vývoju komerčných produktov. Práva na ne budú patriť spoločnosti Roche. Ani vy ani nikto z vašej rodiny nezíska žiadny finančný prospech ani vyrovnanie za akýkoľvek vývoj, vynálezy alebo iné objavy, ktoré môžu vzniknúť z týchto informácií a nebudete mať na ne žiadne práva.

Ako sa bude chrániť moje súkromie?

Aby sa zabezpečilo, že vaše zdravotné údaje zostanú dôverné, budú tlačivé, záznamy a vzorky uchovávané spoločnosťou Roche pre archív RBR označené vašim identifikačným číslom pacienta. Nebudú označené vašim menom, fotografiou ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi. Pre vzorky a zdravotné údaje sa bude zachovávať rovnaká úroveň ochrany osobných údajov, ako je opísaná vyššie pre hlavné skúšanie.

Vzorky pre archív RBR a s nimi spojené výskumné údaje môže v rôznych krajinách celého sveta skúmať spoločnosť Roche, osoby a spoločnosti, ktoré s ňou spolupracujú, a ďalšie osoby, ktoré konajú v mene spoločnosti Roche. Spoločnosť Roche potom môže výsledky tohto výskumu podávať na zdravotníckej úrade na celom svete. Informácie z tohto výskumu sa môžu publikovať v lekárskom časopise alebo prezentovať na vedeckých konferenciách, aby sa o výsledkoch dozvedeli aj ďalší lekári. Vaša totožnosť nebude odhalená.

Informácie z analýz týchto vzoriek nesprístupníme ani vám, ani vášmu lekárovi, pokiaľ to nepožadujú právne predpisy. Informácie z tejto analýzy nebudú súčasťou vašich zdravotných záznamov a nebudú sa odovzdávať vašej poisťovni ani zamestnávateľovi.

Vaše údaje z genetického výskumu sa môžu odovzdávať výskumným pracovníkom, ktorí sa nezúčastňujú na tomto skúšaní a zasielať do štátnych alebo iných databáz

zdravotníckeho výskumu, aby k nim mal prístup široký okruh ďalších výskumných pracovníkov. Nebudú označené vaším menom ani žiadnymi inými osobnými identifikačnými údajmi.

Môžem zmeniť názor na uchovávanie mojich vzoriek v RBR?

Áno, svoj názor môžete kedykoľvek zmeniť. Ak si budete želať odvolať súhlas s použitím vašich vzoriek počas skúšania, povedzte skúšajúcemu, že si už nepravate, aby sa vaše vzorky uchovávali alebo používali na výskum. Ak si budete želať odvolať súhlas po ukončení skúšania, postupujte podľa pokynov, ktoré vám dá skúšajúci. Po odvolaní vášho súhlasu sa všetky zvyšné vzorky zlikvidujú, alebo ak to nebude technicky možné (napr. po odbere vzoriek tkaniva na analýzu metódou mikropolí alebo mikročipov), nebudú sa už dať spojiť s vašou totožnosťou. Ak zmeníte názor, keď sa vaše vzorky už analyzovali, zostanú tieto výsledky súčasťou celkových údajov skúšania. V prípade vašej smrti alebo straty spôsobilosti sa vaše vzorky a údaje budú v rámci RBR ďalej používať. Ak odvoláte súhlas pre hlavné skúšanie alebo z neho vystúpite, vaše vzorky pre RBR sa budú ďalej uchovávať a používať na výskum, pokiaľ výslovne nepožiadate o ich zlikvidovanie.

Podpis

Dobrovoľne súhlasím a povoľujem, aby sa moje zvyšné vzorky uchovávali v RBR a použili na vyššie opísané druhy výskumu.

Meno a priezvisko pacienta (tlačeným písmom)

V prípade potreby – meno a priezvisko zákonného zástupcu pacienta (tlačeným písmom)

Vzťah k pacientovi

Podpis pacienta alebo pacientovho zákonného zástupcu

Dátum podpisu

Ja, dolupodpísaný/á, som tento informovaný súhlas úplne a podrobne vysvetlil/a uvedenému pacientovi alebo jeho zákonnému zástupcovi.

Meno a priezvisko osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu (tlačeným písmom)

Podpis osoby, ktorá viedla pohovor informovaného súhlasu

Dátum podpisu

Meno a priezvisko nestranného svedka^a (tlačeným písmom)

Podpis nestranného svedka^a

Dátum podpisu

^a Ak zodpovedný skúšajúci alebo etická komisia považujú podpis svedka za potrebný (podľa smernice ICH pre správnu klinickú prax [E6], 4.8.9).