

FORMULÁŘ INFORMOVANÉHO SOUHLASU PRO DOSPĚLÉ ÚČASTNÍKY

Název klinického hodnocení:	Otevřené jednoramenné klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost, bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a imunogenicitu nitrožilně podávaného vedolizumabu při léčbě pediatrických pacientů s aktivní chronickou pouchitidou
Číslo protokolu:	Vedolizumab-3041
Číslo registru klinických hodnocení EU:	2023-504773-20
Zadavatel:	Takeda Development Center Americas, Inc. 95 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421 USA
Zkoušející lékař:	[Vložte jméno příslušného zkoušejícího lékaře a adresu a telefonní číslo zdravotnického zařízení]
Etická komise:	[Vložte název a adresu EK] [Vložte telefonní číslo v pracovní době]

Vážená paní / vážený pane,

Žádáme Vás o přečtení a podepsání tohoto formuláře k udělení souhlasu s další účastí v tomto klinickém hodnocení nitrožilně užívaného vedolizumabu („hodnocený přípravek společnosti Takeda“), protože jste dosáhl/a věku 18 let a jste nyní dospělý/dospělá. Dobrovolné pokračování v účasti v tomto klinickém hodnocení Vám nabízíme, protože máte aktivní chronickou pouchitidu. Abyste mohl/a lépe učinit informované rozhodnutí, zda budete pokračovat v účasti nebo ne, musíte porozumět důvodům, proč se výzkum provádí, možným rizikům a výhodám a tomu, co bude od Vás vyžadováno. Tento proces se nazývá „informovaný souhlas“. Udělte si prosím čas na to, abyste si tento formulář pečlivě přečetl/a a promluvil/a si o něm s někým dalším. Pokud něčemu nebudete rozumět nebo budete potřebovat další informace, zeptejte se svého zkoušejícího lékaře nebo člena týmu klinického hodnocení.

Když se rozhodnete, že se klinického hodnocení i nadále budete účastnit, budete požádán/a, abyste podepsal/a tento formulář souhlasu. Nemůžete se klinického hodnocení nadále účastnit bez podpisu tohoto formuláře informovaného souhlasu. Dostanete stejnopis podepsaného formuláře.

Zadavatel platí zdravotnickému zařízení, v němž je klinické hodnocení prováděno, a zkoušejícímu lékaři za provádění tohoto výzkumného klinického hodnocení.

Účel klinického hodnocení

Nabízíme Vám účast v klinickém hodnocení zkoumající léčbu aktivní chronické pouchitidy u dětí a dospívajících. Pouchitida je zánět sliznice pouche (vaku) ve střevech tvaru písmene J, který byl vytvořen během operace. Aktivní chronická pouchitida znamená, že máte opakované epizody pouchitidy. Vedolizumab je již schválen pro uvedení na trh ve Spojených státech a v Evropské unii pro léčbu středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy (UC) a Crohnovy choroby (CD) u dospělých. Vedolizumab je schválen v mnoha zemích pro léčbu středně závažné až závažné aktivní chronické pouchitidy u dospělých. V tomto klinickém hodnocení se bude testovat vedolizumab u dětí a dospívajících s aktivní chronickou pouchitidou. Slovo „hodnocený“ znamená, že se vedolizumab bude testovat u dětí a dospívajících s aktivní chronickou pouchitidou v různých dávkách, abychom zjistili, jak na ně bude účinkovat.

Toto klinické hodnocení se provádí, abychom pomohli odpovědět na následující otázky:

Jak u Vás aktivní chronická pouchitida reaguje na vedolizumab? Jak Vaše tělo zpracovává vedolizumab a jak na vedolizumab reaguje Váš imunitní systém? Jak bezpečný je vedolizumab a jaké vedlejší účinky se s ním mohou pojít? Jak u Vás léčba vedolizumabem ovlivňuje aktivní chronickou pouchitidu a Váš každodenní život?

Do klinického hodnocení bude zařazeno přibližně 30 dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let na přibližně 20 výzkumných pracovištích po celém světě. Do klinického hodnocení budou zařazeni přibližně 2 pacienti z České republiky.

Hodnocený přípravek společnosti Takeda

Hodnocený přípravek společnosti Takeda v tomto klinickém hodnocení je vedolizumab. Byl vyvinut pro léčbu různých onemocnění střev, jako je UC, CD a pouchitida za účelem zmírnění zánětu střev. Účinná

látka vedolizumabu se zaměřuje na bílé krvinky, které způsobují zánět, a zmírňuje tak záněty ve střevech, proto se zkoušející lékař domnívá, že by se mohlo jednat o účinnou léčbu aktivní chronické pouchitidy, která by zmírnila zánět ve sliznici pouče. Toto klinické hodnocení pomůže zjistit, jestli by mohlo jít o účinnou léčbu tohoto onemocnění.

Vedolizumab budete dostávat ve formě intravenózní (i.v.) infuze (pomalé injekce do žíly). Budete dostávat i.v. infuze vedolizumabu v různých intervalech a v různých dávkách na základě Vaší váhy od 1. dne do 30. týdne.

Od 1. dne do 2. týdne budete také dostávat antibiotickou léčbu. Antibiotika nemusíte užívat, pokud trpíte nesnášenlivostí nebo pokud máte kontraindikace užívání antibiotik používaných v tomto klinickém hodnocení. Pokud se Váš stav během 14. až 30. týdne zhorší, můžete dostávat antibiotika jako léčbu na základě rozhodnutí zkoušejícího lékaře.

Pokud vyšetření provedené zkoušejícím lékařem ve 34. týdnu ukáže, že je Váš stav dobrý, můžete být požádán/a, abyste se zapojil/a do otevřeného prodlouženého klinického hodnocení (OLE). Pokud klinické hodnocení opustíte před 30. týdnem nebo se prodlouženého klinického hodnocení nechcete účastnit, musíte se dostavit do centra klinického hodnocení na bezpečnostní zdravotní prohlídku, a to 18 týdnů po poslední dávce vedolizumabu.

Vy i zkoušející lékař budete vědět, kterou léčbu dostáváte.

Postupy v klinickém hodnocení a Vaše povinnosti

Pokud budete souhlasit s pokračováním účasti v tomto klinickém hodnocení, zkoušející lékař a tým klinického hodnocení bude shromažďovat určité osobní údaje a budete požádán/a, abyste podstoupil/a vyšetření a postupy. Rozvrh všech vyšetření a postupů provedených během klinického hodnocení najdete v **tabulce 1** na konci tohoto dokumentu. Podrobnosti o každém vyšetření jsou uvedeny pod tabulkou níže. Zkoušející lékař Vám může o těchto postupech v klinickém hodnocení dát podrobnější informace.

Abyste se mohl/a zúčastnit tohoto klinického hodnocení, můžete být požádán/a, abyste přestal/a užívat určité léky, které v současné době užíváte. Zkoušející lékař s Vámi probere léky, které užíváte, před začátkem Vaší účasti v klinickém hodnocení, a řekne Vám, jestli je třeba ukončit užívání některého z nich.

V tomto klinickém hodnocení Vám budeme odebírat biologické vzorky. Biologické vzorky zahrnují krev, tkáň a/nebo další tělesné vzorky odebírané v rámci klinického hodnocení. Tyto biologické vzorky budou využity v tomto výzkumném klinickém hodnocení a mohou zahrnovat hodnocení biomarkerů. Biomarkery jsou biologické nebo chemické „ukazatele“, které lze nalézt v krvi a tkáni a které mohou umožnit lékařům určit pacienty, kteří budou s větší pravděpodobností reagovat na hodnocený přípravek, nebo se u nich mohou rozvinout nežádoucí účinky na tento hodnocený přípravek.

Klinického hodnocení se můžete účastnit maximálně 57 týdnů. Klinické hodnocení se skládá ze 4 částí:

- **Vstupní vyhledávací období** – Během tohoto období trvajících až 35 dnů zkoušející lékař ověří, zda se klinického hodnocení můžete zúčastnit. Dostanete formulář pro udělení souhlasu s účastí v klinickém hodnocení.
- **Léčebné období** – Během tohoto období budete dostávat hodnocený přípravek. Toto období se skládá ze dvou částí: *Indukční období*: trvá od 1. dne do 14. týdne, kdy začnete dostávat infuze hodnoceného přípravku. *Udržovací období*: trvá od 14. týdne do 34. týdne, kdy budete nadále dostávat infuze hodnoceného přípravku, abychom zjistili, jestli hodnocený přípravek pomáhá proti Vašemu onemocnění.
- **Konec léčby (EOT)/ Předčasné ukončení (ET)**: Návštěva na konci léčby proběhne ve 34. týdnu po dokončení léčebného období. Pokud však účast v klinickém hodnocení z jakéhokoli důvodu ukončíte předčasně, proběhne návštěva při předčasném ukončení účasti.
- **Bezpečnostní sledování/ Konec klinického hodnocení**: Tato návštěva proběhne v 48. týdnu nebo 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku, podle toho, co nastane dříve.

Návštěvy při zhoršení onemocnění: Pokud se kdykoli v průběhu klinického hodnocení Vaše příznaky zhorší, musíte se dostavit do centra klinického hodnocení na návštěvu při zhoršení onemocnění, abychom Váš zdravotní stav posoudili podle vyšetření zmíněných v tabulce 1.

Elektronický deník pacienta (e-deník)

Na začátku klinického hodnocení dostanete zařízení (tablet), které si můžete vzít domů, nebo Vám bude do Vašeho zařízení (chytrého telefonu) stažena aplikace (elektronický deník), abyste měl/a přístup k elektronickému deníku, do něhož si budete zaznamenávat příznaky pouchitidy ve stanovených časech během klinického hodnocení. Tým klinického hodnocení Vám vysvětlí, jak elektronický deník používat. Budete požádán/a o zaznamenání informací o příznacích, jako je frekvence stolice, křeče v břiše, nutkání na stolicí, krvácení při stolici a horečka. Záznamy v elektronickém deníku pomohou zkoušejícímu lékaři zjistit, jestli a jak se Vaše onemocnění v průběhu času mění. Tým klinického hodnocení bude elektronický deník kontrolovat během určitých návštěv zmíněných v tabulce 1.

Pokud nemáte vlastní zařízení nebo ho nechcete používat, bude Vám zařízení zdarma poskytnuto. V případě technických problémů se Vám dostane podpory. Společností poskytující toto elektronické zařízení a s ním spojené technologie bude společnost Signant Health.

Pokud budete mít nějaké dotazy ohledně používání elektronických zařízení a/nebo souvisejících technologií, obraťte se na zkoušejícího lékaře; dostanete doplňující informace.

Odběr vzorků krve, stolice a moči

Během klinického hodnocení Vám budeme nadále odebírat vzorky krve a stolice. Celkový objem krve odebrané během jedné návštěvy bude maximálně přibližně 20 ml a za celou dobu klinického hodnocení Vám bude celkem odebráno přibližně 106,5 ml krve. Zkoušející lékař může rozhodnout o dalších odběrech krve během neplánovaných návštěv. Tyto informace může zadavatel klinického hodnocení, jeho zástupci a dceřiné společnosti použít pro výzkum související se zkoumáním a vývojem vedolizumabu a souvisejících onemocnění. Vzorky krve, stolice a moči, které Vám budou odebrány, budou odeslány do laboratoře určené zadavatelem. Tato laboratoř bude vzorky dočasně uchovávat a provádět testy související s tímto klinickým hodnocením. Vzorky budou označeny kódem, nikoliv Vaším jménem. Toto propojení znamená, že Vaše totožnost může být zjištěna, ale pouze nepřímo. Číselné kódy budou bezpečně uchovávány v centru klinického hodnocení. Vzorky krve odebrané na běžná klinická vyšetření budou na konci klinického hodnocení nebo před jeho koncem zničeny, poté, co bude proveden rozbor všech údajů z vyšetření.

Vzorky krve na běžná klinická vyšetření budou odeslány do: centrální laboratoře PPD (EU), Belgie a do centrální laboratoře PPD (USA) Vzorky krve na imunogenicitu a vzorky na FK budou odeslány do: QPS LLC, specializovaná laboratoř, USA.

Vzorky Vaší krve odebrané na FK (farmakokinetiku, která měří množství vedolizumabu ve Vašem těle a zjišťuje, jak tělo vedolizumab zpracovává), imunogenicitu a bioptické vzorky však budou uchovávány po dobu až 15 let od ukončení klinického hodnocení, pokud místní zákony nebudou vyžadovat kratší dobu nebo pokud neodvoláte souhlas. Po této době budou vzorky zničeny. Zkoušející lékař bude uchovávat záznamy propojující Vaši totožnost s Vašimi vzorky, jak to vyžadují platné zákony. Podpisem tohoto formuláře souhlasu souhlasíte, že můžeme odebírat Vaše krevní vzorky a můžeme je používat pro výzkum popsany v tomto formuláři informovaného souhlasu.

Výsledky testů FK a imunogenicity provedených pomocí těchto vzorků mohou být použity jednotlivě, nebo sloučeny s dalšími údaji. Záměrem testů prováděných z těchto vzorků není stanovovat rozhodnutí týkající se Vašeho zdravotního stavu nebo pravděpodobnosti, že se u Vás rozvine nějaké onemocnění, takže žádné výsledky testů nebudou poskytnuty Vašemu lékaři ani vloženy do Vašich zdravotních záznamů.

Kontaktováním zkoušejícího lékaře můžete také kdykoli požádat, aby byly Vaše vzorky zničeny. Vaše vzorky bude možné zničit tak dlouho, dokud budou existovat záznamy spojující Vaši totožnost s Vašimi vzorky. Zadavatel však bude mít nárok na uchovávání a používání všech výsledků nebo informací z klinického hodnocení, které získal z Vašich vzorků před Vaší žádostí. Vlastníkem Vašich vzorků bude zadavatel. Zadavatel bude provádět rozbor informací získaných ze vzorků, které Vám v tomto klinickém hodnocení odebereme, bude je posuzovat, hodnotit a/nebo upravovat, což může to vést k novým objevům, patentům nebo přípravkům zadavatele. Nebudete mít žádná práva na žádný druh takovýchto objevů, patentů nebo přípravků a nedostanete za ně zapláceno. Souhlasem s účastí v tomto klinickém hodnocení se vzdáváte všech vlastnických práv, která případně máte na vzorky odebrané v průběhu klinického hodnocení, ve prospěch zadavatele. V případě, že zadavatel prodá vedolizumab jiné společnosti provádějící výzkumná klinická hodnocení, Vaše vzorky odebrané v rámci tohoto klinického hodnocení mohou být s touto společností v rámci dané transakce sdíleny.

Možná rizika a nežádoucí účinky

U všech léčivých přípravků existuje možnost komplikací nebo nežádoucích vedlejších účinků, které nejsou v současnosti známy a mohly by se případně vyskytnout.

Potenciální rizika při užívání vedolizumabu

V dosud provedených klinických hodnoceních a při podávání po schválení byl vedolizumab u dospělých dobře snášen a byl účinný. Mezi nejčastější vedlejší účinky z kontrolovaných klinických hodnocení, hlášené u 10 - 20 % pacientů, patří: zhoršení CD u pacientů s CD, zhoršení UC u pacientů s UC, běžné nachlazení, bolest hlavy, bolest kloubů.

U více než 20 % pacientů, kteří dostali alespoň 1 dávku vedolizumabu, nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.

Mezi další vedlejší účinky, hlášené u 2 - 9 % pacientů, patří:	
<ul style="list-style-type: none">• nevolnost• horečka• bolest břicha• infekce horních cest dýchacích• únava• zvracení• nízký počet červených krvinek (anémie)• kašel• bolest zad• bronchitida• chřipka• infekce močového ústrojí• závratě• průjem	<ul style="list-style-type: none">• zánět dutin• onemocnění podobné chřipce• vyrážka• bolest v krku• svědění• otok kotníků• bolest horních nebo dolních končetin• střevní chřipka• zanícená dutina vyplněná hnisem v blízkosti řitního otvoru nebo konečníku (anální absces)• malý tunel, který spojuje zanícenou žlázu uvnitř konečníku s otvorem na kůži v okolí konečníku (anální píštěl)

Kromě výše uvedených rizik může vedolizumab a vyšetření v klinickém hodnocení představovat neznámá rizika. Je důležité, abyste zkoušejícímu lékaři/týmu klinického hodnocení nahlásil/a všechny příznaky/zdravotní potíže, ať už si budete myslet, že souvisejí s hodnoceným přípravkem či nikoliv. Budete sledován/a, zda se u Vás neobjevují vedlejší účinky, a zkoušející lékař může rozhodnout, že byste z důvodů Vaší bezpečnosti měl/a být vyřazen/a z klinického hodnocení.

Stejně jako u všech léků může dojít k alergickým reakcím. Pokud byste měl/a velmi závažnou alergickou reakci, mohlo by to způsobit smrt. Mezi některé příznaky alergické reakce patří:

- vyrážka (zarudnutí nebo puchýře na pokožce)
- otok v okolí úst, krku nebo očí
- potíže s dýcháním
- rychlý pulz
- sípání při dýchání
- pocení
- náhlé snížení krevního tlaku

Měl/a byste zkoušejícímu lékaři/týmu klinického hodnocení okamžitě oznámit, pokud se u Vás v průběhu klinického hodnocení objeví tyto nebo jakékoli jiné vedlejší účinky.

Existuje možnost vyšší pravděpodobnosti vzniku infekce, horšího vypořádání se s infekcí nebo nového vzplanutí staré infekce. Vyskytly se závažné infekce. Budeme Vás sledovat, zda nedochází k infekci, a budeme Vás podle potřeby léčit. Pokud jste měl/a nedávno infekci nebo příznaky infekce, měl/a byste to říct zkoušejícímu lékaři.

Je možné, že by léčba vedolizumabem mohla způsobit vzplanutí staré infekce, jako je například tuberkulóza (TBC). Musíte oznámit zkoušejícímu lékaři, pokud jste někdy prodělal/a tuberkulózu nebo na ni byl/a léčen/a. Pacienti se zánětlivým onemocněním střev mají vyšší riziko zhoubných nádorů tlustého střeva, a některé léky, které jsou v současnosti používány na léčbu CD a UC, mohou zvyšovat riziko určitých nádorových onemocnění. U pacientů, kteří se účastnili klinických hodnocení s vedolizumabem, došlo k úmrtím. Podrobnosti těchto případů zkoumala nezávislá komise pro sledování bezpečnosti (DSMB), která sledovala bezpečnost těchto klinických hodnocení s pacienty. Tato komise nedoporučila žádné změny v

monitorování klinických hodnocení.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je závažná a někdy smrtelná infekce mozku. V současnosti není dostatek informací, abychom věděli, zda bude vedolizumab zvyšovat riziko PML, a riziko PML nelze vyloučit. V průběhu tohoto klinického hodnocení budete sledován/a, abychom zjistili, jestli nemáte nějaké příznaky PML. O příznacích PML budete informován/a. Budete-li mít kterýkoli z těchto příznaků, musíte to okamžitě nahlásit zkoušejícímu lékaři. Zkoušející lékař bude připraven Vás vyšetřit a poslat ke specialistovi na další vyšetření, pokud budou potřeba. Specialista Vás může poslat na zobrazení mozku nazývané MR a může provést lumbální punkci.

Potenciální rizika antibiotické léčby pouchitidy

Po chirurgickém odstranění tlustého střeva může krátkodobá nebo dlouhodobá léčba antibiotiky, jako je metronidazol nebo ciprofloxacín, vyvolat některé nežádoucí účinky, mezi něž patří: stolice uvízlá uvnitř pouche (fekální stáza), infekce *C difficile*, bakteriální přerůstání, nerovnováha normálních zdravých střevních mikrobů (dysbióza).

Rizika postupů v klinickém hodnocení

- Rizika související s reakcemi v místě podání infuze (nitrožilní podání): Reakce v místě podání infuze je lokální reakcí, která se může objevit podél žíly nebo v okolí místa vpichu injekce přípravku. Příznaky spojené s reakcí v místě infuze mohou zahrnovat zarudnutí, citlivost, teplo, svědění nebo nepříjemné pocity. Další riziko by mohlo nastat následkem unikání léčivého přípravku z krevní cévy, kam byla podána infuze, což může způsobit bolest, vznik puchýřů a těžké poškození kůže.
- Rizika spojená s endoskopií: Silné nebo neustávající krvácení po biopsii nebo odstranění polypu (malého výrůstku); Bolest, křeče nebo nadmutí břicha; Zánět sliznice dutiny břišní (peritonitida); Perforace (otvor) ve střevní stěně. V případě perforace může být nutná operace.; Nevolnost, zvracení, nadýmání nebo nepříjemné pocity (podráždění konečníku) způsobené přípravkem na čištění střev (léky používané k čištění střev).
- Rizika spojená s celkovou anestézií během endoskopie: Nevolnost a zvracení; Zmatení při opětovném nabytí vědomí (pooperační delirium); Zimnice a třesavka (hypotermie); Vedlejší účinky jako ospalost (malátnost) způsobená sedativy nebo léky proti bolesti
- Rizika spojená s biopsií: Při pouchoskopickém vyšetření lékař prohlédne sliznici pouche a odebere z ní vzorky tkáně zvané biopsie pro další výzkum. Každá biopsie je velká asi jako špička tužky a bude odebrána během pouchoskopie. Po biopsii (pokud bude odebrána) může dojít k vytrvalému krvácení. Výsledky biopsie mohou odhalit abnormalitu nebo dokonce nádorové onemocnění pouche, o kterém jste nevěděli/a. Mezi další méně častá rizika patří diagnostická chyba nebo přehlédnutí, popřípadě natržení (perforace) stěny pouche, které může vyžadovat operaci.

Pokud se u Vás během tohoto klinického hodnocení vyskytnou jakékoli vedlejší účinky (nebo jiné zdravotní problémy), okamžitě to oznamte zkoušejícímu lékaři.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Vzhledem k neznámým rizikům a možnému poškození nenarozeného dítěte/ kojence byste během účasti v tomto klinickém hodnocení neměli/a otěhotnět, kojít dítě nebo se stát otcem dítěte, a to od podpisu formuláře souhlasu, po celou dobu klinického hodnocení a 18 týdnů po podání poslední dávky i.v. vedolizumabu.

Mužští účastníci: Není známo, zda hodnocený přípravek prostřednictvím tělesných tekutin ovlivní sperma nebo dítě v děloze; proto je podmínkou účasti v tomto klinickém hodnocení Váš souhlas, že v průběhu své účasti v klinickém hodnocení a po dobu 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku nezpłodíte dítě ani nebudete darovat sperma. Pokud nejste po sterilizaci a máte sexuální styk s partnerkou, která je těhotná nebo by mohla otěhotnět, budete muset být ochoten používat přijatelné metody vysoce účinné ochrany proti početí, jak jsou uvedeny níže. V případě, že by Vaše partnerka v průběhu tohoto období otěhotněla, budete to muset okamžitě oznámit zkoušejícímu lékaři/týmu klinického hodnocení. Je žádoucí, aby byla Vaše partnerka i Vaše dítě po dobu těhotenství a po dobu 1 roku po narození pod lékařským dohledem. Vaše partnerka může být pozvána, aby poskytla souhlas se získáváním informací o ní a o dítěti.

Ženské účastnice: Nevíme, zda vedolizumab ovlivní mateřské mléko nebo nenarozené dítě. Pokud kojíte, jste těhotná nebo plánujete darovat vajíčka, nebudete se moci tohoto klinického hodnocení účastnit. Budete

muset souhlasit, že od podpisu formuláře souhlasu, po celou dobu své účasti v klinickém hodnocení a po dobu 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku neotěhotníte, nebudete kojit dítě ani nebudete darovat vajíčka. Pokud máte sexuální styk s partnerem, který nebyl sterilizován, budete muset používat přijatelné, vysoce účinné metody ochrany proti početí, jak jsou uvedeny níže. Pokud byste v průběhu klinického hodnocení otěhotněla, budete to muset okamžitě oznámit zkoušejícímu lékaři/ týmu klinického hodnocení. Pokud nemůžete otěhotnět, tj. byla jste chirurgicky sterilizována (proberte to prosím se svým zkoušejícím lékařem), nebudou se Vás v průběhu Vaší účasti v klinickém hodnocení týkat žádné požadavky na ochranu proti početí ani těhotenské testy.

Přijatelné vysoce účinné metody antikoncepce pro muže a ženy:

- Nehormonální metody (nitroděložní tělísko (IUD); Oboustranný uzávěr vejcovodů (podvaz vejcovodů); Partner po chirurgickém přerušení chámovodů (vasektomii); Skutečná sexuální abstinence (žádný sex), definovaná jako žádný heterosexuální styk (sex mezi mužem a ženou) během hodnocené léčby, od doby 1 měsíce před první dávkou do 18 týdnů po poslední dávce hodnoceného přípravku, pouze pokud je to v souladu s Vaším preferovaným a obvyklým životním stylem
- Hormonální metody (*Kombinovaná hormonální antikoncepce s estrogenem a progestagenem* (typ antikoncepční pilulky) spojená s inhibicí ovulace, zahájená nejméně 90 dní před první dávkou hodnoceného přípravku, spolu s bariérovou metodou, jako je mužský/ženský kondom nebo pesar: Ústy užívaná pilulka, vaginální kroužek, náplast; *Hormonální antikoncepce jen s progestagenem* (typ antikoncepční pilulky) spojená s inhibicí ovulace, zahájená nejméně 90 dní před první dávkou hodnoceného přípravku, spolu s bariérovou metodou, jako je mužský/ženský kondom nebo diafragma: (Užívaná ústy, hormonální injekce, implantát)

Je možné, že dostanete nebo dostáváte další léky, při jejichž užívání byste se měla zeptat zkoušejícího lékaře, jestli nejsou potřeba doplňkové metody ochrany proti početí.

Abyste mohla být zařazena do klinického hodnocení, budete muset mít při vstupním vyšetření negativní těhotenský test (z krve). Těhotenský test z moči bude zopakován těsně před podáním hodnoceného přípravku a poté bude prováděn pravidelně v průběhu klinického hodnocení. Pokud kdykoli test ukáže, že byste mohla být těhotná, budete vyřazena z klinického hodnocení a bude ukončeno podávání hodnoceného přípravku. V případě těhotenství budete po dobu těhotenství a až po dobu 1 roku po porodu sledována a dítě by mělo být pod lékařským dohledem až po dobu 1 roku od narození.

V průběhu těhotenství a až do porodu a po dobu až jednoho (1) roku po porodu budou požadovány výsledky z kontrolních prohlídek, bude-li to potřeba. Je možné, že budou požadovány i výsledky z kontrolní návštěvy po porodu dítěte. Zkoušející lékař bude hlásit těhotenství a jeho výsledek zadavateli.

Možné přínosy

Účast v klinickém hodnocení pro Vás může a nemusí být přínosná. V průběhu účasti v klinickém hodnocení se Vaše onemocnění nemusí zlepšit nebo se může dokonce zhoršit. Toto klinické hodnocení bude součástí snahy získat více informací o léčbě, která může být v budoucnu prospěšná pro ostatní.

Jiné možnosti léčby

Nemusíte se účastnit tohoto klinického hodnocení, abyste dostal/a léčbu na aktivní chronickou pouchitidu. Jiné možnosti léčby s Vámi probere zkoušející lékař.

Jaké jsou Vaše povinnosti během účasti v klinickém hodnocení?

Informovat zkoušejícího lékaře nebo tým klinického hodnocení, pokud změníte názor ohledně účasti v hodnocení.

Uvést správné informace o své anamnéze a aktuálním zdravotním stavu.

Informovat zkoušejícího lékaře nebo tým klinického hodnocení o všech změnách zdravotního stavu nebo zdravotních problémech, které budete v průběhu klinického hodnocení mít.

Musíte být ochotný/á a schopný/á dodržovat pokyny a postupy v klinickém hodnocení.

Pokud Vy nebo Vaše partnerka v průběhu klinického hodnocení otěhotníte, okamžitě to oznamte zkoušejícímu lékaři nebo týmu klinického hodnocení.

Během klinického hodnocení nesmíte užívat žádné jiné léky, vakcíny nebo doplňky stravy, pokud je předem neschválil zkoušející lékař nebo tým klinického hodnocení, včetně léků na předpis a volně prodejných léků,

jako jsou vitamíny a bylinné doplňky. Informujte zkoušejícího lékaře nebo tým klinického hodnocení o všech nových lécích, které začnete užívat během klinického hodnocení, nebo o jakékoli změně léků nebo přípravků, které užíváte.

Nemůžete se účastnit žádných dalších lékařských výzkumných klinických hodnocení.

Ve stanovených dnech musíte vyplnit elektronický deník pacienta, abychom mohli sledovat příznaky pouchitidy a případné další vedlejší účinky, a přinést jej na stanovené návštěvy v centru klinického hodnocení.

Nová zjištění

Během klinického hodnocení se mohou objevit nové informace, které by mohly ovlivnit Vaše rozhodnutí zůstat v klinickém hodnocení. Pokud se tak stane, zkoušející lékař Vám tuto informaci sdělí včas a zeptá se Vás, zda chcete v klinickém hodnocení pokračovat. Budete požádán/a o podpis aktualizovaného formuláře.

Ukončení účasti v klinickém hodnocení

Účast v tomto klinickém hodnocení můžete kdykoliv ukončit. Pokud se rozhodnete, že se neúčastníte, nebo pokud budete s účastí souhlasit, ale poté z klinického hodnocení odstoupíte, neovlivní to Vaši současnou ani budoucí zdravotní péči a nezpůsobí to žádný postih nebo ztrátu výhod, na které případně máte jinak nárok. Existuje několik způsobů, jak odstoupit. Můžete odvolat svůj souhlas z celé účasti v klinickém hodnocení včetně získávání údajů o následném sledování. Váš zkoušející lékař s Vámi tyto možnosti probere.

Zkoušející lékař může rozhodnout, že pro Vás bude nejlepší ukončit účast v klinickém hodnocení, i když Vy budete chtít pokračovat v účasti, za následujících okolností:

- Zadavatel, úřad státní správy nebo etická komise klinické hodnocení zruší.
- Zkoušející lékař se bude domnívat, že je to ve Vašem nejlepším zájmu.
- Budete potřebovat další léčbu, která by ovlivňovala klinické hodnocení.
- Vaše předčasné ukončení bude nezbytné pro splnění požadavků klinického hodnocení.
- Nebudete se řídit pokyny, které dostanete od zkoušejícího lékaře.

Pokud se rozhodnete účast v klinickém hodnocení ukončit, měl/a byste to okamžitě říct zkoušejícímu lékaři, navštívit zkoušejícího lékaře, aby Vás vyšetřil, a vrátit všechny materiály z klinického hodnocení.

Co se stane na konci klinického hodnocení?

Na konci klinického hodnocení s Vámi zkoušející lékař nebo Váš praktický lékař probere možnosti pokračování léčby (viz část „**alternativní léčba**“). Pokud je pro Vás vedolizumab prospěšný a souhlasíte s tím, že budete pokračovat v užívání hodnoceného přípravku i po ukončení léčby, může Vám být umožněno dostávat vedolizumab i po ukončení klinického hodnocení prostřednictvím možnosti zúčastnit se samostatného otevřeného prodlouženého klinického hodnocení. „Otevřené“ znamená, že Vy i Váš zkoušející lékař budete vědět, jakou léčbu dostáváte. Zkoušející lékař Vám možnosti podrobně vysvětlí.

Náklady, výdaje a platby

Za svou účast v klinickém hodnocení neobdržíte žádnou finanční odměnu. Hodnocený přípravek, vyšetření a testy související s klinickým hodnocením a návštěvy v rámci klinického hodnocení bude hradit zadavatel. Jako náhradu za cestování, výdaje na stravu a další náklady, které Vám mohou vzniknout při návštěvách v rámci klinického hodnocení, Vám zkoušející lékař při každé návštěvě v rámci klinického hodnocení vyplatí 1500 Kč. Platba výše uvedených částek může být provedena v hotovosti přes pokladnu nemocnice nebo bankovním převodem z bankovního účtu nemocnice na Váš bankovní účet. Zkoušející lékař s Vámi možnost proplacení cestovních výdajů podrobně probere.

Náhrada a léčba újmy na zdraví

Klinické hodnocení je v České republice pojištěno v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

Pokud onemocníte nebo utrpíte újmu na zdraví v důsledku nežádoucí příhody v přímém důsledku účasti v tomto klinickém hodnocení, bude Vám poskytnuta vhodná léčba. Zadavatel zaplatí náklady za tuto léčbu, pokud jste dodržoval/a pokyny, které jste dostal/a od zkoušejícího lékaře. V případě újmy nebo poškození zdraví souvisejících s účastí v klinickém hodnocení máte právo žádat o odškodnění v souladu s platnými

právními předpisy České republiky. Je třeba ihned, jakmile se budete domnívat, že jste onemocněl/a nebo utrpěl/a újmu na zdraví související s klinickým hodnocením, kontaktovat zkoušejícího lékaře. Podpisem těchto informací a formuláře souhlasu se nevzdáváte žádného ze svých zákonných práv.

Důvěrnost

Veškeré záznamy budou uchovávány a bude s nimi nakládáno v souladu s platnými právními předpisy a v České republice v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů v platném znění a Obecným nařízením o ochraně osobních údajů (EU) 2016/679. Přečtěte si prosím samostatný souhlas týkající se ochrany osobních údajů (Příloha I k hlavnímu formuláři informovaného souhlasu).

Všechny údaje a vzorky získané v klinickém hodnocení budou odeslány zadavateli pouze v kódované podobě. V žádných materiálech klinického hodnocení, které opouštějí pracoviště zkoušejícího lékaře, nebudete identifikován/a jménem. Do Vašich osobních záznamů ve zdravotnické dokumentaci bude mít přístup pouze zkoušející lékař a pověřeni zástupci zadavatele (např. monitor a auditoři), osoby pověřené národními kontrolními úřady a členové etických komisí, tedy osoby pověřené dohledem nad průběhem klinického hodnocení. Tyto osoby jsou vázány povinnou mlčenlivostí.

Budoucí výzkum

Cílem zadavatele je rozvíjet lékařskou vědu a zlepšit péči o pacienty. Rádi bychom použili Vaše vzorky a kódované údaje shromážděné během tohoto klinického hodnocení pro budoucí vědecký výzkum, pokud s tím budete souhlasit. Další informace o budoucím výzkumu budou k dispozici v samostatném formuláři informovaného souhlasu, který obdržíte.

Další informace a kontaktní údaje

Popis tohoto klinického hodnocení bude k dispozici na adrese <https://euclinicaltrials.eu>. Webové stránky nebudou obsahovat žádné informace, z nichž by bylo možné zjistit Vaši totožnost. Tyto webové stránky budou obsahovat nanejvýš souhrn výsledků. Můžete si tyto webové stránky kdykoliv projít.

Dále bude klinické hodnocení uvedeno na webových stránkách společnosti Takeda věnovaných klinickým hodnocením <https://clinicaltrials.takeda.com/> spolu s jednoduchým souhrnem popisujícím výsledky klinického hodnocení.

Budete-li mít jakékoli otázky ohledně tohoto výzkumného klinického hodnocení, kontaktujte prosím zkoušejícího lékaře, jehož kontaktní údaje jsou uvedeny na první straně tohoto formuláře informovaného souhlasu. Budete-li mít jakékoli otázky týkající se soukromí, etických otázek nebo Vašich práv jakožto účastníka klinického hodnocení, obraťte se na etickou komisi, kontaktní údaje jsou uvedeny v tabulce na první straně tohoto formuláře souhlasu.

Bylo toto klinické hodnocení přezkoumáno?

Plán tohoto klinického hodnocení posoudila a schválila nezávislá etická komise a Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Tabulka 1: Plán aktivit a postupů

	Vstupní vyhledávací období	Léčba						Návštěva při zhoršení onemocnění (pokud bude potřeba)	Návštěva EOT/ET T34	Následné sledování bezpečnosti/EOS T48 (nebo 18 týdnů po poslední dávce)
		Indukční období			Udržovací období					
Den/týden klinického hodnocení:	D -35 až -1	D1	T2	T6	T14	T22	T30			
Číslo návštěvy:	1	2	3	4	5	6	7		8	9
Informovaný souhlas	X									
Ověření způsobilosti ¹	X									
Demografické údaje, anamnéza a v minulosti podstoupené chirurgické zákroky ²	X									
Anamnéza pouchitidy ³	X									
Přehled dřívějších a současných léků ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tělesné vyšetření, výška, váha ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Staging dle Tannerovy stupnice ⁶	X								X	
Základní životní funkce ⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-Y ⁸		X			X				X	

¹ Po podpisu souhlasu podstoupíte několik testů a hodnocení za účelem ověření, zda můžete být do klinického hodnocení zařazen/a. Jestliže pro Vás nebude účast v klinickém hodnocení vhodná, probere s Vámi zkoušející lékař další možnosti léčby (viz část „**alternativní léčba**“).

² Tým klinického hodnocení se Vás zeptá na zdravotní a chirurgickou anamnézu a na jakákoli onemocnění, kterými v současnosti trpíte. Zjistí také, zda jste v minulosti neměl/a nějaké zdravotní potíže, které by souvisely se zkoumaným onemocněním. Před podáním první dávky infuze hodnoceného přípravku bude tým klinického hodnocení zjišťovat také Vaše demografické údaje, které budou zahrnovat: věk/celé datum narození v době informovaného souhlasu, pohlaví, rasu, etnický původ a informaci, zda kouříte. Tým klinického hodnocení Vás změří a zváží.

³ Tým klinického hodnocení se Vás bude ptát na pouchitidu, včetně toho, kdy Vám bylo onemocnění poprvé diagnostikováno, kdy jste podstoupil/a operaci pouche, na podrobnosti o všech terapiích, které jste podstoupil/a, a na další informace požadované zkoušejícím lékařem.

⁴ Budete požádán/a, abyste týmu klinického hodnocení poskytl/a aktuální a úplný seznam všech léků (na předpis i volně dostupných), které užíváte. To zahrnuje i bylinné nebo „přírodní“ přípravky, vitamíny, antacida, volně prodejné léky, vakcíny, antibiotika, probiotika atd. V průběhu celého klinického hodnocení se vždy poraďte se zkoušejícím lékařem, než některý lék změníte, začnete užívat nové léky nebo dostanete nějaké očkování.

⁵ Tělesné vyšetření je běžné vyšetření ke zjištění Vašeho celkového zdravotního stavu. Obvykle zahrnuje prohlídku těla, prohmatávání a poklepávání na různé části těla, například na břicho, a poslech zvuků, například plic. Někdy bude tělesné vyšetření celkové, jindy bude založeno na příznacích nebo stížnostech, které budete mít. Pokud užíváte antibiotika ciprofloxacin a/nebo metronidazol, zkoušející lékař provede test šlach (silná tkáň spojující sval a kost), aby zjistil případné změny nebo abnormality.

⁶ Zkoušející lékař zkontroluje Váš vývoj na základě Vašeho pohlaví, věku a tělesného vyšetření, aby mohl sledovat známky puberty.

⁷ Změříme Vám základní životní funkce (krevní tlak, pulz, srdeční frekvenci, dechovou frekvenci a teplotu).

⁸ K posouzení Vašeho zdravotního stavu použijeme dotazník. Tento dotazník bude využit u pacientů ve věku 4 roky a starších. Váš rodič nebo opatrovník vyplní tento dotazník na základě svého dojmu o Vašem zdravotním stavu 1. den, ve 14. týdnu, 34. týdnu nebo při návštěvě při ukončení léčby.

	Vstupní vyhledávací období	Léčba						Návštěva při zhoršení onemocnění (pokud bude potřeba)	Návštěva EOT/ET	Následné sledování bezpečnosti/EOS
		Indukční období			Udržovací období					
Den/týden klinického hodnocení:	D -35 až -1	D1	T2	T6	T14	T22	T30		T34	T48 (nebo 18 týdnů po poslední dávce)
Číslo návštěvy:	1	2	3	4	5	6	7		8	9
mPDAI a PDAI ⁹	X				X				X	
Kontrola elektronického deníku pacienta	X				X			X	X	
Endoskopie pouče s biopsií ¹⁰	X				X				X	
Testy na HBV, HCV, HIV, TBC	X									
Vyšetření krve a moči ¹¹	X	X			X		X	X	X	
Vyšetření stolice ¹²	X	X			X	X	X	X	X	
Těhotenský test z krve nebo moči ¹³	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Infuze i.v. vedolizumabu (hodnoceného přípravku) ¹⁴		X	X	X	X	X	X			
Antibiotická léčba		X	X							
Vzorky krve pro FK, imunogenicitu (AVA) ¹⁵		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vydání karty pro alergické reakce a pohotovostní karty ¹⁶		X								
Kontrola nežádoucích účinků	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

HBV: Virus hepatitidy B; HCV: Virus hepatitidy C HIV: virus lidské imunodeficiency; EOS (End of Study): Konec klinického hodnocení; EOT (End of Treatment): Ukončení léčby; ET (Early Termination): předčasné ukončení; FK: farmakokinetika; TBC: tuberkulóza; mPDAI (modified Pouchitis disease activity index): modifikovaný index aktivity pouchitidy; PDAI (Pouchitis disease activity index): index aktivity pouchitidy

⁹ Jedná se o systémy hodnocení používané k posouzení stavu aktivní chronické pouchitidy. Skóre je založené na odpovědích na otázky v elektronickém deníku týkajících se Vašich příznaků. Je také založené na tom, co zkoušející lékař zjistí pomocí endoskopie Vašeho pouče.

¹⁰ Endoskopie pouče se nazývá pouchoskopie: zákrok, při kterém se do konečníku zavede tenká ohebná trubice s kamerou na konci, tzv. endoskop, který umožní detailní pohled na vnitřek pouče. Během vyšetření budou pořizovány videozáznamy (obrázky) pouče. Ze sliznice pouče budou odebrány malé kousky tkáně, tzv. biopsie, aby se zjistila velikost zánětu. Tento postup pomůže zkoušejícímu lékaři zjistit, jak aktivní je Vaše pouchitida. Před pouchoskopií můžete být požádán/a, abyste užíval/a léky, které pomáhají odstranit stolicí ze střev a pouče. Pokud to bude potřeba, probere to s Vámi zkoušející lékař. Před zákrokem Vám může být podán lék zvaný sedativum, který Vám pomůže se během zákroku uvolnit, nebo celkové anestetikum (které Vám pomůže usnout). Po zákroku budete nějakou dobu sledován/a a ještě ten den budete moci odejít domů. Tento zákrok bude proveden ve vstupním vyhledávacím období a několikrát během klinického vyšetření.

¹¹ Budete požádán/a, abyste se vymočil/a do pohárku. Moč bude odeslána na vyšetření do klinické laboratoře kvůli kontrole Vašeho celkového zdravotního stavu.

¹² Fekální kalprotektin je biomarker (marker neboli znak, který vypovídá o tom, co se děje uvnitř těla) střevního zánětu. Z důvodu kontroly tohoto biomarkeru Vám bude odebrán vzorek stolice. Vzorek stolice bude odebrán k vyšetření na infekce, jako je Clostridium difficile (C. difficile), vajíčka nebo paraziti.

¹³ Těhotenské testy z krve nebo z moči budou prováděny během celého klinického hodnocení, jak je uvedeno v tabulce 1. Další podrobnosti jsou uvedeny v části s názvem „**Těhotenství, antikoncepce a kojení**“.

¹⁴ Viz část s názvem „**Hodnocený přípravek společnosti Takeda**“. Budete pozorován/a nejméně 2 hodiny po prvních dvou infuzích hodnoceného přípravku a 1 hodinu po ostatních infuzích hodnoceného přípravku kvůli sledování potenciálních vedlejších účinků hodnoceného přípravku.

¹⁵ Budou provedeny testy FK, abychom zjistili, jak Vaše tělo na hodnocený přípravek reaguje. Během léčby Vám bude při každé návštěvě, kdy dostanete infuzi hodnoceného přípravku, odebrán vzorek krve až 30 minut před infuzí hodnoceného přípravku a znovu do 60 minut po ukončení infuze hodnoceného přípravku. Budou provedeny testy, abychom zjistili, zda se u Vás tvoří protilátky proti hodnocenému přípravku (protilátky proti vedolizumabu). To se nazývá test imunogenicity.

¹⁶ Budete požádán/a o poskytnutí Vaší karty s alergickými reakcemi a pohotovostní karty, abychom mohli sledovat Váš zdravotní stav. Zkoušející lékař Vás požádá, abyste mu sdělil/a, jak se cítíte, a oznámil/a jakékoliv příznaky (zejména nové), které se u Vás během klinického hodnocení objeví.

Formulář informovaného souhlasu

Níže uvedeným podpisem dobrovolně souhlasím s účastí v tomto výzkumném klinickém hodnocení a vyjadřuji souhlas s následujícími tvrzeními:

- Měl/a jsem dost času položit k tomuto klinickému hodnocení dotazy, které byly zodpovězeny k mé spokojenosti. Pro případ, že bych ke klinickému hodnocení měl/a další dotazy nebo bych v souvislosti s tímto výzkumem onemocněl/a, obdržel/a jsem další kontaktní údaje.
- Rozumím tomu, že se účastním tohoto klinického hodnocení dobrovolně a že z něj mohu kdykoliv odstoupit bez postihu nebo ztráty jakýchkoli výhod nebo lékařské péče, na které mám nárok.
- Rozumím tomu, že klinické hodnocení budu muset opustit, pokud budu potřebovat další léčbu, nebudu dodržovat plán klinického hodnocení, dojde k poranění souvisejícímu s klinickým hodnocením nebo z jakéhokoli jiného důvodu.
- Souhlasím s tím, aby mé tělesné vzorky byly odebrány, testovány a analyzovány zadavatelem nebo společnostmi pracujícími pro zadavatele pro účely tohoto klinického hodnocení.
- Beru na vědomí, že o mé účasti v klinickém hodnocení bude informován praktický lékař, který může zkoušejícímu lékaři poskytnout informace o mém zdravotním stavu.
- Je mi známo, že podpisem tohoto formuláře informovaného souhlasu nepozbývám žádných ze svých zákonných práv.
- Obdržím plně podepsaný a datovaný stejnopis tohoto formuláře souhlasu.

Každá osoba podepisující tento formulář souhlasu musí ke svému podpisu vlastnoručně připsat datum.

Jméno účastníka hůlkovým písmem

Podpis účastníka

Datum (dd. mm. rrrr)

Souhlas zkoušejícího lékaře

Účastníkovi jsem vysvětlil/a klinické hodnocení a odpověděl/a jsem na jeho otázky. Poskytnu účastníkovi stejnopis tohoto podepsaného a datem opatřeného formuláře informovaného souhlasu.

Jméno zkoušejícího lékaře získávajícího informovaný souhlas tiskacím písmem

Podpis zkoušejícího lékaře získávajícího souhlas

Datum (dd. mm. rrrr)