



Medizinische Universitätsklinik, D-89070 Ulm

Universität Ulm
Medizinische Fakultät

**Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie,
Rheumatologie und
Infektionskrankheiten**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.
Döhner**

Albert-Einstein-Allee 23
D-89081 Ulm
Telefon: 0731/500-45501
Telefax: 0731/500-45505
Telefonzentrale: 0731/5000
<http://www.uni-ulm.de/onkologie/>

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer / Med. Fakultät Universität Ulm

EudraCT-Nr. 2010-023022-20

Prüfer (= Leiter der Prüfgruppe an der Prüfstelle): Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer
Tel.: 0731/500-45501

CLL2S Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)

Multizentrische Phase I/II Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Eltrombopag, bei Patienten mit Thrombozytopenie bei chronischer lymphatischer Leukämie, vor einer Therapie mit Alkylanzien und / oder Purin-Analoga

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der von uns vorgesehenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Durch Forschung und Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten wird in der modernen Medizin kontinuierlich der Versuch unternommen, die Therapie bösartiger Erkrankungen zu verbessern. Nur durch die Erprobung am Patienten selbst (klinische Prüfung) ist es möglich, Erkenntnisse zu gewinnen, die eine Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit neuer Therapien erlauben. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird in an mehreren Orten durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 80 CLL-Patienten daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Universitätsklinik Ulm, den Sponsor dieser Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe (im Folgenden auch: „Prüfarzt“ genannt) hat Ihnen bereits eine Reihe von Informationen zu der geplanten Studie gegeben. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Verlauf der CLL und aktuell geplante Therapie

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) macht im frühen Stadium häufig keine Beschwerden. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu Problemen kommen, beispielsweise Störungen der Blutbildung, Infektneigung, Vergrößerungen von Lymphknoten, Leber oder Milz mit Verdrängung anderer Organe oder zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit.

Aktuell plant Ihr Arzt bei Ihnen die Durchführung einer Chemotherapie entweder mit Substanzen, die man als Alkylanzien bezeichnet, oder mit den Arzneimitteln Bendamustin bzw. Fludarabin. Seltener können anstatt Fludarabin auch gleichwertige Arzneimittel wie z.B. Cladribin oder Pentostatin zum Einsatz kommen, letztere werden allgemein auch als Purin-Analoga bezeichnet. Die geplante Behandlung entspricht den internationalen Therapiestandards. Über Verlauf, Behandlungsaussichten und Risiken der geplanten Therapie wird Sie Ihr Prüfarzt gesondert aufklären.

2. Behandlungsmöglichkeiten bei Thrombozytopenie

Wie bereits erwähnt kann es mit Fortschreiten der CLL-Erkrankung zu Störungen der Blutbildung kommen. Dazu gehört auch eine Erniedrigung der Blutplättchen, medizinisch Thrombozytopenie genannt, wie sie aktuell auch bei Ihnen vermutlich vorliegt. Eine Erniedrigung der Blutplättchen ist aber auch Hauptmerkmal einer anderen chronischen Erkrankung, die zu den Autoimmunreaktionen gehört und als chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bezeichnet wird.

Zur Behandlung der Thrombozytopenie bei chronischer ITP wurde das Medikament Eltrombopag entwickelt. Eltrombopag regt die Produktion von Blutplättchen im Knochenmark an, und führt somit zu einer Vermeidung oder Verbesserung der klinischen Symptome, wie z.B. Blutungsneigung oder verzögerte Blutgerinnung. Eltrombopag wurde an gesunden Probanden sowie an etwa 480 Patienten mit ITP in klinischen Studien geprüft, mehr als 200 Patienten erhielten Eltrombopag für die Dauer von mindestens einem Jahr. Eltrombopag ist in Europa seit März 2010 für die Behandlung einer Thrombozytopenie bei einer ITP zugelassen und somit als Medikament verfügbar. Der Handelsname der Substanz ist *Revolade*[®].

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Für CLL-Patienten mit schwerer Thrombozytopenie bestehen begrenzte Behandlungsoptionen, bedingt durch die klinischen Symptome (erhöhte Blutungsneigung und Beeinträchtigung der Blutgerinnung). Es kann zu zeitlichen Verzögerungen bei der Verabreichung einer Chemotherapie kommen. Häufig wird die Transfusion von Blutplättchen notwendig. Insgesamt kann dies zu einer Behinderung der Durchführung der Chemotherapie und infolgedessen zu einer schlechteren Kontrolle der CLL führen.

In dieser klinischen Studie soll das Medikament Eltrombopag zur Behandlung einer Thrombozytopenie, die im Zusammenhang mit einer CLL auftritt, erstmals geprüft werden. Mit anderen Worten: Eltrombopag ist von der Behörde bei der CLL noch nicht zugelassen. Es wird hier aber zur Behandlung der gleichen Symptomatik wie im Zulassungsbereich (der ITP) eingesetzt. Das erwünschte Ziel der Gabe von Eltrombopag ist, Ihre Blutplättchenwerte vor der Chemotherapie soweit anzuheben, dass der Bedarf an Blutplättchen-Transfusionen sowie ungeplante Therapieverschiebungen möglicherweise verringert wird. Insgesamt soll somit der Verlauf der Chemotherapie komplikationsloser werden.

Im Rahmen der geplanten klinischen Prüfung wird untersucht, ob Eltrombopag bei der CLL ebenfalls wirksam ist, wie gut Eltrombopag von Ihnen vertragen wird und wie Ihr Körper Eltrombopag aufnimmt, abbaut und ausscheidet.

4. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Die vorliegende klinische Prüfung läuft in zwei Phasen ab. Sie erhalten Eltrombopag im Rahmen der ersten Phase, der sogenannten Dosisfindung. In dieser Studienphase erhält jeder Studienteilnehmer Eltrombopag, und zwar vor der geplanten Chemotherapie. Eltrombopag wird oral (als Filmtablette) verabreicht. Es wird für maximal 14 Tage einmal täglich eingenommen.

5. Wie ist der Ablauf der Studie und welche Untersuchungen werden dabei durchgeführt?

Da bislang bei der CLL noch keine Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eltrombopag vorliegen, ist das Ziel der ersten Phase die Ermittlung einer Dosis von Eltrombopag, die einerseits einen Anstieg der Blutplättchenanzahl bewirkt, und andererseits ohne schwere Nebenwirkungen toleriert wird, d.h. gut verträglich ist. Daher erhalten Sie Eltrombopag in einer von insgesamt vier festgelegten Dosisstufen. Die ersten Patienten beginnen mit einer relativ niedrigen Dosisstufe, die voraussichtlich gut verträglich ist. Erst wenn genügend Erkenntnisse vorliegen, die belegen, dass eine Dosisstufe gut verträglich ist, erhalten die nächsten Patienten die nächsthöhere Dosisstufe. Die geplanten Dosierungen beruhen auf den Erkenntnissen der Anwendung von Eltrombopag bei Patienten mit einer ITP, und betragen 75 mg, 150 mg, 225 mg und als maximale Tagesdosis 300 mg. Es ist nicht zulässig, dass Sie das Präparat in mehreren Dosisstufen erhalten.

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung werden Sie einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen. Patienten mit einer CLL, die nicht mit einer Thrombozytopenie verbunden ist, sowie Patienten, deren Gesundheitszustand durch die Behandlung in nicht vertretbarem Ausmaß gefährdet werden könnte, dürfen nicht teilnehmen.

Im Rahmen der Voruntersuchung werden im Einzelnen durchgeführt (mit einem * markierte Untersuchungen erfolgen ausschließlich oder teilweise studienbedingt):

- Ein Gespräch zu Ihrem persönlichen Gesundheitszustand, dem Verlauf Ihrer CLL-Erkrankung, damit verbundene Beschwerden (Blutungssymptome, Häufigkeit von Transfusionen), sowie Begleiterkrankungen.
- Sie informieren den Arzt bitte über sonstige Medikamente, die Sie evtl. aufgrund einer Begleiterkrankung einnehmen müssen.
- Eine allgemeine körperliche Untersuchung (Größe, Gewicht, Bestimmung der Vitalparameter, z. B. Blutdruckmessung).
- Ein 12 Kanal EKG.*
- Eine Staginguntersuchung, d.h. eine Untersuchung zur Bestimmung des Stadiums der CLL gemäß internationalen Standards, bei der bildgebende Verfahren zur Anwendung kommen können. Hierzu wird wahrscheinlich eine Ultraschalluntersuchung und evtl. eine Röntgenuntersuchung durchgeführt. In bestimmten klinischen Situationen kann auch die Durchführung einer Computertomographie angezeigt sein.
- Eine Knochenmarkbiopsie. Diese ist wichtig um über die Ursache der Thrombozytopenie mehr Aufschluss zu erhalten.
- Eine Blutabnahme von ca. 90ml bei der Voruntersuchung (zu möglichen Nebenwirkungen der Blutabnahme siehe unter Nr. 8).*

Bei Teilnahme an der Studie bekommen Sie die Prüfmedikation Eltrombopag in der benötigten Menge und Dosierung ausgehändigt. Sie sollten Eltrombopag einmal täglich, möglichst zur etwa gleichen Uhrzeit, über einen Zeitraum von 2 Wochen einnehmen.

Während der Einnahme von Eltrombopag (mit einem * markierte Untersuchungen erfolgen ausschließlich oder teilweise studienbedingt):

- Während der Einnahmephase und der folgenden 30 Tage erfolgen zwei- bis dreimal pro Woche Blutabnahmen zur routinemäßigen Kontrolle der Blutwerte.

An Tag 8 (erster Tag der zweiten Behandlungswoche) werden durchgeführt (mit einem * markierte Untersuchungen erfolgen ausschließlich oder teilweise studienbedingt):

- Ein Gespräch, in dem insbesondere aufgetretene Nebenwirkungen und Blutungsanzeichen besprochen werden sollten.
- Eine allgemeine körperliche Untersuchung (Größe, Gewicht, Bestimmung der Vitalparameter, z.B. Blutdruckmessung).
- Falls erforderlich ein klinisches Staging, d.h. eine Untersuchung zur Bestimmung des Stadiums der CLL, gemäß dem Standardvorgehen Ihrer Klinik.
- Eine Blutabnahme zur Bestimmung von Laborparametern (zu möglichen Nebenwirkungen der Blutabnahme siehe Nr. 8).*

30 Tage nach der letzten Einnahme von Eltrombopag werden durchgeführt (mit einem * markierte Untersuchungen erfolgen ausschließlich oder teilweise studienbedingt):

- Ein Gespräch, in dem insbesondere aufgetretene Nebenwirkungen und Blutungsanzeichen besprochen werden sollten.
- Eine allgemeine körperliche Untersuchung (Größe, Gewicht, Bestimmung der Vitalparameter, z.B. Blutdruckmessung).
- Falls erforderlich ein klinisches Staging, d.h. eine Untersuchung zur Bestimmung des Stadiums der CLL, gemäß dem Standardvorgehen Ihrer Klinik.
- Ein 12 Kanal EKG.*
- Eine Blutabnahme zur Bestimmung von Laborparametern (zu möglichen Nebenwirkungen der Blutabnahme siehe Nr. 8).*

Die Gesamtdauer der Teilnahme an der klinischen Prüfung von der Voruntersuchung bis zur Kontrolluntersuchung 30 Tage nach der letzten Einnahme von Eltrombopag beträgt somit ca. 2 Monate. Sie sollten allerdings auch danach noch für mindestens einen weiteren Monat Ihren Prüfarzt über alle ungewöhnlichen Erscheinungen oder unerwünschten Ereignisse, die Ihre Gesundheit betreffen, informieren. Ihr Prüfarzt muss beurteilen, ob diese Vorkommnisse möglicherweise mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehen könnten.

Für Ihre Sicherheit und den Erfolg der klinischen Prüfung ist es ratsam, dass Sie die mit Ihrem Prüfarzt vereinbarten Untersuchungstermine genau einhalten. Können Sie einen vereinbarten Termin einmal nicht wahrnehmen, sollten Sie in jedem Fall Ihren Prüfarzt frühzeitig darüber informieren.

6. Was muss ich bei Teilnahme beachten? Wie wirkt sich die Teilnahme an der Studie auf meine Lebensweise aus?

Wenn Sie sich überlegen, ob Sie an dieser Studie teilnehmen wollen, sollten Sie berücksichtigen, wie sich die oben genannten Untersuchungen und Besuche auf den Tagesablauf ggf. in Bezug auf Arbeit und Familie auswirken. Überlegen Sie sich, ob Sie eine Fahrgelegenheit brauchen, um zur Klinik zu kommen.

Möglicherweise stellen Sie fest, dass diese Untersuchungen und Besuche beschwerlich sind und besondere Anstrengungen erfordern. Einige Untersuchungen (z. B. Blutentnahmen und Knochenmarkspunktion) können außerdem unangenehm sein. Bitte wenden Sie sich an uns, wenn Sie Fragen zu den Untersuchungen und Maßnahmen im Rahmen der Studie haben.

Während der Studie dürfen Sie die folgenden Medikamente nicht einnehmen:

- Romiplostim (ein anderes Medikament, um die Anzahl der Blutplättchen zu steigern) oder ähnliche Medikamente.
- Andere Studienmedikamente, die sich in der Entwicklung befinden.
- Arzneimittel, die Statine genannt werden und zur Cholesterinsenkung angewendet werden
- Magensäurebindende Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen, Sodbrennen oder Magengeschwüren

Bitte sprechen Sie mit dem Prüfarzt, bevor Sie neu verordnete Medikamente einnehmen.

Im Rahmen der Studie und um das Studienmedikament einzunehmen, sind folgende Vorgaben zu beachten:

- Eltrombopag muss einmal täglich, und zwar möglichst immer zur gleichen Uhrzeit von Ihnen eingenommen werden.
- In dieser Studie müssen Sie Eltrombopag auf leeren Magen einnehmen (1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen oder Trinken), da Eltrombopag nicht gut wirkt, wenn sich bestimmte Nahrungsmittel oder Getränke im Magen befinden. Wasser, schwarzen Kaffee oder Tee (ohne Milch oder Sahne) dürfen Sie trinken, wenn Sie das Studienmedikament einnehmen. Wenn Sie während der Studie Kalzium, Magnesium, Aluminium, Zink, Selen oder Eisen (z.B. Antazida [Mittel zum Binden der Magensäure], Vitaminpräparate und/oder Nahrungsergänzungsmittel) einnehmen müssen, müssen Sie zwischen der Einnahme des Studienmedikaments und diesen Präparaten 4 Stunden warten. Es ist wichtig, dass Sie sich an diese Richtlinien halten, weil das Medikament sonst möglicherweise nicht die volle Wirkung erreicht.
- Bringen Sie die Flaschen mit dem nicht verbrauchten Eltrombopag zu jedem Studienbesuch mit.

Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisungen einhalten; es ist sonst möglich, dass das Medikament bei Ihnen nicht die volle Wirkung hat.

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden.

Alle Prüfpräparate/Medikamente, die Sie im Verlauf dieser klinischen Prüfung bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt.

7. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Eltrombopag ist als wirksames Medikament zur Behandlung einer niedrigen Blutplättchenzahl bei der ITP zugelassen. Die klinische Prüfung wird durchgeführt, weil eine ähnliche Wirksamkeit von Eltrombopag bei der CLL vermutet wird, aber noch nicht gesichert ist. Daher werden Sie möglicherweise, außer einer ärztlichen Untersuchung, keinen persönlichen Nutzen von der Teilnahme an dieser Studie haben. Die Ergebnisse der Studie können aber dazu beitragen, die Behandlung der Begleitsymptome der CLL zukünftig zu verbessern bzw. besser beurteilen zu können oder neue Behandlungsformen zu entwickeln.

8. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Während der Teilnahme an dieser Studie können bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Bei Nebenwirkungen müssen Sie sich unverzüglich mit dem Prüfer oder einem Prüfarzt in Verbindung setzen. Gegebenenfalls erhalten Sie Medikamente, die die Nebenwirkungen lindern. Einige Nebenwirkungen klingen ab, sobald Sie das Medikament nicht mehr einnehmen. In einigen Fällen können Nebenwirkungen auch schwerwiegend sein oder länger anhalten bzw. nie mehr abklingen. Bitte wenden Sie sich an den Prüfarzt, wenn Sie Fragen zu Nebenwirkungen haben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (diese können mehr als 1 Person von 10 betreffen, d.h. die Häufigkeit beträgt mehr als 10%):

Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (diese können bis zu 1 Person von 10 betreffen, d.h. Häufigkeit über 1%, aber weniger als 10%):

Schlafstörungen (Insomnie)

Verstopfung, Bauchschmerzen

Übelkeit (Nausea)
Durchfall
Trübung der Augenlinsen (Katarakt)
Augentrockenheit
Anstieg des Bilirubins (eines Stoffes, der in der Leber hergestellt wird) (Hyperbilirubinämie)
Leberstörung (abnormale Leberfunktion)
ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare (Alopezie)
Hautausschlag
Juckreiz (Pruritus)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)
Muskelschmerzen (Myalgie), Muskelkrämpfe
Knochenschmerzen
Müdigkeit (Fatigue)
Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
Schwellungen der Hände, Gelenke und Füße (peripheres Ödem)

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

Anstieg von Leberenzymen (Aspartat- und Alanin-Transaminasen)
Anstieg des Bilirubins (eines Stoffwechselprodukts, das durch Abbauprozesse in der Leber entsteht)
Erhöhung der Eiweiß-Menge (Proteine)

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bis zu 1 Person von 100 betreffen, d.h. Häufigkeit zwischen 0% und 1%):

Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens (akuter Herzinfarkt)
Plötzliche Blockade eines Blutgefäßes durch einen Blutpfropf (Embolie)
Plötzliche Kurzatmigkeit, besonders wenn diese von stechenden Schmerzen in der Brust und/oder schnellem Atmen begleitet ist (Lungenembolie)
Funktionsverlust eines Teils der Lunge, verursacht durch eine Verstopfung in der Lungenarterie (Lungeninfarkt)
Schnellerer Herzschlag (Tachykardie), Herzklopfen, schnelle oder irreguläre Herzschläge,
Bläuliche Verfärbung der Haut (Cyanose), Bluthochdruck (Hypertonie)
Entzündung einer Vene (oberflächliche Thrombophlebitis)
Örtlich begrenzter Bluterguss (Hämatom)
Halsschmerzen und Schluckbeschwerden, Entzündung der Lungen, Nasennebenhöhlen, Rachenmandeln, der Nase und des Rachens
Appetitlosigkeit (Anorexie)
Schmerzhafte Schwellung der Gelenke, verursacht durch Harnsäure (ein Abbauprodukt der Nahrung) (Gicht)
Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Interessellosigkeit, Gemütsschwankungen
Schwindelgefühl, Benommenheit, Probleme mit dem Gleichgewicht, dem Geschmackssinn, dem Sprechen und der Nervenfunktionen, Migräne, Zittern (Tremor)
Leberprobleme einschließlich: Anstieg von Leberenzymen, die von der Leber hergestellt werden, Störung des Abflusses der Galle, die von der Leber zur Förderung der Verdauung hergestellt wird (Cholestase)
Augenprobleme einschließlich verschwommenem und unklarem Sehvermögen
Ohrenschmerzen, Drehschwindel (Vertigo)
Husten, Nasen-, Rachen- und Nasennebenhöhlenbeschwerden, nächtliche Atembeschwerden
Probleme des Verdauungstrakts einschließlich: Erbrechen, schmerzhaft geschwollener Bauch, Blähungen, häufige und verfärbte Stühle, Hämorrhoiden, trockener oder entzündeter Mund, Verdauungsstörungen, empfindliche Zunge, Zahnfleischbluten, Nasenbluten
Hautveränderungen einschließlich übermäßiges Schwitzen, juckender erhabener Hautausschlag, rote Flecken, verändertes Aussehen
Muskelschwäche, Schmerzen in den Armen und Beinen, Gefühl der Schwere
Nierenprobleme einschließlich: Nierenentzündung, häufiges nächtliches Wasserlassen
Allgemeines Unwohlsein, Fieber, Hitzewallungen, Brustschmerzen, blaue Flecken

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie), der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen
Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes
Veränderung der Menge von Harnsäure, Kalzium und Kalium

Es können andere Nebenwirkungen auftreten, die bisher nicht bekannt sind. So können beispielsweise alle Medikamente bei einigen Patienten eine allergische Reaktion hervorrufen. Bestimmte Probleme können gefährlich sein, wenn nicht schnell eine Behandlung erfolgt; rufen Sie (oder ggf. eine Angehörige /ein Angehöriger) sofort Ihren Arzt an, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:

- Sie fühlen sich sehr müde oder schwach.
- Sie haben Magenschmerzen oder ein Übelkeitsgefühl und möchten nichts essen.
- Bei Ihnen treten leicht Blutergüsse auf oder es entsteht ein Juckreiz.
- Augen oder Haut sind gelb oder der Urin färbt sich dunkel.
- Sie werden verwirrt.

Wenn bei Ihnen bestimmte schwerwiegende Probleme auftreten (wie beispielsweise eine allergische Reaktion, eine Schwellung, Atemprobleme, ein schlimmer Hautausschlag, ein Leber- oder Nierenschaden oder Veränderungen des Herzrhythmus), werden Sie möglicherweise gebeten, die Klinik zu weiteren Beurteilungen aufzusuchen; dazu können auch weitere Blutuntersuchungen gehören. Der Arzt erklärt Ihnen diese Untersuchungen, falls sie erforderlich sind. Möglicherweise müssen Sie auch das Studienmedikament absetzen, nachdem Sie mit dem Prüfarzt gesprochen haben.

Eltrombopag kann Leberschäden verursachen, die zu einer schweren, manchmal sogar lebensbedrohlichen Erkrankung führen können. Bevor Sie Eltrombopag erhalten und auch während der Behandlung werden daher Blutuntersuchungen durchgeführt, mit denen überprüft wird, wie gut Ihre Leber funktioniert. Es kann sein, dass Eltrombopag in einigen Fällen abgesetzt werden muss. Informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten, die auf Leberprobleme hinweisen:

- Gelbfärbung der Haut und des Weißen (sog. Skleren) in den Augen (Gelbsucht)
- Ungewöhnliche Dunkelfärbung des Urins
- Ungewöhnliche Müdigkeit
- Schmerzen im rechten oberen Teil des Bauchs

Wenn die Zahl der Blutplättchen zu hoch ist, ist auch die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein Blutgerinnsel auftritt. Blutgerinnsel können aber auch bei einer normalen oder sogar zu niedrigen Blutplättchenzahl auftreten. Einige Arten von Blutgerinnseln können zu schweren Komplikationen führen, wenn sie beispielsweise in die Lunge wandern oder Herzinfarkte oder Schlaganfälle verursachen. Ihr Arzt kontrolliert die Blutplättchenzahl und ändert die Dosis von Eltrombopag, die Sie einnehmen, oder setzt das Medikament ganz ab, wenn die Blutplättchenzahl zu hoch wird. Fragen Sie den Prüfarzt, welche Anzeichen und Symptome auf ein Blutgerinnsel hinweisen, und informieren Sie ihn unverzüglich, wenn bei Ihnen eine Schwellung oder Schmerzen/Empfindlichkeit in den Beinen auftritt. Der Arzt beurteilt die Ausgangswerte einiger Gerinnungsmarker (das sind biologische Substanzen im Blut -wie bestimmte Eiweiße-, die Auskunft über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes geben) und bittet Sie, sich zusätzlichen Tests zu unterziehen, wenn er ein Blutgerinnsel vermutet.

Wenn Sie Eltrombopag absetzen, geht die Zahl der Blutplättchen möglicherweise auf den Wert zurück, der bei Ihnen vor Beginn der Einnahme von Eltrombopag vorlag. Das tritt mit größter Wahrscheinlichkeit innerhalb von 4 Wochen ein, nachdem Sie Eltrombopag abgesetzt haben. Die niedrigeren Blutplättchenwerte können das Risiko für eine Blutung erhöhen. Nachdem Sie Eltrombopag abgesetzt haben, kontrolliert der Arzt Ihre Blutplättchenwerte mindestens 4 Wochen lang. Informieren Sie den Prüfarzt oder die Studienmitarbeiter, wenn bei Ihnen nach dem Absetzen von Eltrombopag Blutungen auftreten.

Bei Versuchen mit Eltrombopag an Mäusen wurden Nierenschäden gemeldet. Bei anderen Tierversuchen wurden jedoch keine Nierenschäden beobachtet, obwohl höhere Dosierungen verwendet wurden als die, die Sie bei dieser Studie erhalten. Auf der Grundlage der Daten von Patienten wie Ihnen scheint es bisher bei der Einnahme von Eltrombopag kein Risiko für Nierenschäden zu geben. Als Vorsichtsmaßnahme können während der Studie zusätzliche Blut- und/oder Urinuntersuchungen durchgeführt werden, um die Nierenfunktion enghmaschiger zu überwachen.

Bei Mäusen wurden bei Dosen, die doppelt so hoch waren wie die höchste Dosis, die Sie bei dieser Studie erhalten können, Veränderungen an den Augenlinsen (Katarakte oder Linsentrübungen, auch grauer Star genannt) beobachtet. Bei Studien zu Eltrombopag bei Patienten mit ITP scheint bisher das Risiko für Katarakte nicht höher zu sein. Im Rahmen Ihrer üblichen Gesundheitsversorgung sind aber Augenuntersuchungen zur Überwachung der Augengesundheit empfohlen. Wie oft eine Augenuntersuchung bei Ihnen erforderlich ist, hängt von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Krankengeschichte, Beruf und anderen Faktoren ab.

Wir kennen derzeit noch nicht alle möglichen Nebenwirkungen von Eltrombopag, das Medikament kann mit anderen Risiken verbunden sein. Eltrombopag erhöht die Zahl der Zellen im Knochenmark, die Blutplättchen bilden, und die Zahl der normalen Blutplättchen. Es ist aber möglich, dass die Anregung der blutbildenden Zellen im Knochenmark dazu führen könnte, dass sich andere Blutzellen unkontrolliert vermehren. Bisher gibt es keine Anzeichen dafür, dass die Zahl anderer Blutzellen erhöht wird, wenn Patienten Eltrombopag erhalten. Bei 3 placebokontrollierten Studien trat allerdings bei einem mit Placebo behandelten Patienten und bei einem mit Eltrombopag behandelten Patienten Blutkrebs auf.

Auch die Risiken einer Langzeitbehandlung mit Eltrombopag (mehr als 2 Jahre, also wesentlich länger als Sie in der Studie behandelt werden) sind derzeit nicht bekannt. Es ist möglich, dass die Langzeitbehandlung mit Eltrombopag oder mit anderen, ähnlichen Medikamenten Veränderungen im Knochenmark bewirken kann, wenn die Bildung der Blutplättchen über einen längeren Zeitraum angeregt wird. Die Veränderungen im Knochenmark können so ähnlich wie bei einer Narbenbildung sein. Treten diese Veränderungen auf, könnten sie sich auf die normale Funktion des Knochenmarks auswirken. Am Anfang würden Sie keine Symptome bemerken, es könnte sich aber negativ auf Ihre Gesundheit auswirken, wenn es nicht rechtzeitig erkannt wird. Die einzige Möglichkeit herauszufinden, ob solche Veränderungen auftreten, ist eine Knochenmarkbiopsie. Aus diesem Grund überwacht Ihr Arzt Ihr Blutbild auf Anzeichen und Symptome einer Knochenmarkfibrose (Vernarbung) und führt bei Verdacht eine Knochenmarkbiopsie durch.

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen der vorgesehenen Untersuchungsmaßnahmen:

Wenn Ihnen Blut abgenommen wird, kann es sein, dass Sie sich schwach fühlen oder leichte Schmerzen, ein Bluterguss, eine Reizung oder Rötung an der Entnahmestelle auftreten. In seltenen Fällen kann es zu einer Infektion kommen und es besteht das sehr niedrige Risiko einer Nervenverletzung.

Eine Knochenmarkbiopsie ist ein sicherer diagnostischer Eingriff, der im Allgemeinen hinten am Beckenkamm vorgenommen wird. Nach Desinfizierung der Haut wird zunächst eine örtliche Betäubung vorgenommen. Bei der örtlichen Betäubung werden bestimmte Betäubungsmittel in das Gewebe am hinteren Beckenkamm injiziert. Dadurch werden die in diesen Geweben liegenden Nervenenden in einem kleineren Bereich vorübergehend ausgeschaltet. Diese Betäubung ist insgesamt betrachtet ein sehr nebenwirkungsarmes Verfahren. Die Bildung eines Blutergusses oder eine Infektion an der Einstichstelle tritt nur selten auf. Sehr selten kann es zu einer allergischen Reaktion kommen. Wenn Betäubungsmittel in hoher Konzentration ins Blut gelangen (z. B. bei Überdosierung oder wenn das Mittel versehentlich in ein Blutgefäß gespritzt wurde), können Sie eine toxische Wirkung haben, die sich auch auf die lebenswichtigen Kreislauffunktionen auswirken kann. Das ist jedoch sehr unwahrscheinlich, wenn ein erfahrener Arzt die örtliche Betäubung durchführt. Ihr Arzt wird alle Maßnahmen ergreifen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden oder gegebenenfalls rechtzeitig zu behandeln. Bei der Biopsie selbst fühlen Sie wahrscheinlich einen Druck und einen tiefen, dumpfen Schmerz. Nach der Biopsie müssen Sie noch einige Zeit lang liegen bleiben, damit es zu keiner Nachblutung kommt. Es können an der Stelle, an der die Biopsieprobe entnommen wurde, eine Blutung, Rötung, Schwellung und/oder ein unangenehmes Gefühl vor allem beim Bücken auftreten. Einige Tage nach der Maßnahme kann ein Bluterguss auftreten. Manche Patienten haben nach der Knochenmarkuntersuchung einen niedrigen Blutdruck. In seltenen Fällen können einige der folgenden Reaktionen auftreten: Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn

- Sie Fieber über 38,3°C haben.
- Wenn an der Entnahmestelle ein ungewöhnlicher Ausfluss oder starke Schmerzen auftreten.
- Wenn sich bei Ihnen andere Anzeichen für eine Infektion zeigen.

Befolgen Sie alle Anweisungen Ihres Arztes sorgfältig, damit eine ordnungsgemäße Nachsorge erfolgt. Falls Ihnen zu dieser Untersuchung irgendetwas unklar ist, fragen Sie bitte Ihren Prüfarzt.

Im Zusammenhang mit einer Ultraschalluntersuchung gibt es keine bekannten schädlichen Wirkungen und die Untersuchung selbst ist kaum unangenehm. Möglicherweise werden Sie gebeten, einige Stunden lang vor der Untersuchung nichts zu essen und zu trinken. Bei der Untersuchung wird ein Gel auf die Haut aufgetragen und ein Schallkopf (eine mit der Hand geführte Sonde) auf den Bauch aufgesetzt. Das Gel fühlt sich kühl und feucht an.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An der vorliegenden Studie können Sie nur teilnehmen, wenn bei Ihnen die Diagnose einer CLL gestellt wurde, ein aktueller Behandlungsbedarf besteht und Ihre Blutplättchen erniedrigt sind (≤ 50.000 pro μL). Außerdem müssen Sie aufgrund Ihrer CLL zuvor mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Frauen, die möglicherweise schwanger werden können, müssen während der Teilnahme an dieser Studie eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Männer, deren Partnerin schwanger werden kann, müssen zusammen mit Ihrer Partnerin während der Studienteilnahme eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Der Grund dafür ist, dass bislang nicht geklärt ist, ob Eltrombopag zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Art von Verhütungsmethode Sie anwenden sollten und wie lange. Einige Verhütungsmethoden sind für die Anwendung während der Studie möglicherweise nicht zugelassen. Die Empfängnisverhütung muss ab 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments erfolgen und bis 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation fortgesetzt werden.

Die folgenden Methoden zur Verhütung einer Schwangerschaft sind geeignet, wenn sie konsequent und richtig angewendet werden:

- Ihr männlicher Partner ist vor Ihrer Aufnahme in die Studie steril und Ihr einziger Sexualpartner.
- Intrauterinpeessar (sog. „Spirale“) mit einer dokumentierten Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr.
- Eine doppelte Barrieremethode (Kondom mit spermizidem Gel, Schaumzäpfchen oder Film; Diaphragma mit Spermizid; oder Kondom beim Mann und Diaphragma mit Spermizid).
- Vollständige Enthaltbarkeit beginnend 2 Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation und weiter bis 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt über die genannten Möglichkeiten zur Empfängnisverhütung. Wählen Sie bitte mit ihm gemeinsam die für Sie am besten geeignete Methode zur Verhütung einer Schwangerschaft aus.

Rufen Sie sofort den Prüfarzt an, wenn Sie bzw. Ihre Partnerin während dieser Studie schwanger werden/wird. Ihr Prüfarzt wird Ihnen später Fragen zur Schwangerschaft und zum Kind stellen.

Mütter dürfen ihr Kind **nicht stillen**, solange sie an dieser Studie teilnehmen, da nicht bekannt ist, ob Eltrombopag in die Muttermilch übergeht. **Wenn Sie stillen** oder planen zu stillen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

10. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht vorgesehen.

11. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung: HDI Gerling-Industrieversicherungs-AG
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Telefon: 0211/7482-291

Fax: 0211/7482-465

Versicherungsschein-Nr.: 5701031503015

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind. Im Falle eines Unfalls auf dem Weg von und zur Prüfstelle müssen Sie selbst oder ggf. eine private Unfallversicherung alle Lasten tragen.

12. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Ihr Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen. Ggf. sollten Sie auch nach dieser Kontrolluntersuchung (bis zu 30 Tage nach letzter Einnahme von Eltrombopag) noch Ihren Prüfarzt informieren, wenn Sie ungewöhnliche Symptome oder Beschwerden feststellen. Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, ob und wann weitere Kontrolluntersuchungen notwendig sind.

14. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in üblicher Art und Weise in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Die Auswertung der Daten erfolgt bei: WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Karl-Benz-Str. 1, 40764 Langenfeld/Rheinland.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode sowie Ihr Geburtsmonat und -jahr..

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

15. Was geschieht mit meinen Blutproben? Was geschieht mit meinen Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Bei Studieneinschluss und im Verlauf der Behandlung ist vorgesehen, Blutentnahmen (bei Aufnahme ca. 50 ml, bei den Verlaufsuntersuchungen je 5-30 ml Blut) von Patienten vorzunehmen. Es handelt sich hierbei um Routineblutabnahmen, die studienbedingt etwas umfangreicher ausfallen, da es vorgesehen ist, auch Proben an die zentralen Referenzlabors der Deutschen CLL Studiengruppe in Köln und Ulm zu verschicken.

An den bei der Aufnahmeuntersuchung genommenen Proben werden Untersuchungen zur CLL-Diagnostik, zur Konzentration von Thrombopoetin im Blut (ein vom Körper produzierter Wachstumsfaktor, der die Produktion von Blutplättchen steuert), und zu genetischen Merkmalen der Tumorzellen (erworbene Veränderungen der Leukämiezellen) und Eiweißmolekülen im wissenschaftlichen Begleitprogramm der Studie durchgeführt. Die Proben sind zur Diagnosesicherung und zur Einschätzung des Risikos für das Auftreten einer Knochenmarkfibrose (siehe Nr. 8) erforderlich. Die Proben dienen aber auch dazu, um ihre Erkrankung in Bezug auf den individuellen Verlauf besser beurteilen zu können, und um generell weiteren Aufschluss über die Entstehung der CLL und eine Verbesserung der Behandlung zu erhalten. Die Proben werden eingefroren und aufbewahrt, um wissenschaftliche Untersuchungen durchzuführen. Dabei werden Informationen zu Ihrer Person nur in pseudonymisierter Form (ohne Ihren Namen oder Initialen) gespeichert.

An den im Studienverlauf gewonnenen Proben wird zudem untersucht, wie Ihr Körper Eltrombopag aufnimmt, abbaut und ausscheidet.

Ihr Einverständnis für den Umgang mit diesen Proben wird auf einem gesonderten Formular eingeholt. Es ist für Sie auch von Vorteil, dass diese diagnostischen Verfahren an den jeweiligen Empfängerorten zentral von hierauf spezialisierten Institutionen durchgeführt werden, um die Qualität der Analysen zu gewährleisten. Die Forschung zu erworbenen genetischen Veränderungen der Leukämiezellen in Ulm

kann unter strenger Kontrolle bzgl. Verwendung und Vertraulichkeit mit Industriepartnern durchgeführt werden. Die Proben bleiben hierbei jedoch Eigentum der Klinik. Um eventuelle Entdeckungen möglichst effektiv für Patienten einsetzen zu können, kann eine kommerzielle Nutzung der Ergebnisse erforderlich werden. Sofern dies rechtlich zulässig ist, wird die Universität Schutzrechte (Patente) begründen und industriellen Partnern Nutzungsrechte einräumen. Seitens des Patienten können hieraus keine finanziellen Ansprüche abgeleitet werden. Sie haben jederzeit – auch nachträglich – das Recht, Ihr Einverständnis zu widerrufen und den Übereignungsvertrag zu kündigen. Dies wird keinen Einfluss auf Ihre weitere Behandlung haben. Die gewonnenen Körpermaterialien werden in diesem Fall vernichtet. Die bereits gewonnenen Daten können jedoch unter strenger Pseudonymisierung weiter verwendet werden.

Werden im Studienverlauf Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (z.B. Röntgen, CT) am Prüfzentrum erstellt, werden diese wie die Patientenakten gemäß den Standards der Sie betreuenden Institution aufbewahrt, mindestens jedoch für einen Zeitraum von 10 Jahren.

16. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

klinpruefung-bfarm@bfarm.de



Universität Ulm
Medizinische Fakultät

Medizinische Universitätsklinik, D-89070 Ulm

**Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie,
Rheumatologie und
Infektionskrankheiten**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.
Döhner**

Albert-Einstein-Allee 23
D-89081 Ulm
Telefon: 0731/500-45501
Telefax: 0731/500-45505
Telefonzentrale: 0731/5000
<http://www.uni-ulm.de/onkologie/>

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer / Med. Fakultät Universität Ulm

EudraCT-Nr. 2010-023022-20

Multizentrische Phase I/II Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Eltrombopag, bei Patienten mit Thrombozytopenie bei chronischer lymphatischer Leukämie, vor einer Therapie mit Alkylanzien und / oder Purin-Analoga

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch das ärztliche Mitglied der Prüfgruppe (= Prüfarzt)

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an die Universitätsklinik Ulm, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die Universitätsklinik Ulm, den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind.
Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen)*.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie ggf. der Versicherungsbedingungen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

.....
Datum (eigenhändig vom Patienten) Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des ärztlichen Mitglieds der Prüfgruppe in Druckbuchstaben

.....
Datum (eigenhändig vom Arzt) Unterschrift des/der aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfarztin**

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer / Med. Fakultät Universität Ulm

EudraCT-Nr. 2010-023022-20

Multizentrische Phase I/II Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Eltrombopag, bei Patienten mit Thrombozytopenie bei chronischer lymphatischer Leukämie, vor einer Therapie mit Alkylanzien und / oder Purin-Analoga

Übereignungsvertrag

Dieser Übereignungsvertrag betrifft Patientenproben, die im Rahmen der multizentrischen Therapiestudien der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) entnommen werden.

Zwischen der Universität Ulm, handelnd für die Klinik für Innere Medizin III, vertreten durch

Herrn/Frau Dr. und

Herrn/Frau (Patientin/Patient)

wird folgendes vereinbart:

Frau/Herr (Name der Patientin / des Patienten)

wird der Universität Ulm das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich übertragen:

Bei der Einschlussuntersuchung:
Zwei Blutproben von je ca. 40 ml.

Die o. g. Patientenproben werden zur Untersuchung und Anlage von Tumorzellbanken an die zentralen Labors der DCLLSG in Köln (40 ml EDTA-Blut zur Immunphänotypisierung) und Ulm (40 ml Heparin-Blut zur Biomarker-Bestimmung) versandt. An diesen Proben werden Untersuchungen zur Immunphänotypisierung und zu erworbenen Veränderungen von genetischen Merkmalen an den Tumorzellen (Tumorgenetik) sowie Eiweißmolekülen (Proteinen) im Rahmen des studienbegleitenden wissenschaftlichen Programms durchgeführt. Diese Forschung wird unter Umständen in Zusammenarbeit mit Industriepartnern durchgeführt. Es gehen jedoch keine Proben in das Eigentum der industriellen Partner über.

Die o. g. Patientenproben können von den zentralen Forschungslabors der DCLLSG zu wissenschaftlichen Untersuchungen gemeinsam genutzt werden.

Informationen zu Ihrer Person werden nur in pseudonymisierter Form gespeichert.

An den Arbeiten können industrielle Kooperationspartner beteiligt sein. Patentierung und Lizenzvergabe können, soweit rechtlich möglich, durch die Universität verfolgt werden.

Alle anhand dieser Proben gewonnenen Daten können in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert und an autorisierte Institutionen weitergegeben werden. Hier gelten die entsprechenden Textpassagen der Ihnen bereits ausgehändigten „Patienteninformation zur Studie“ sowie der „Einverständniserklärung“ in gleicher Weise.

Die Probenweitergabe an Köln (Routineuntersuchung zur Sicherung der Diagnose) ist für die Teilnahme an der Therapiestudie erforderlich. Hingegen können Sie den Probenversand nach Ulm (erworbene Veränderungen von genetischen Merkmalen an den Tumorzellen sowie Eiweißmolekülen; wissenschaftliches Begleitprogramm) ablehnen (falls zutreffend, bitte ankreuzen):

Hiermit lehne ich den Probenversand (erworbene Veränderungen von genetischen Merkmalen an den Tumorzellen sowie Eiweißmolekülen) an das zentrale diagnostische Institut in Ulm ab.

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziele des Übereignungsvertrags wurden mir ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Eine Kopie des Übereignungsvertrags habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
Ort, Datum (eigenhändig) Name Unterschrift des Patienten/der Patientin

Ich versichere hiermit, die/den o. g. Patientin/Patienten über Wesen, Zweck sowie vorhersehbare Auswirkungen dieses Übereignungsvertrages aufgeklärt zu haben. Sie/Er hat durch Unterschrift einer freiwilligen Teilnahme zugestimmt.

.....
Ort, Datum (eigenhändig) Name Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Nicht zur Patientenmeldung
verwendbar!