

**Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten¹**

**Multicenter, open-label single arm phase II study testing the
Tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic
Phase CML patients intolerant of refractory to previous Nilotinib or
Dasatinib therapy**

Bosutinib Dose Optimization Study-BODO-Studie

**Multizentrische, offene einarmige Phase II Studie, welche die Verträglichkeit
und Wirksamkeit von Bosutinib mit initialer langsamer Dosissteigerung testet
bei CML-Patienten, die sich refraktär oder intolerant auf eine Therapie mit
Nilotinib oder Dasatinib gezeigt haben**

Sponsor der Studie:

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn
vertreten durch die Medizinische Fakultät der Universität Bonn
vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn

Vertreter des Sponsors und Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. Dominik Wolf
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn

Prüfstelle:

*Detallierte Angaben zur jeweiligen Prüfstelle (Name, Adresse, Ruf- und Faxnummer sowie
eMail) zusätzlich Angabe des Ansprechpartner/Studienkoordinator/Study Nurse*

Prüfärzte:

Angabe von Prüfer, Stellvertreter und aller ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe

EudraCT-Nr.: 2014-005531-13
Sponsor Code: MED3-201401

¹Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

Inhaltsverzeichnis:

1.	Warum wird diese Prüfung durchgeführt?	3
2.	Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?	4
3.	Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?	6
4.	Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?	6
5.	Was bedeutet genetische Diagnostik und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für mich?	10
6.	Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?	12
7.	Wer darf nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen?	12
8.	Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?	13
9.	Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?	13
10.	Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?	14
11.	Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?	15
12.	Was geschieht mit meinen Daten?	15
13.	Was geschieht mit meinen Blut- und Knochenmarksproben	16
14.	An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?	16

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass 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 an mehreren Kliniken in Deutschland über eine Gesamtdauer von 4 Jahren durchgeführt. Es sollen insgesamt 127 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert und finanziert durch die Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn. Die Finanzierung erfolgt mit Unterstützung der Firma PFIZER Pharma GmbH. Des Weiteren wird das in der Studie eingesetzte Prüfmedikament von der Firma PFIZER Pharma GmbH hergestellt und kostenlos zur Verfügung gestellt. Alle Rechte an der in der Studie gewonnenen Erkenntnisse fallen dem Sponsor der Studie, der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, zu. PFIZER Pharma GmbH erhält lediglich einen Abschlussbericht mit zusammengefassten Studiendaten. Zudem wird PFIZER Pharma GmbH das Recht eingeräumt, die im Abschlussbericht enthaltenen Ergebnisse zu eigenen Zwecken zu verwenden

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.

Der Arzt, der für Sie während der klinischen Prüfung Ihr Ansprechpartner ist, wird als Prüfarzt bezeichnet. Der Prüfarzt 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. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Bei Ihnen wurde eine chronisch myeloische Leukämie (CML), eine seltene Form von Blutkrebs diagnostiziert. Der Begriff Leukämie bedeutet übersetzt „weißes Blut“. Bei den Patienten kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung von speziellen weißen Blutkörperchen (Leukozyten), den so genannten Granulozyten, im Blut und Knochenmark. Ihre Erkrankung befindet sich in der chronischen (lang andauernden) Phase und Sie wurden bereits mit Nilotinib oder Dasatinib behandelt. Diese Therapie haben Sie entweder nicht vertragen oder aber Ihre Erkrankung spricht auf diese Therapie nicht an.

Derzeit gelten die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als medikamentöser „Goldstandard“ der CML-Behandlung. Man unterscheidet TKI der ersten, zweiten und dritten Generation, die nacheinander auf den Markt gekommen sind. Dabei kommen Imatinib als TKI der ersten Generation sowie Nilotinib und Dasatinib als TKI der zweiten Generation zur primären Behandlung der CML in der chronischen Phase bevorzugt zum Einsatz. Bosutinib ist ebenfalls ein TKI der zweiten Generation, der in verschiedenen Studien eine gute Wirksamkeit bewiesen hat.

Im Vergleich zu Imatinib zeigte Bosutinib ein besseres molekulares Ansprechen. Eine Überlegenheit im zytogenetischen Ansprechen nach 12 Monaten war jedoch nicht nachweisbar. Dies lag unter anderem daran, dass eine erhöhte Anzahl an Patienten die Einnahme von Bosutinib vorzeitig beendete. Bosutinib verursacht in der aktuell verwendeten Dosierung häufig Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes wie z.B. Durchfall und Erbrechen. Während Bosutinib meistens aufgrund des Auftretens von

Nebenwirkungen abgesetzt wird, wird die Therapie mit Imatinib eher wegen fehlender Wirksamkeit beendet.

Der Beginn mit einer niedrigeren Dosis mit anschließender langsamer Dosissteigerung von Bosutinib könnte die Nebenwirkungsraten bei erhaltener oder sogar verbesserter Wirksamkeit senken und somit eine Alternative für die Behandlung von CML-Patienten in der chronischen Phase darstellen. Ausgehend von einer niedrigeren Dosis wird die Dosis von 300 mg pro Tag in dieser Studie stufenweise bis zum Erreichen der Standarddosis von 500 mg pro Tag gesteigert.

Trotz der hohen Wirksamkeit von Dasatinib und Nilotinib, gibt es nicht wenig Patienten, bei denen diese Therapie nicht dauerhaft wirkt oder ausreichend vertragen wird. Die optimale Strategie zur Behandlung dieser Patienten fehlt derzeit noch. Ebenso fehlen Studien, die den Einsatz von Bosutinib nach einer Vorbehandlung mit Dasatinib und Nilotinib untersuchen. Diese Studie kann Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bosutinib nach erfolgloser Primärbehandlung mit Dasatinib und Nilotinib liefern. So können eventuell neue Therapiestrategie für Patienten mit CML entwickelt werden.

Im Rahmen der Studie werden zudem 6 verschiedene Forschungsprojekte der Universitäten Bonn und Berlin, Aachen und Liverpool als Substudien durchgeführt. Die Substudien untersuchen im Einzelnen:

- Substudie 1: Mögliche Unterschiede im Auftreten von Komplikationen im Gefäßsystem bei Tyrosinkinaseinhibitoren.
- Substudie 2: Messung der Konzentration des Wirkstoffs Bosutinib im Blut, um Rückschlüsse auf individuelle Unterschiede im Ansprechen bzw. Auftreten von Nebenwirkungen zu ermöglichen.
- Substudie 3: Durchführung von genanalytischen Verfahren mit dem Ziel den jeweilig „besten“ Tyrosinkinaseinhibitor für den Patienten zu bestimmen und so die Therapie optimieren zu können.
- Substudie 4: Untersuchung der Rolle der Telomere (Endteil der Chromosomen) als mögliche Marker für das Therapieansprechen / Fortschreiten der Erkrankung.
- Substudie 5: Untersuchung des Einflusses von Begleiterkrankungen auf das Auftreten von Nebenwirkungen mittels 3 verschiedener Skalen.
- Substudie 6: Untersuchung der Rolle bestimmter Neurotransmitter (Botenstoffe, die die Erregungsüberleitung an Nervenzellen regeln) bei der Entstehung von durch Bosutinib verursachten Durchfällen.

Die Studienteilnehmer werden für die Substudien in zwei Untersuchungsgruppen geteilt. Um die Blutmenge, welche zum Zweck der Substudien entnommen wird, gering zu halten, nimmt eine Gruppe an den Substudien 1, 3 und 4 teil; die andere Gruppe nimmt an den Substudien 2 und 6 teil. Die Substudie 5 wird bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, da hierfür keine Blutproben benötigt werden.

Bosutinib ist in den USA und durch die Europäische Kommission zugelassen zur Behandlung von CML Patienten, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die übliche Dosierung beträgt 500 mg Bosutinib einmal täglich. Im Rahmen dieser Studie wird bei Patienten in der chronischen Phase der CML eine initiale langsame Dosissteigerung von Bosutinib (d.h. die Gabe einer niedrigeren Dosis zu Therapiebeginn) im Anschluss an eine Behandlung mit Nilotinib und Dasatinib erprobt, d.h. es ist von der Behörde für diese Art der Behandlung noch nicht zugelassen.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Diese Studie ist nicht Placebo (Scheinpräparat) kontrolliert. Sie erhalten im Rahmen dieser klinischen Prüfung Bosutinib in jedem Fall.

Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Prinzipiell teilnehmen können alle Patienten mit CML in der chronischen Phase, die kein Ansprechen/keine Verträglichkeit auf die Vorbehandlung mit Dasatinib oder Nilotinib gezeigt haben. Erst nach Einwilligung zur prinzipiellen Studienteilnahme werden genau festgelegte Voruntersuchungen durchgeführt.

Im Einzelnen werden vor der Studie bei der Aufnahmeuntersuchung (Screening) folgende Untersuchungen erfolgen:

- Erhebung von Geschlecht und Alter
- Ausführliche Erhebung und Dokumentation der Krankengeschichte
- Erhebung und Dokumentation der Begleitmedikamente
- Beurteilung der Lebensqualität mittels standardisiertem Fragebogen
- Körperliche Untersuchung mit Erhebung von Körpergröße und Gewicht
- Erhebung der Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Körpertemperatur)
- 12-Kanal EKG (Elektrokardiogramm)
- Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Gewinnung einer Knochenmarkprobe: Kontrolle des zytologischen* Ansprechens und Substudie 2, 3, 4 (*siehe Erläuterung Kapitel 5)
- Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Differentialblutbild, Blutgerinnung, Blutsalzen, Leber-, Nieren- und Entzündungswerten, Blutfetten, Nüchtern-Blutzucker, Langzeitblutzucker
- Blutentnahme zur genetischen Diagnostik: BCR-ABL-Quantifizierung* = molekulares Monitoring (*siehe Erläuterung Kapitel 5)
- Blutentnahme für Substudien (27 ml in 3 Blutröhrchen bei der Teilnahme an den Substudien 1, 3 und 4; 18 ml in 3 Blutröhrchen bei der Teilnahme an den Substudien 2 und 6)

Durch die durchgeführten Untersuchungen kann abgeschätzt werden, ob eine Behandlung im Rahmen der Studie für Sie sinnvoll und sicher ist. Endgültig in die Studie eingeschlossen werden nur Patienten, die alle Kriterien erfüllen.

Während der Behandlungsphase erfolgen nach Therapieeinleitung die Wiedervorstellungen in den ersten drei Monaten zweiwöchentlich, im weiteren Verlauf der Studie dann in 3-monatigen Abständen. Über die Gesamtdauer der Studie ergeben sich somit in der Regel 14 Wiedervorstellungen. Im Rahmen der Wiedervorstellungen werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Erfragen von neu aufgetretenen Beschwerden oder Problemen
- Erfragen der Begleitmedikamente
- Beurteilung der Lebensqualität mittels standardisiertem Fragebogen
- Körperliche Untersuchung mit Erhebung von Körpergröße und Gewicht
- Erhebung der Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Körpertemperatur)
- 12-Kanal EKG
- Sonografische Untersuchung der Milz (an Tag 1 =Therapiebeginn, nach 12 und 24 Monaten)
- Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Differentialblutbild, Blutsalzen, Leber-, Nieren- und Entzündungswerten
- Blutentnahme zur genetischen Diagnostik: BCR-ABL-Quantifizierung* = molekulares Monitoring (nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten, *siehe Erläuterung Kapitel 5)
- Blutentnahme zur Bestimmung von Blutgerinnung, Blutfetten, Nüchtern-Blutzucker, Langzeitblutzucker (nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten)
- Blutentnahme für Substudien (maximal 45 ml in 5 Blutröhrchen pro Untersuchungszeitpunkt/Blutentnahme bei der Teilnahme an den Substudien 1, 3 und 4; maximal 27 ml in 3 Blutröhrchen pro Untersuchungszeitpunkt/Blut-

entnahme bei der Teilnahme an den Substudien 2 und 6; dabei wird die Blutentnahme nicht bei jeder Wiedervorstellung, sondern über die Gesamtstudiedauer verteilt durchgeführt)

- Gewinnung einer Knochenmarkprobe: Kontrolle des zytologischen* Ansprechens und Substudie 2, 3, 4 (nach 3, 6 und 12 Monaten, im Falle mangelnden Ansprechens auf die Therapie oder Fortschreitens der Erkrankung auch nach 18 und 24 Monaten, *siehe Erläuterung Kapitel 5))

Bei regulären Visiten müssen Sie mit einem Zeitaufwand von circa 30 Minuten rechnen. Je nach aufgetretenen Problemen müssen weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden, die aber der klinischen Routine entsprechen. Es ist wichtig, dass Sie zu Ihrer eigenen Sicherheit die Vorstellungstermine zu den festgelegten Zeitpunkten wahrnehmen. Nach Ausscheiden aus der Studie oder nach Studienabschluss werden Sie nach Maßgabe des betreuenden Studienarztes regulär an dem Studienzentrum weiterbetreut.

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 Studienteilnahme erhalten, informiert werden.

Alle Medikamente, die Sie im Verlauf dieser Studie 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.

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

Es wird erwartet, dass die Therapie mit Bosutinib dazu führt, dass Ihre Erkrankung sowohl im Blut als auch im Knochenmark zurückgedrängt wird und sich Ihre Blutwerte (wenn zu Beginn verändert) wieder normalisieren. Eventuell kann dies soweit gehen, dass das veränderte Protein, welches bei dieser Erkrankung gebildet wird nur noch mit molekulargenetischen Messmethoden oder eventuell auch gar nicht mehr im Blut nachgewiesen werden kann. Da die Wirksamkeit von Bosutinib für die zu untersuchende Fragestellung noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben.

Durch die engmaschige Überwachung im Rahmen der Studie könnten jedoch akute Probleme früher erkannt und behandelt werden, sodass sich für alle Studienteilnehmer potentielle Vorteile ergeben sollten. Außerdem können die Ergebnisse der Studie möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit CML zu verbessern.

Bei Auftreten relevanter Komplikationen wird die Therapie mit der Studienmedikation gestoppt. Des Weiteren ist bei schlechter Verträglichkeit oder persönlichem Wunsch, die Studie abzubrechen, ein Ausscheiden auf eigenen Wunsch ist jederzeit möglich.

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

Die Behandlung mit Bosutinib kann bei allen behandelten Patienten zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die wichtigsten **unerwünschten Wirkungen** und **Gegenanzeigen** werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der folgenden Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 468), Poloxamer 188, Povidon (E 1201), Magnesiumstearat (E 470b); Filmbeschichtung: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b) Eisen(III)-hydroxid-oxid×H₂O (E172, in der 100-mg-Tablette), Eisen(III)-oxid (E 172, in der 500-mg-Tablette)
- Schwere Leberinsuffizienz (bei hauptsächlichlicher Metabolisierung (Abbau) von Bosutinib über die Leber)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Störungen des Verdauungstraktes im Sinne von Unwohlsein und Durchfällen werden sehr häufig am Anfang einer Therapie mit Bosutinib beobachtet und können mitunter auch sehr belastend für den Patienten sein. In den meisten Fällen lassen sich diese Nebenwirkungen aber gut behandeln oder hören von alleine auf. Außerdem können in der Anfangsphase auch Anstiege von bestimmten Laborwerten auftreten, die auf Schäden an Leber und Bauchspeicheldrüse hinweisen. Es kann eventuell nötig sein, Bosutinib für eine kurze Zeit zu pausieren, in den meisten Fällen sind diese Veränderungen aber von alleine rückläufig und hinterlassen keine bleibenden Schäden. Im folgenden Abschnitt finden Sie eine genaue Auflistung der bisher beschriebenen Nebenwirkungen:

Unerwünschte Wirkungen:

Die Häufigkeitsangaben erklären sich wie folgt:

Sehr häufig: bei mehr als einem von zehn Patienten ($\geq 1/10$)

Häufig: bei mehr als einem von hundert und weniger als einem von zehn Patienten ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: bei mehr als einem von tausend und weniger als einem von hundert Patienten ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: bei mehr als einem von zehntausend und weniger als einem von tausend Patienten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: bei weniger als einem von zehntausend Patienten ($< 1/10.000$)

Infektionen:

Sehr häufig: Atemwegsinfektionen

Häufig: Pneumonie (Lungenentzündung), Grippe, Bronchitis, Nasopharyngitis (Infektion des Nasenrachenraums)

Das Auftreten von Infektionen kann eine antibiotische Behandlung und in einigen Fällen auch einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen. Eine Lungenentzündung kann besonders bei immungeschwächten und alten Menschen schwer und gelegentlich auch tödlich verlaufen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Thrombozytopenie (zu wenig Blutplättchen), Neutropenie = zu wenig neutrophile Granulozyten (spezielle weiße Blutkörperchen, die wichtig für die Abwehr von Bakterien sind), Anämie (zu wenig rote Blutkörperchen), Leukopenie (zu wenig weiße Blutkörperchen)

Häufig: febrile Neutropenie (mit Fieber einhergehende Verminderung der neutrophilen Granulozyten)

Gelegentlich: Granulozytopenie (zu wenig Granulozyten)

Ein Abfall der weißen Blutkörperchen kann die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Geht der Abfall der weißen Blutkörperchen mit Fieber einher, wird eine antibiotische Behandlung nötig. Dies kann eventuell zu einer stationären Aufnahme ins Krankenhaus führen.

Bei einem ausgeprägten Abfall der roten Blutkörperchen kann eine Bluttransfusion erforderlich werden (inklusive extrem niedrigem Infektionsrisiko mit Hepatitis, HIV).

Durch die regelmäßige Kontrolle der Blutwerte während der Studie können Veränderungen frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Erkrankung des Immunsystems:

Häufig: Arzneimittelüberempfindlichkeit

Gelegentlich: anaphylaktischer Schock (allergischer Schock)

Ein anaphylaktischer Schock bedarf eventuell einer intensivmedizinischen Behandlung und kann gelegentlich tödlich verlaufen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Appetitverminderung

Häufig: Dehydration (Wassermangel), Hyperkaliämie (zu hohe Konzentration von Kalium im Blut), Hypophosphatämie (zu niedrige Konzentration von Phosphat im Blut)

Ein milder Anstieg der Kaliumwerte im Blutserum ist in der Regel symptomlos. Hohe Kaliumkonzentrationen sind hingegen potentiell lebensgefährlich und äußern sich in Muskelschwäche, Lähmungen und Herzrhythmusstörungen. Durch die regelmäßige Kontrolle der Blutwerte während der Studie können Veränderungen jedoch frühzeitig erkannt werden.

Erkrankung des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindelgefühl, Geschmacksstörung

Erkrankungen des Ohrs:

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Häufig: Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel), EKG-Veränderungen

Gelegentlich: Perikarditis (Herzbeutelentzündung)

Ein kleiner Perikarderguss bedarf keiner Therapie. Bei größeren Perikardergüssen wird eine therapeutische Entlastung mittels Perikardpunktion durchgeführt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums:

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe (Atemnot), Pleuraerguss (Wasseransammlung zwischen Lunge und Lungenfell)

Gelegentlich: respiratorische Insuffizienz (Atemstörung), akutes Lungenödem (Wasserlunge), pulmonale Hypertonie (erhöhter Blutdruck im Lungenkreislauf)

Bei einem Pleuraerguss kann eine Entlastung mittels Pleurapunktion und Thoraxdrainage notwendig werden. Ein Lungenödem ist eine schwere, unter Umständen lebensbedrohliche Erkrankung, die intensivmedizinisch behandelt werden muss. Bei einer pulmonalen Hypertonie versucht man üblicherweise, den Blutdruck in den Lungengefäßen mit Medikamenten zu senken.

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:

Sehr häufig: Diarrhö (Durchfälle), Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen

Häufig: Gastritis (Magenschleimhautentzündung)

Gelegentlich: akute Pankreatitis (Entzündung Bauchspeicheldrüse), gastrointestinale Blutung (Blutung im Magen-Darm-Trakt)

Da eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung schwer und sogar lebensbedrohlich verlaufen kann, erfolgt immer eine Überwachung und Behandlung in der Klinik. Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung wird in der Regel eine Magen- und/oder Darmspiegelung zur Lokalisation und Stillung der Blutung durchgeführt.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Lebertoxizität, abnormale Leberfunktion

Gelegentlich: Leberverletzung

Durch die regelmäßige Überwachung der Leberwerte im Blut kann eine Schädigung der Leber in der Regel rechtzeitig erkannt und die Prüfmedikation abgesetzt werden.

Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Hautausschlag

Häufig: Urtikaria (Nesselsucht), Akne, Juckreiz

Gelegentlich: Erythema multiforme (akute Entzündung der Haut/Schleimhaut), schuppender Hautausschlag, Arzneimittlexanthem

Die oben aufgeführten Hauterkrankungen werden in der Regel symptomatisch behandelt und entwickeln sich üblicherweise nach Absetzen der auslösenden Substanz zurück. Extrem selten kann es im Rahmen von durch Arzneimittel verursachten akuten Hautreaktionen zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie (Gelenkschmerzen)

Häufig: Myalgie (Muskelschmerzen), Rückenschmerzen

Diese Schmerzen lassen sich meist gut mit schmerzlindernden Medikamenten behandeln.

Erkrankungen der Niere und Harnwege:

Häufig: Nierenversagen

Gelegentlich: akutes Nierenversagen, Einschränkung der Nierenfunktion

Die regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte im Blut ermöglicht in der Regel die rechtzeitige Diagnose einer eingeschränkten Nierenfunktion. Sollte dennoch ein akutes Nierenversagen auftreten, wird das Prüfmedikament sofort abgesetzt. Eventuell wird die Ausscheidungsfunktion mit Medikamenten wieder in Gang gebracht. Gelingt dies nicht, wird mit einem Nierenersatzverfahren (Dialyse) die Zeit bis die Nierenfunktion sich erholt hat, überbrückt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Fieber, Ödem (Gewebschwellung aufgrund von Wassereinlagerung), Fatigue (Müdigkeit-, Erschöpfungssyndrom)

Häufig: Thoraxschmerz (Schmerzen im Brustkorb), Schmerzen, Asthenie (Kraftlosigkeit)

Diese Beschwerden werden je nach Schweregrad symptomatisch behandelt und sind nach Absetzen der Prüfmedikation meist rückläufig.

Laboruntersuchungen:

Sehr häufig: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht

Häufig: Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Amylase im Blut erhöht, Kreatininphosphokinase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

Diese Parameter spiegeln die Leber-, Bauchspeicheldrüsen- und Nierenfunktion wieder. Sollte der Verdacht auf eine Einschränkung der Organfunktion bestehen, wird die Prüfmedikation abgesetzt. In der Folge erholt sich in der Regel die Organfunktion von alleine.

Auf möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wird Ihr betreuender Studienarzt achten. Gegebenenfalls wird hier eine Anpassung der bisherigen Medikation notwendig sein.

Insbesondere ist zu beachten, dass eine zeitgleiche Einnahme von sogenannten Protonenpumpenblockern zur Magensäurereduktion mit Bosutinib vermieden werden sollte, da die Aufnahme von Bosutinib in das Blut vom Magensäuregehalt (pH-Wert) abhängig ist. Bevor Sie ein Medikament zur Magenschonung einnehmen, sprechen Sie dies bitte vorher mit Ihrem Arzt im Studienzentrum ab.

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Die durchzuführenden Maßnahmen sind jedoch Standarduntersuchungen mit sehr geringen Risiken. Die Blut-/Knochenmarkspalten, die für die Substudien benötigt werden, werden im Rahmen der Standarduntersuchungen entnommen. Es finden keine zusätzliche Punktionen für die Substudien statt.

Bei der Blutentnahme kann es an der Einstichstelle zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein Bluterguss (blauer Fleck) entstehen, der einige Tage sichtbar ist. In äußerst

selteneren Fällen können auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), eine örtlich begrenzte Entzündung oder eine Infektion an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu dauerhaften Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

Bei der Knochenmarksbiopsie kann es in Einzelfällen während und nach dem Eingriff zu Komplikationen kommen. Hierzu gehören unter anderem:

Selten: Stärkere Blutungen; Blutergüsse, Nachblutungen oder Infektionen an der Punktionsstelle; Haut-, Gewebe-, und Nervenschäden durch die Lagerung und eingriffsbegleitende Maßnahmen mit eventuell dauerhaften Folgen wie Schmerzen, Entzündung, Absterben von Gewebe, Narben sowie Empfindungs-, Funktionsstörungen und Lähmungen.

Sehr selten: Allergien und/oder Unverträglichkeit als Reaktion auf die Gabe von Beruhigungs-, Schmerz- bzw. Betäubungsmitteln, Verletzung von Organen (z.B. Darm, Mittelfell, Lunge, Herz); Notwendigkeit weitergehender Maßnahmen wie Operationen, Gabe von Bluttransfusionen (inklusive extrem niedrigem Infektionsrisiko mit Hepatitis, HIV);

Vor jeder geplanten Knochenmarkpunktion wird in jedem Prüfzentrum eine eigenständige separate Aufklärung zu dem Eingriff nach lokalem Standard erfolgen. Hierbei werden Sie von Ihrem Prüfarzt noch umfassender über die Risiken des Eingriffs aufgeklärt.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte **umgehend** mit. Dies kann ggf. auch telefonisch erfolgen.

Unabhängig von den geplanten Arztbesuchen im Rahmen dieser Studie sollten Sie sich unbedingt kurzfristig bei Ihrem Studienarzt melden, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

- Fieber
- Übelkeit
- Erbrechen
- Andauernder Durchfall
- **Jedes Symptom, das Sie beunruhigt und das Sie selbst nicht sicher hinsichtlich seiner Bedeutung einordnen können**

Sollte der Studienarzt nicht erreichbar sein, oder eines der Symptome außerhalb der normalen Ambulanzzeiten auftreten, so muss eine Vorstellung an der Notaufnahme des behandelnden Zentrums oder bei akut bedrohlichem Krankheitsbild des nächstgelegenen Krankenhauses erfolgen. Die Ärzte dort sollten dann mit dem Prüfzentrum Kontakt aufnehmen.

5. Was bedeutet genetische Diagnostik und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für mich?

In den vergangenen Jahren ist das Verständnis für die Bedeutung von Genen enorm gewachsen. Wir wissen heute, dass Gene auch eine Rolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen. Ursache der CML ist die Veränderung und anschließende Vermehrung einer blutbildenden Stammzelle. Dabei findet in fast allen Fällen ein Stückaustausch zwischen den Chromosomen (Erbgutteilen) 9 und 22 in dieser Stammzelle statt. Die aus diesen Stücken neu zusammengesetzten Erbgutteile haben aber keine normale Funktion mehr, es kommt zur Bildung eines sogenannten Fusionsgens BCR-ABL* (**BCR und ABL sind die wissenschaftlichen Bezeichnungen für diese beiden Stücke, die das neu zusammengesetzte Gen bilden. BCR steht hierbei für: „Breakpoint Cluster Region“ und ABL für: „Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog“*). Dies führt zu einer gesteigerten und unkontrollierten Vermehrung der betroffenen Zellen. Bei der genetischen Diagnostik kommen sogenannte zytogenetische und molekulargenetische Verfahren zum Einsatz. Im Rahmen von zytogenetischen Untersuchungen können Chromosomen (Erbgutteile) mit dem Lichtmikroskop analysieren werden. Im Falle der CML lassen sich durch den

Stückaustausch veränderte Chromosomen nachweisen. Bei der „molekulargenetischen Untersuchung“ kann das BCR-ABL Fusionsgen* (*s.o.) im Blut nachgewiesen werden.

Zur Durchführung von sogenannter „zytogenetischen und molekulargenetischen Diagnostik“ werden Ihnen Blut- und Knochenmarksproben entnommen. Die entnommenen Proben haben zum einen den Zweck Ihre BCR-ABL*-Last (*s.o.) zu messen, d.h. den Marker, der das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt. Auch außerhalb der Studie würde dieser Wert normalerweise alle 3 Monate gemessen werden. Außerdem werden wir im Falle eines Versagens der Therapie eine Mutationsanalyse durchführen, d.h. Ihre Zellen werden überprüft, ob eine Mutation in Ihrem Erbgut aufgetreten ist, die dazu führt, dass Ihre CML-Medikamente nicht mehr wirken können. Auch diese Untersuchung würde außerhalb einer Studie durchgeführt werden, da sie entscheidende Informationen für eine Optimierung Ihrer Therapie liefern kann. Die Ergebnisse beider Untersuchungen werden Ihnen mitgeteilt, da diese direkte Auswirkungen auf die weitere Therapie haben.

Wir respektieren den Wunsch eines Patienten sein persönliches, genetisch festgelegtes Risiko nicht zu kennen. Eine Untersuchung erfolgt daher nur bei explizitem Einverständnis hierzu. **Leider ist eine Studienteilnahme nur im Falle einer genetischen Untersuchung möglich. Die im Rahmen der Studie durchgeführten zyto- und molekulargenetischen Untersuchungen gehören jedoch zur Standarddiagnostik der CML.** Sofern Sie diese Untersuchungen nicht erlauben und somit nicht an der Studie teilnehmen, erwachsen Ihnen daraus aber keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Behandlung.

Zusätzlich werden Sie im Rahmen der oben beschriebenen Substudien gebeten, Blut für Forschungszwecke zu spenden. Ziel dieser Analysen wird es dann jedoch nicht sein, bei Ihnen oder anderen einzelnen Personen, eine Diagnose zu stellen sondern neue Aspekte zur Therapie, Diagnostik und Nebenwirkungen zu untersuchen. Vielmehr sollen bei der vergleichenden Untersuchung von größeren Personengruppen genetische Zusammenhänge ermittelt werden. Persönlich können Sie für Ihre Gesundheit keinen unmittelbaren Vorteil oder Nutzen aus dieser zusätzlichen genetischen Analyse erwarten. Die Ergebnisse sind ausschließlich zu Forschungszwecken bestimmt und werden höchstwahrscheinlich keine Konsequenzen für Ihre Person haben. Deshalb werden Ergebnisse der Forschung insgesamt und individuelle Befunde weder Ihnen noch Ihrem Arzt zugänglich gemacht. Eine Teilnahme an diesem zusätzlichen Forschungsprogramm ist freiwillig. Sofern Sie die Untersuchungen nicht erlauben, erwachsen Ihnen daraus aber keine Nachteile für Ihre Teilnahme an der Studie.

Die entnommenen Blut- und Knochenmarksproben werden sofort mit einer Identifizierungsnummer verschlüsselt, so dass Ihr Name und weitere personenbezogene Daten nicht mehr erkennbar sind. Auch die Labore, welche im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms versuchen neue Aspekte der Erkrankung zu untersuchen und dabei eventuell auch genetische Analysen anwenden, haben keine Möglichkeit einen Rückschluss auf Ihre Person zu ziehen. Die Zuordnung Ihrer Probe zu Ihrer Person ist nur den am Zentrum direkt mit der Studie betrauten Personen, die der Schweigepflicht unterliegen, möglich. Außerdem können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors die beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, einsehen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist und diese Personen, gemäß dem Datenschutzrecht, befugt sind.

Die Blut- bzw.-Knochenmarkprobe wird Eigentum der Universität Bonn. Sie wird dort aufbewahrt, aber unter Umständen auch an andere Stellen (z.B. Labore) verschickt. Gleichwohl haben Sie jederzeit das Recht, die Vernichtung Ihrer Probe zu verlangen. Bereits erhobene Daten verbleiben auch nach Vernichtung der Probe erhalten, soweit der Personenbezug nicht mehr besteht. Sie sollten sich bewusst sein, dass Sie der Forschung an Ihren Proben mit Ihrer Einwilligung einen beträchtlichen Freiraum einräumen ohne, dass sie auf die im einzelnen vorgenommenen Untersuchungen Einfluss haben. Deshalb bitten wir Sie, diese Einwilligung ausdrücklich durch Ankreuzen in der Einwilligungserklärung zum Ausdruck zu bringen.

Wie bereits weiter oben ausgeführt, ist die Zustimmung zur routinemäßigen genetischen Untersuchung eine Grundvoraussetzung um an der BODO-Studie teilnehmen zu können. Es soll hier aber nochmals explizit darauf hingewiesen werden, dass unabhängig davon die Möglichkeit besteht, eine wissenschaftliche Weiterverwendung der Proben für zusätzliche und zukünftige genetische Untersuchungen zu Forschungszwecken generell auszuschließen.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Außerhalb der Studie stehen derzeit für die Zweitlinientherapie der CML mehrere Tyrosinkinaseinhibitoren zur Verfügung. Welcher für Sie individuell als Therapiealternative geeignet ist, kann Ihnen Ihr behandelnder Arzt unter Einbeziehung Ihrer persönlichen Krankheitsgeschichte und Nebenerkrankungen sagen. Bosutinib ist grundsätzlich ab der zweiten Therapielinie zugelassen, wenn ein anderer Tyrosinkinaseinhibitor nicht als sinnvoll erscheint. Falls Sie sich doch gegen eine Studienteilnahme entscheiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem behandelnden Hämatologen über mögliche Therapiealternativen.

7. Wer darf nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen?

Sie können an dieser klinischen Prüfung nur teilnehmen, wenn Sie an CML in der chronischen Phase leiden und bestimmte Kriterien erfüllen, die der Prüfarzt im Vorfeld abklärt. Außerdem dürfen Sie nicht gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben. Bei vorheriger Teilnahme muss die letzte Einnahme einer Studienmedikation mindestens 30 Tage zurückliegen.

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. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen **Frauen im gebärfähigen Alter** bereits eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Zuverlässige Verhütungsmethoden (Pearl Index <1) sind u.a.:

- Sexuelle Enthaltensamkeit
- Operative Sterilisation
- Intrauterinpeessar (Kupferspirale, Hormonspirale)
- Hormonelle Methoden (Anti-Baby-Pille, Vaginalring, Transdermalpflaster, Depotspritze, Implantate, Hormonspirale)

VORSICHT: orale Verhütungsmethoden sind nur in Kombination mit Barrieremethoden als ausreichend zu betrachten!

Da die Einnahme von Bosutinib häufig zu Erbrechen und Diarrhoeen führt, kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva (Verhütungsmittel) nicht sicher gewährleistet werden. Daher sollte die Anti-Baby-Pille in Kombination mit Bosutinib nicht allein als adäquate Verhütungsmethode angesehen werden, sondern durch die zusätzliche Verwendung von Barrieremethoden (z.B. Kondome, Diaphragma) ergänzt werden. Wir empfehlen Ihnen, dies mit dem betreuenden Prüfarzt zu besprechen.

Männliche Teilnehmer müssen sicherstellen, dass sie während und bis 6 Monate nach Ende dieser klinischen Prüfung keine Kinder zeugen.

Dies ist u.a. gewährleistet (Pearl Index <1):

- wenn Sie operativ sterilisiert worden sind und der Erfolg des Eingriffs durch eine Ejakulatkontrolle bestätigt worden ist
- Sie sexuell enthaltsam leben
- Ihre Partnerin eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwendet (siehe oben)

Auf Grundlage nichtklinischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass Bosutinib die Fortpflanzungsfunktion und die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann. Bosutinib kann zu einer Schädigung des Ungeborenen führen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da Bosutinib mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnte.

Sollten Sie oder Ihre Partnerin während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Die üblichen Untersuchungsintervalle für die Routineversorgung von Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie betragen 3 Monate. Zu Beginn einer Therapie und bei Umstellung auf einen neuen Tyrosinkinaseinhibitor fallen anfangs auch außerhalb der Studie zusätzliche Blutbildkontrollen an, um kurzfristig auftretende Nebenwirkungen früh zu erkennen und dementsprechend behandeln zu können. Während der Dosissteigerung in den ersten 3 Monaten der Studienteilnahme stellen Sie sich zweiwöchentlich zur Untersuchung vor bis Sie auf einer Maximaldosis sicher eingestellt sind. Dies würde außerhalb der Studie ähnlich gehandhabt.

Reisekosten werden im Rahmen der Studie daher leider nicht übernommen.

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Im Rahmen der Studie auftretende Schäden sind nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind daher alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes beträgt 500.000,00 Euro für die einzelne versicherte Person dieser klinischen Prüfung. Die Versicherungsbestätigung und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen bei Studienteilnahme in Kopie ausgehändigt.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, unverzüglich dem Versicherer anzeigen um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden.

Versicherungsunternehmen: HDI-Gerling Industrierversicherung AG

Versicherungsnummer: 57 010323 03010

Anschrift: Riethorst 2

30659 Hannover

Versicherungsmakler: Ecclesia Mildenerger HOSPITAL GmbH

Klingenbergstr. 4

32754 Detmold

Niederlassung Düsseldorf
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Telefon: 05231/6036 547
Telefax: 05231/6036 444

Zusätzlich wurde eine Wegeunfallversicherung für die Studienteilnehmer abgeschlossen. Sie sind versichert auf dem direkten Weg vom jeweiligen Wohnort zum Untersuchungsort und zurück. Der Versicherungsumfang beträgt für die einzelne versicherte Person dieser klinischen Prüfung bei Tod 50.000,00 Euro und bei Invalidität 100.000,00 Euro. Sind mehrere Studienteilnehmer von einem Unfall betroffen gilt eine Summe von 25.000.000,00 Euro als Höchstversicherungssumme für den Invaliditäts- und/oder Todesfall für alle Versicherten.

Versicherungsunternehmen: SV Sparkassen Versicherung AG

Versicherungsnummer: 50 059 240/795
Anschrift: Löwentorstrasse 65
70376 Stuttgart

Versicherungsmakler: Ecclesia Mildenerger HOSPITAL GmbH
Klingenbergstr. 4
32754 Detmold

Niederlassung Düsseldorf
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Telefon: 05231/6036547
Telefax: 05231/6036 444

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, um den Versicherungsschutz nicht zu verlieren. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

10. 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.

11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

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.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

Gegebenenfalls muss aus bestimmten Gründen in Ihrem Fall auch nur die medikamentöse Behandlung d.h. die Verabreichung der Studienmedikation Bosutinib abgebrochen werden. Oder aber Sie möchten nur die medikamentöse Behandlung mit Bosutinib beenden, nicht aber die Teilnahme an der klinischen Prüfung. In diesem Falle verbleiben Sie in der Studie und stellen sich zu den festgelegten Terminen am Studienzentrum vor. Hierbei profitieren Sie von der engmaschigen klinischen Kontrolle durch den Studienarzt wodurch auftretende Probleme frühzeitig erkannt und behandelt werden können.

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle 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.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Diese Daten werden streng vertraulich behandelt und nur an autorisierte Personen weitergegeben. Zugang haben nur direkt an der Studie mitwirkende oder mit deren Auswertung betraute Personen, die von der Studienleitung bestimmt und zur Verschwiegenheit verpflichtet sind. Auf Anfrage können die Daten auch pseudonymisiert an die zuständigen Bundesbehörden und Ethikkommissionen weitergeleitet werden. Eine Teilnahme an der Studie ist nur bei Zustimmung zur pseudonymisierten Datenspeicherung und Datenweiterleitung möglich.

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.**

13. Was geschieht mit meinen Blut- und Knochenmarksproben

Die von Ihnen während der vorbereitenden Untersuchungen sowie im Verlauf entnommenen und aufbewahrten Proben werden nur mit Nummerncodes und nicht mit Ihrem Namen oder Geburtsdatum beschriftet aufbewahrt. Nach Abschluss der klinischen Prüfung wird etwaiges Restmaterial unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen für weitergehende Untersuchungen aufbewahrt. Hieraus ergeben sich für Sie keine direkten Konsequenzen.

14. 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

e-mail: klinpruefung@bfarm.de

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 Daten 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 und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im betreuenden Studienzentrum aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Vertreter des Sponsors oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Vertreter des Sponsors, Prof. Dr. Dominik Wolf, einen Beauftragten des Sponsors zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 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 jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung 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 über den gesetzlich für die klinische Prüfung von Arzneimitteln vorgeschriebenen Zeitraum aufbewahrt werden. 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 Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*
7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

.....
Name des Hausarztes (Ort)

(bitte ankreuzen):

- Ja**, ich bin mit der wissenschaftlichen – insbesondere genetischen – Weiterverwendung der für die Genetik gewonnenen DNA sowie sonstigem Material wie Blut-, und Knochenmarksproben einverstanden. Ich bin ausdrücklich damit einverstanden, dass die Zwecke wissenschaftlich-medizinischer Forschung, für die meine Probe verwendet wird, heute noch nicht eingegrenzt werden. Mir ist bewusst, dass ich keinen persönlichen Vorteil aus diesen Zusatzuntersuchungen haben werde und dass mir diese Ergebnisse nicht mitgeteilt werden.
- Nein**, ich stimme einer wissenschaftlichen Weiterverwertung meiner oben genannten Proben nicht zu

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

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen für die Patientenversicherung und die Wege-Unfallversicherung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des Patienten

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfarztin