

PATIENTEN-INFORMATION & -EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

T-PLL2 Protokoll der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)

Multizentrische Phase II Studie einer kombinierten Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Alemtuzumab (FMC-Alemtuzumab) bei Patienten mit vorbehandelter und unbehandelter T-Prolymphozytenleukämie

EUDRACT-Nr.: 2008-001421-34

Klinik- / Praxisstempel:

Patient:

Vor-/ Nachname: _____

Geburtsdatum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine T-Prolymphozyten-Leukämie, kurz T-PLL diagnostiziert. Die T-PLL ist eine sehr seltene, bösartige Erkrankung der unreifen T-Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen.

Dieses Merkblatt soll Sie über die Behandlungsmöglichkeiten der T-PLL und die klinische Prüfung im Rahmen der T-PLL2-Studie informieren. Klinische Prüfungen, wie die T-PLL2-Studie sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Medikamente oder Therapiekombinationen 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 Orten durchgeführt; es sollen insgesamt 16 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Studienzentrale der DCLLSG / Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln. Die Firma Genzyme stellt eines der Medikamente (Alemtuzumab) kostenlos zur Verfügung.

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.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. 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?

Bislang wurde bei Ihrer Erkrankung, der T-PLL = T-Zell-Prolymphozytenleukämie keine Standardtherapie festgesetzt. Die Ansprechrate beträgt mit Chemotherapie etwa 30 bis 40%, das krankheitsfreie Intervall bis zum Wiederauftreten der T-PLL ist jedoch nur kurz.

In der T-PLL2-Studie werden drei Chemotherapeutika (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantrone, kurz FMC) mit einem Antikörper (Alemtuzumab) kombiniert und durch eine Alemtuzumab-Erhaltungstherapie ergänzt. Davon erhoffen wir uns, eine anhaltende Rückbildung der Erkrankung zu erzielen und damit die Überlebensaussichten zu verbessern.

Fludarabin ist ein seit langem etabliertes Medikament, welches sowohl zur Erstbehandlung, als auch zur Behandlung der rezidierten B-CLL, einer mit der T-PLL verwandten Erkrankung mit Erfolg angewandt wird. Eine Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid und Mitoxantrone (FMC) wurde in einer vorigen Studie bei der T-PLL geprüft und zeigte eine gute Wirksamkeit mit einem Ansprechen von ca. 60 %. Mit einer herkömmlichen Chemotherapie allein können die Krankheitserscheinungen der T-PLL nur vorübergehend aufgehoben werden, eine dauerhafte Beseitigung bzw. Heilung ist bisher nicht möglich.

Eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit besteht in der Gabe des monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab; die Ansprechrate beträgt etwa 70%, jedoch mit nur einer kurzen Dauer des Ansprechens.

Alemtuzumab ist ein vergleichsweise neues, biologisches Therapeutikum, ein sogenannter monoklonaler Antikörper, der gentechnisch hergestellt wird. Durch Bindung an eine bestimmte Struktur auf der Oberfläche von Körperzellen (CD52-Molekül) führt er zur Zerstörung einer Untergruppe von weißen Blutkörperchen, den Lymphozyten. Normale Lymphozyten sind Teil der körpereigenen Abwehr gegen Infektionen. Die T-PLL geht aus bösartig veränderten Lymphozyten hervor und trägt besonders viele der vom Alemtuzumab erkannten Strukturen (CD52-Molekül) auf der Oberfläche. Daher ist der Antikörper Alemtuzumab gerade bei der T-PLL wirksam.

Alemtuzumab ist bereits für die Behandlung der rezidierten (wiederaufgetretenen) oder refraktären (unempfindlichen) chronischen lymphatischen Leukämie (B-CLL) in Deutschland und den USA zugelassen.

In einer früheren Untersuchung bei 26 Patienten mit T-PLL (T-PLL1-Studie) konnte die Wirksamkeit der Chemotherapie mit den Medikamenten Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (kurz: FMC) gefolgt von der Verabreichung des monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab gezeigt werden. Eine Zwischenauswertung zeigte, dass ca. 60% der Patienten nach der FMC-Chemotherapie angesprochen hatten und nach Gabe von Alemtuzumab ca. 80 %. Um das Ansprechen weiter zu verbessern und um die Zeit bis zum Wiederkehren der T-PLL zu verlängern, soll in der T-PLL2-Studie der Antikörper Alemtuzumab während und nach der FMC-Chemotherapie verabreicht werden.

Ziel der Studie ist es, folgende zwei wichtige Fragen zu untersuchen:

1. Wie wirksam ist die gleichzeitige Gabe von FMC und Alemtuzumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab bei Patienten mit einer T-PLL?
2. Wie ist die Verträglichkeit (Nebenwirkungen) der Chemotherapie FMC und Alemtuzumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab?

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei T-PLL ist die Hoch-Dosis-Chemotherapie mit anschließender Gabe spezieller, aus dem Blut eines Fremdspenders entnommener Zellen (allogene Stammzelltransplantation). Für diese Behandlung müssen zuvor die Übereinstimmung Ihrer Gewebeeigenschaften und des Spenders (HLA-Typisierung) überprüft werden.

Ob diese Behandlungsmöglichkeit für Sie nach der anfänglichen Alemtuzumab-FMC Therapie in Frage kommt, entscheidet Ihr behandelnder Arzt und wird dies mit Ihnen besprechen.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Bei dieser Studie gibt es keinen Vergleichsarm, jeder Patient erhält also die im Prüfplan vorgeschriebene Therapie.

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

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Es kann sein, dass Sie gebeten werden, sich einige Male am Studienzentrum einzufinden, damit alle Tests dafür erhoben werden können. Diese Untersuchungen unterscheiden sich nicht von denen, die bei einer Routinebehandlung üblich wären.

Abgesehen von den ohnehin notwendigen Untersuchungen und Blutabnahmen ist geplant, im Rahmen dieser Studie Blutproben zu gewinnen um zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beizutragen. Da die Diagnosesicherung bei dieser Krankheit sehr schwierig ist bitten wir Sie um eine Blutabnahme zur Bestimmung von Tumormarkern (Immunphänotypisierung) durch das Zentrallabor an der Universitätsklinik Köln. Alle weiteren Blutabnahmen sind ebenso wie die Teilnahme an dieser Studie freiwillig. Sollten Sie diese speziellen Blutabnahmen, die im Rahmen der Studie vorgesehen sind, nicht wünschen, so können Sie diese ohne Angabe von Gründen ablehnen (siehe auch: Zentrale Diagnostik und wissenschaftliche Zusatzuntersuchungen weiter unten).

Vor Beginn der Behandlung werden die folgenden Untersuchungen routinemäßig durchgeführt:

- Erhebung ihrer Krankheitsgeschichte und eine körperliche Untersuchung,
- Untersuchung des Urins,
- Blutuntersuchungen (u.a. Blutbild, Leber- und Nierenwerte, einschließlich Schwangerschaftstest siehe unten),
- Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und Ultraschall oder Computertomographie des Bauches (eventuell auch weitere Aufnahmen mit Ultraschall, einem Computertomographen (CT) oder Magnetresonanztomographen (MRT) falls dies Ihr behandelnder Arzt für notwendig erachtet),
- Ultraschalluntersuchung des Herzens
- Knochenmarkpunktion.

Ob Sie an der klinischen Prüfung teilnehmen können wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen und der Diagnosesicherung abhängen.

Im ersten Behandlungsabschnitt erhalten die Patienten die drei Chemotherapeutika Fludarabin (20mg/m² Körperoberfläche), Cyclophosphamid (200mg/m² Körperoberfläche) und Mitoxantron (6mg/ m² Körperoberfläche) sowie den Antikörper Alemtuzumab. Diese Kombination aller vier Medikamente wird in monatlichen Abständen (Chemotherapie-Zyklen), maximal viermal verabreicht. Fludarabin und Cyclophosphamid werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen und Mitoxantron nur am ersten Tag des Chemotherapiezyklus als Infusion über eine Vene verabreicht. Im ersten und zweiten Chemotherapiezyklus werden jeweils 10 mg des Antikörpers Alemtuzumab an drei Tagen unter die Haut gespritzt. Im dritten und vierten Chemotherapiezyklus erhalten Patienten, die sehr gut auf die Therapie angesprochen haben 10 mg des Antikörpers an drei Tagen als Spritze unter die Haut.

Patienten, bei denen keine oder nur eine teilweise Verbesserung des Krankheitszustands erreicht wurde, erhalten 30 mg des Antikörpers an drei Tagen als Spritze unter die Haut. Nach dem zweiten Zyklus erfolgt eine erste Überprüfung, ob Sie auf die Therapie ansprechen und sich die T-PLL zurückdrängen lässt. Sollte sich hierbei herausstellen, dass die Krankheit fortschreitet, wird die Therapie beendet und Ihr behandelnder Arzt wird eine andere mögliche Behandlung mit Ihnen besprechen.

Der zweite Behandlungsabschnitt mit der Alemtuzumab-Erhaltungstherapie beginnt drei Monate nach der letzten Chemotherapie am Tag der Abschlussuntersuchung. Über insgesamt 6 Monate wird einmal monatlich und dann noch zwei weitere Male im Abstand von 3 Monaten (d.h. Monat 10 und 13 nach der Abschlussuntersuchung) wiederum 30mg Alemtuzumab unter die Haut verabreicht.

In manchen Fällen können nach der Alemtuzumab-Gabe Nebenwirkungen auftreten, daher erhalten Sie jeweils ca. 30 Minuten vorher eine Begleittherapie, die eine bessere Verträglichkeit sicherstellt (1000 mg Paracetamol als Tablette, ein Antihistaminikum und 100 mg Prednisolon über die Vene). Im weiteren Verlauf erhalten Sie diese Therapie immer am ersten Tag eines Zyklus.

Um die Nebenwirkungen der Chemotherapie, insbesondere die Übelkeit (s. unten), abzumildern erhalten Sie ebenfalls über die Vene ein Mittel gegen Übelkeit (z.B. Tropisetron).

Da Alemtuzumab und Fludarabin/Cyclophosphamid/Mitoxantrone neben den bösartigen T-PLL-Zellen auch gesunde Immunzellen (Abwehrzellen) angreifen, besteht für Sie eine erhöhte Infektionsgefahr. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie während und noch mindestens vier weitere Monate nach Abschluss der Therapie Medikamente zur Vermeidung von Infektionen gemäß der Anweisung Ihres Arztes einnehmen. Hierbei handelt es sich um ein Antibiotikum (Trimethoprim/Sulfamethoxazol z.B. Cotrim forte® 1 Tablette dreimal pro Woche) sowie ein Mittel gegen Virusinfektionen (Valacyclovir z.B. Valtrex® zweimal 500 mg pro Tag).

Im Hinblick auf Ihre Ernährung bestehen während der Prüfung keinerlei Einschränkungen. Da die gleichzeitige Anwendung von verschiedenen Arzneimitteln schädlich sein kann, ist Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, Ihnen bestimmte andere Arzneimittel während der Prüfbehandlung nicht zu verabreichen (hauptsächlich solche, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden). Damit Sie von Ihrem Arzt hinsichtlich Ihrer Gesundheit optimal versorgt werden, müssen Sie Ihren Arzt während der Prüfung über sämtliche Arzneimittel in Kenntnis setzen, die Sie momentan anwenden oder erwerben bzw. anwenden möchten. Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Darüber hinaus müssen Sie während der Dauer der Studie die Anweisungen des Arztes befolgen und diesen über eine Veränderung Ihres gesundheitlichen Wohlbefindens unverzüglich informieren. Dies gilt insbesondere für Infektionen und Therapienebenwirkungen, aber auch andere Umstände, die den Verlauf der Studie beeinflussen können, wie Nebenwirkungen, nicht studienbedingte ärztliche Maßnahmen und Schwangerschaften.

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. Sie erhalten einen Studienaussweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten. Während der Prüfung dürfen Sie kein Blut spenden.

Alle 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.

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

Derzeit gibt es keine Standardtherapie für die Behandlung der T-PLL, Therapien mit nachgewiesenem Nutzen sind die FMC-Chemotherapie gefolgt von einer Alemtuzumab-Erhaltungstherapie, die Kombinations-Chemotherapie CHOP oder eine alleinige Alemtuzumab-Behandlung. Wenn Sie im Rahmen der T-PLL2-Studie zusätzlich während der FMC-Chemotherapie mit Alemtuzumab behandelt werden, kann eventuell das Ansprechen und die Dauer der krankheitsfreien Zeit verbessert werden.

Da dieser zusätzliche Nutzen noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Vorteil haben und eventuell mehr Nebenwirkungen auftreten.

In jedem Fall können Sie aber dazu beitragen, das Wissen über die T-PLL und ihre Behandlung zukünftig zu verbessern.

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

Die meisten der hier aufgeführten Risiken entstehen durch die Behandlung der T-PLL mit einer Chemotherapie oder durch Untersuchungen und Prozeduren vor, während und nach der Therapie. Diese würden größtenteils ohnehin durchgeführt, unabhängig davon, ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht.

Mögliche Nebenwirkungen durch Prozeduren:

Risiken, die mit der Abnahme von Blut in Zusammenhang stehen, könnten geringfügige Schmerzen durch den Einstich, Bluterguss, Blutungen, Infektion oder Ohnmacht beinhalten. Es wird jede Anstrengung unternommen, Beschwerden auf ein Minimum zu reduzieren.

Die Verabreichung der Chemotherapeutika über die Vene, z.B. am Arm kann zu Venenentzündungen führen, bei versehentlicher Injektion neben die Vene (paravasal) kann es insbesondere durch Mitoxantron zu einer schmerzhaften Gewebereizung mit nur langsam verblässender blauer Hautverfärbung kommen. Bei einem Durchstechen der Vene kann das Medikament in das umliegende Gewebe gelangen ([Paravasat](#)). Bei gewebsreizenden Medikamenten kann das zu einem örtlichen Absterben des Gewebes ([Nekrose](#)) führen.

Je nach Zustand der Wunde ist es möglich, dass diese auch chirurgisch durch Ausschneiden der Wundränder (Debridement) behandelt werden muss.

Im Zusammenhang mit der Injektion von Alemtuzumab unter die Haut kann es zu Schmerzen und kleinen Blutungen bei der Injektion oder Schmerzen durch Blutergüsse oder Gewebeschwellung an der Einstichstelle kommen. In seltenen Fällen kann es durch die Injektionen auch zu knötchenförmigen Verhärtungen kommen, die länger bestehen bleiben. Im Zusammenhang mit den CT-Untersuchungen kann es selten durch das Kontrastmittel, das während der Untersuchung in die Vene gespritzt wird, zu allergischen Reaktionen kommen. Solche allergischen Reaktionen können Juckreiz, Ausschlag oder in schweren Fällen Atembeschwerden und eine bedenkliche Absenkung des Blutdrucks beinhalten. Wenn Sie eine bekannte Röntgen-Kontrastmittel-Allergie haben, teilen Sie dies unbedingt Ihrem Arzt und Röntgenarzt mit. Zusätzlich sind Sie während jeder Röntgenuntersuchung einer kleinen Menge Strahlung ausgesetzt.

Die Knochenmarkbiopsie ist heutzutage ein risikoarmes Routineverfahren und wird mit einer lokalen Betäubung durchgeführt. Die Gewebeentnahme selbst ist meistens schmerzarm, die Punktion bzw. das Einführen des Schneidgewindes kann jedoch schmerzhaft sein. Trotz größter Sorgfalt kann es jedoch auch bei diesen Routineuntersuchungen zu Komplikationen kommen. Selten treten Blutungen, Blutergüsse, Nachblutungen und Infektionen auf (bei weniger als einer von 100 Punktionen). Sehr selten kommt es zu Verletzungen benachbarter Organe, Nerven oder Weichteile (bei weniger als einer von 1000 Punktionen). Noch seltener erfordert dies eine Operation. Durch die Gabe von Beruhigungs-, Schmerz- oder Betäubungsmitteln kann es in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktion

kommen (weniger als 1%). Über die genaue Durchführung dieser Untersuchungen werden Sie noch einmal gesondert von Ihrem behandelndem Arzt aufgeklärt.

Mögliche Nebenwirkungen der Therapie:

Alemtuzumab:

Wie bei allen anderen Medikamenten kann die Therapie mit Alemtuzumab mit Nebenwirkungen verbunden sein. Der Antikörper tötet nicht nur die Tumorzellen, sondern auch bestimmte Immunzellen (B- und T-Lymphozyten) des Körpers ab, was zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Immunsystems und zur erhöhten Infektanfälligkeit führt. Aufgrund der eingeschränkten Immunabwehr wurden während der Behandlung mit Alemtuzumab häufig bakterielle und virale Infekte, wie z.B. Lungenentzündungen und Gürtelrose, beobachtet. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie Medikamente zur Infektionsprophylaxe während und mindestens vier Monate nach Abschluss der Therapie einnehmen und sich während dieser Zeit von möglichen Infektquellen fernhalten. Bei ersten Anzeichen für eine Infektion, wie z.B. Fieber, sollten Sie rasch Ihren behandelnden Arzt aufsuchen. Im Notfall sollten Sie sich in einem Krankenhaus vorstellen und direkt bei der Aufnahme von Ihrer Erkrankung T-PLL und der Behandlung mit Alemtuzumab im Rahmen dieser Studie berichten.

Bei der Gabe von Alemtuzumab über die Vene treten häufig sogenannte infusionsbedingte Nebenwirkungen, wie Schüttelfrost, nicht infektbedingtes Fieber, Übelkeit, Erbrechen, übermäßiges Schwitzen, niedriger Blutdruck, Müdigkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot, Kopfweh, Durchfall und Appetitlosigkeit auf. Bei der Anwendung von Alemtuzumab über eine Injektion in die Haut, wie Sie sie erhalten werden, sind diese Nebenwirkungen viel schwächer ausgeprägt und nehmen im Verlauf der Therapie ab. Sie sind nur selten schwerer ausgeprägt und können gut durch die vorbeugend verabreichte Begleittherapie gelindert werden.

Aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen möchten wir Sie außerdem darüber informieren, das in Einzelfällen folgende, eventuell mit Alemtuzumab in Zusammenhang stehende, Nebenwirkungen aufgetreten sind: Abszess (eitrige Entzündung, die örtlich begrenzt bleibt), Allergische Reaktion, Bluthochdruck, Rückenschmerzen, Herzrhythmusstörungen, kardio- und zerebrovaskuläre Beschwerden (d.h. die Gefäße des Herzens oder Gehirns betreffende Beschwerden), Anorexie (Appetitlosigkeit), Verstopfung, Stomatitis (Mundschleimhautentzündung), Blutbildveränderungen, Azidose (Übersäuerung des Blutes), Arthritis (Gelenkentzündung), Hirnblutung, Neuralgie (Nervenschmerzen), Lungenfunktionsstörungen, Pneumonie (Lungenentzündung), Lungenödem (Wasseransammlung in der Lunge) und Dyspnoe (Luftnot), Hautveränderungen (Juckreiz, Ausschlag, Schwitzen), Geschmacksverlust, Hämaturie (Blut im Urin), Änderungen des Harnverhaltens. Diese Symptome waren in der Regel von leichter Ausprägung.

Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron:

Alle drei Chemotherapeutika, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron, hemmen die Neubildung der Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) und der anderen im Knochenmark gebildeten Blutzellen (rote Blutkörperchen und Blutplättchen). Dadurch kann es zu einer Verschlechterung des Blutbildes kommen und es können Transfusionen notwendig werden. Über die jeweilige Notwendigkeit, den Nutzen und das Risiko von Transfusionen werden Sie von Ihrem behandelnden Prüfarzt informiert. Durch die Hemmung der Neubildung der weißen Blutkörperchen ist Ihr Abwehrsystem während und insbesondere um den 10. Tag nach der Chemotherapie geschwächt und Sie sind infektanfälliger als sonst, weshalb Lungenentzündungen, Virusinfekte, Durchfall, seltener auch Sepsis (Blutvergiftung) und atypische Infekte auftreten können.

Als weitere wichtige und häufige Nebenwirkungen der Durchführung der Chemotherapie (Aufreten bei einem oder mehr von einhundert behandelten Patienten) sind Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, sowie Müdigkeit, Schwäche und allgemeines Unwohlsein (Malaise) zu nennen. Zur Abschwächung der Übelkeit erhalten Sie kurz vor der Verabreichung der Therapie Tropisetron oder ein ähnliches Medikament über die Vene. Darüberhinaus kann es auch zu Schleimhautschädigungen (Mucositis), Durchfall oder Verstopfung (Obstipation) und Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe mit Schwellungen

(Ödem) oder Hautausschlägen kommen. In seltenen Fällen tritt auch Haarausfall (Alopecie) oder Nervenschädigungen mit Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schwäche der Gliedmaßen (periphere Neuropathie) auf.

Seltene Nebenwirkungen (Aufreten bei weniger als bei einem von einhundert behandelten Patienten) umfassen Veränderungen der Enzyme von Leber und Bauchspeicheldrüse, Koma, Verwirrtheit, Erregung, Sehstörungen und Blindheit, Atemnot, Husten, Überempfindlichkeitsreaktionen der Lunge, Lungenfibrose (Vermehrung des Bindegewebes in der Lunge; hieraus kann ein Funktionsverlust der Lunge folgen), Herzinsuffizienz ("Herzschwäche"), Herzrhythmusstörungen, blutige Harnblasenentzündung, Schädigung der Nieren, Pigmentveränderungen an Händen und Füßen ("braune Flecken"), Elektrolytstörungen (Veränderungen der "Blutsalze"). Wie bei jeder Chemotherapie kann auch bei dieser Behandlung die Verursachung eines zweiten Tumors nicht ausgeschlossen werden.

Die Gabe von Cyclophosphamid kann zu einer dauerhaften Unfruchtbarkeit, insbesondere bei Männern, führen. Ein weiteres Risiko der Cyclophosphamid-Therapie ist die Blasen-schädigung (hämorrhagische Zystitis), deren Warnsymptome blutiger Urin oder Schmerzen / Brennen beim Wasserlassen ist. Zur Senkung des Risikos der Blasen-schädigung sollten Sie während der Chemotherapie möglichst 3 bis 4 Liter täglich trinken, sofern keine Erkrankung vorliegt, die dies verbietet (z.B. Herzerkrankung).

Die Mitoxantron-Therapie beinhaltet das Risiko der Herzschädigung, die zu zeitweiligen und umkehrbaren Herzrhythmusstörungen und aber auch zu strukturellen, bleibenden Herzmuskelschäden (Kardiomyopathie) mit dem Risiko der Herzschwäche (Herzinsuffizienz) führen kann.

Ob diese Nebenwirkungen bei der kombinierten Behandlung mit Alemtuzumab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron häufiger auftreten als unter der alleinigen Behandlung ist bisher unklar. Eine Verstärkung beziehungsweise ein häufigeres Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie ist jedoch möglich.

Eine Impfung mit viralem Lebendimpfstoff (atenuierte Viren, z.B. Röteln oder Gelbfieber) darf während der Behandlung im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt werden.

Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Der negative Schwangerschaftstest muss vor der ersten Behandlung vorliegen und darf nicht älter als 1 Woche sein.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen ebenfalls durch sehr sichere Methoden die Empfängnisverhütung gewährleisten. Die Zuverlässigkeit der Methoden kann mit dem sogenannten Pearl-Index gemessen werden. Je niedriger der Pearl-Index ist, desto sicherer ist die Methode. Sichere Methoden haben einen Pearl-Index unter 1: z.B. hormonelle Verhütung mittels Intrauterin-pessar oder Scheidenring. Bitte beachten Sie, dass orale Kontrazeptiva wie Östro-gen- und Gestagenpräparate ["die Pille"] in Kombination mit einer anderen Verhütungsmethode z.B. Barrieremethode (Kondom)) benutzt werden müssen. Eine Schwangerschaft sollte für die Dauer der Therapie und darüber hinaus für weitere sechs Monate absolut vermieden werden. In der Regel wird Patienten nach einer derartigen Behandlung auch geraten, eine Schwangerschaft in den ersten beiden Jahren nach der Therapie zu vermeiden.

Da es durch die Chemotherapie grundsätzlich auch zu Schädigungen der Erbinformation kommen kann, müssen Männer von Therapiebeginn bis einschließlich sechs Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen durchführen (z.B. Abstinenz, Kondom).

Falls Sie bzw. Ihre Partnerin im Verlauf der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach Therapieende dennoch schwanger werden, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren. Darüber hinaus raten wir Ihnen auch, Ihren Arzt bei einer Schwangerschaft in den ersten beiden Jahren nach der Therapie zu informieren.

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, ggf. telefonisch.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Derzeit gibt es für die T-PLL weder zugelassene Medikamente noch eine allgemein anerkannte Standardtherapie außerhalb von Studien.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen. Darüber hinaus sind minderjährige Patienten, schwangere und stillende Frauen und Patienten deren geistige oder körperliche Verfassung die Durchführung der in der Studie geplanten Chemotherapie nicht zulässt.

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

Unter Umständen muss der erste Chemotherapiezyklus der T-PLL2-Studie aus organisatorischen Gründen an einer Klinik/Praxis stattfinden die nicht in der Nähe Ihres Wohnortes liegt, daraus könnten für Sie Fahrtkosten entstehen, die wir leider nicht erstatten können.

Wir werden uns aber bemühen, den behandelnden Arzt Ihrer Wahl bei den zuständigen Behörden schnellstmöglich nachzumelden, damit die weitere Behandlung in der Nähe Ihres Wohnortes stattfinden kann.

9. 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 Ihnen zusammen mit der Patienteninformation ausgehändigt werden.

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

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

Name und Anschrift der Versicherung: HDI-Gerling
Industrie Versicherung AG
Vertragsservice Haftpflicht
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Kontaktperson: Bernhard Hoppe

Telefon: 0049 (0) 211-7482 5404

Fax: 0049 (0) 211-7482 465

Versicherungsnummer: 70-5621716-3

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 abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

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

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Alle Personen, mit denen Sie in Zusammenhang mit dieser Studie zu tun haben oder die zuständig für die Daten- oder Probenerfassung und Verarbeitung sind, sind zu ärztlicher Schweigepflicht und zur Geheimhaltung verpflichtet. Daten innerhalb dieser Stu-

die werden unter einem Code (auch Pseudonym genannt), der sich aus dem Studien-Code, einer Nummer und Ihren Initialen zusammensetzt, erfasst und gespeichert. Der Code erlaubt keine Rückschlüsse auf Ihre Identität. Die personenbezogenen Informationen (Name und Adresse) werden in einem separaten und geheimen Dokument mit dem Pseudonym verknüpft. Die Information über das behandelnde Prüfzentrum wird in einem zweiten separaten und geheimen Dokument mit der Zentrumsnummer gespeichert. Die Geheimhaltung dieser beiden zusätzlichen Dokumente und die Trennung dieser von der Studiendatenbank gewährleistet, dass niemand Rückschlüsse auf Ihre Identität ziehen kann.

Ihre Initialen und Geburtsdatum und der Code sind zusätzlich in geheimen und separaten Dokumenten in den zentralen Labors erfasst, da die Blutproben dort mit Code versehen ankommen. Diese Proben werden im Labor mit Aufklebern, die nur noch den Code enthalten, versehen, um den Datenschutz zu gewährleisten. Datenaustausch mit dem Prüfzentrum erfolgt ausschließlich über den Code. Sollten sich Probleme mit der Codebenutzung ergeben würde in der Kommunikation mit den Zentrallaboren auf Ihre Initialen und Geburtsdatum zurückgegriffen werden, so dass es zu keinen Verwechslungen der Proben kommen kann. Zu diesem Code haben nur wenige leitende und speziell geschulte Mitarbeiter der DCLLSG Zugang (Prüfleiter, Stellvertreter, Studienarzt, Studienassistent, Laborleiter).

Alle Untersuchungsergebnisse werden nur in anonymisierter Form in Veröffentlichungen verwendet. Einzelne Ergebnisse der Studie können unter diesem Code Ihrem Arzt oder Mitarbeitern der klinischen Prüfung, an Monitore und an Aufsichtsbehörden weitergegeben werden. Ihr Name wird in keiner dieser Fälle verwendet werden. Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen Monitore und Aufsichtsbehörden auch Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen (z.B. im Wege der Interviewtechnik). Deutsche und andere Aufsichtsbehörden dürfen nur in Ausnahmefällen Kopien der Unterlagen der klinischen Prüfung anfertigen. Monitore des Auftraggebers der klinischen Prüfung unterliegen zwar nicht der oben genannten ärztlichen Schweigepflicht, weil sie nicht in Ihre Behandlung eingeschaltet sind; die personenbezogenen Daten, bei denen ein Monitor bei der Kontrolle Kenntnis erlangt, stellen aber Betriebsgeheimnisse dar, die er geheim zu halten hat.

Wir möchten um Ihr Einverständnis bitten, dass Daten Ihrer Behandlung und Krankheit dokumentiert und wissenschaftlich ausgewertet werden. Ihre Krankenunterlagen sind vertraulich. Weder Ihr Name noch persönliche Informationen werden in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet, die auf den Daten Ihrer Erkrankung und Behandlung basieren. Weiterhin bitten wir Sie, im Falle eines Widerrufs Ihrer erklärten Einwilligung, die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwenden zu dürfen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen oder löschen zu lassen.

Die Ethik-Kommission der Universität zu Köln hat der Durchführung dieser Studie zugestimmt und die Bundesoberbehörde hat die Durchführung genehmigt. Im Rahmen ihrer Aufgaben kann es sein, dass diese Institutionen die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten überprüfen.

Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

13. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Bei Studieneinschluss ist vorgesehen, jedem Patienten Blutproben mit T-PLL-Zellen (50-80 ml) zu entnehmen. Die Proben werden an die Labors der Deutschen CLL Studiengruppe in Köln und Ulm verschickt. Die Proben werden eingefroren und 10 Jahre lang aufbewahrt, um folgende wissenschaftliche Untersuchungen durchzuführen:

- (1) Zytogenetische Untersuchung (stellt fest, welche Gendefekte in den Lymphozyten die T-PLL ausgelöst haben; es erfolgte keine Untersuchung auf Erbkrankheiten)
- (2) Bestimmung von Merkmalen der Tumorzellen (Immunphänotypisierung) und TCL-1 signaling

Alle Informationen zu Ihrer Person werden dabei in pseudonymisierter Form gespeichert (siehe Punkt 12, Datenschutz).

Die Bestimmung dieser Werte erfolgt z. T. im Rahmen der klinischen Routine ist bei Ihrer Erkrankung aber unabhängig von dieser Studie sinnvoll; sie wird an den jeweiligen Empfängerorten zentral durchgeführt, um die bestmögliche Qualität der Analysen zu gewährleisten.

Die Forschung im wissenschaftlichen Begleitprogramm kann mit Industriepartnern durchgeführt werden. 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.

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.

Beratung durch die Deutsche CLL-Studiengruppe

Bei Fragen können Sie sich jederzeit an die Studienzentrale der Deutschen CLL Studiengruppe wenden:

Studienzentrale:

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)
Uniklinik Köln
Uniklinik I für Innere Medizin
50924 Köln

Telefon: 0221/478 88220
Fax: 0221/478 86886
E-mail: cll-studie@uk-koeln.de

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:

Appendix A

Paul-Ehrlich-Institut:

Paul-Ehrlich-Institut
Referat Klinische Prüfungen
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Telefon: 06103 / 77-1810
Fax: 06103 / 77-1277
E-mail: klinpruefung@pei.de

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2008-001421-34

T-PLL2-Studie der DCLL5G

Multizentrische Phase II Studie einer kombinierten Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Alemtuzumab (FMC-Alemtuzumab) bei Patienten mit vorbehandelter und unbehandelter T-Prolymphozytenleukämie

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie 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 für meine medizinische Behandlung 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 in der DCLLSG Studienzentrale in Köln aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an 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 (Paul-Ehrlich Institut),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut), 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 aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Das Gesamtüberleben ist eines der Studienziele. Auch nach Studienende wird die Studienzentrale meinen Gesundheitsstatus jährlich abfragen. Meine personenbezogenen Daten werden daher (Ihre Zustimmung vorausgesetzt) innerhalb des gesetzlich vorgeschriebenen Rahmens von 10 Jahren aufbewahrt und gepflegt.
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 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 Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**