

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Prüfstelle: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Prüfarzt: \_\_\_\_\_

(Bitte mit Ihrem Klinikstempel versehen)

EUDRACT-Nr.: 2016-002059-89

**Therapie des nodalen Follikulären Lymphoms  
(WHO Grad 1/2) im klinischen Stadium I/II mittels response adaptierter  
involved-site Bestrahlung in Kombination mit GAZYVARO****GAZAI-Studie**

(GAZYVARO and response Adapted Involved-site Radiotherapy)

Eine Studie der **Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der von uns vorgesehenen 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 (ca. 15 Kliniken mit strahlentherapeutischer und hämato-onkologischer Abteilung) innerhalb Deutschlands durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 93 Personen daran teilnehmen.

Die Studie wird hauptverantwortlich durch das Universitätsklinikum Heidelberg, als Sponsor, veranlasst, organisiert und finanziert. Studienleiter (Leiter der Klinischen Prüfung/ LKP) ist Herr Prof. Dr. med. Klaus Herfarth, Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Radioonkologie & Strahlentherapie, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg. Die Studie wird durch den Arzneimittelhersteller Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, finanziell unterstützt.

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 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 ein sog. follikuläres Lymphom festgestellt. Es handelt sich hierbei um eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Nach Abschluss aller Untersuchungen ist die Erkrankung bei Ihnen nur auf einzelne Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells beschränkt. In diesen frühen Stadien (Stadium I/ II) der Erkrankung liegen keine größeren Daten über den Nutzen einer systemischen Chemotherapie vor („systemisch“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Medikamente sich im ganzen Körper verteilen und nicht nur die Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen angreifen können). Die bisherige Standardbehandlung beinhaltet im deutschsprachigen Raum eine großvolumige (ausgedehnte) Bestrahlung. Hiermit kann bei etwa 60% der Patienten ein Wiederauftreten der Erkrankung („Rezidiv“) innerhalb von 8 Jahren verhindert werden, wobei die meisten Rückfälle in den ersten beiden Jahren auftreten. Ziel der ausgedehnten Bestrahlung, d.h. Erfassung auch der scheinbar nicht-betroffenen Lymphknotenbezirke ist es, neben den sichtbar befallenen Lymphknotenregionen auch einen möglichen mikroskopischen, d.h. mit bloßem Auge nicht erkennbaren Lymphknotenbefall in den benachbarten Regionen zu behandeln. Diese Therapie ist allerdings gegenüber einer alleinigen Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenbezirke („involved field“ Bestrahlung) mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf die Blutbildung verbunden.

In einer Vorläuferstudie (MIR-Studie), wurde geprüft, ob durch den Einsatz einer Immuntherapie (Antikörper Rituximab (zugelassenes Medikament mit dem Handelsnamen MabThera®)) das Bestrahlungsfeld verkleinert werden kann (d.h. keine großvolumige Bestrahlung, sondern nur noch Bestrahlung der befallenen Region). Bei nur geringer Toxizität (keine unerwarteten schweren Nebenwirkungen durch die Therapie) konnte dies bestätigt werden. Nach 2 Jahren waren sogar weniger Rückfälle aufgetreten als mit verschiedenen ausgedehnteren Bestrahlungen. Trotz dieser sehr guten Ergebnisse ist die Verwendung des Antikörpers Rituximab in Kombination mit einer Bestrahlung keine Therapieroutine sondern entspricht einem sog. „off-label use“, da für diesen Antikörper nur eine Zulassung in Kombination mit einer Chemotherapie beantragt und erteilt wurde.

Inzwischen existiert ein neuerer Antikörper, der gegen dieselbe Oberflächenstruktur der weißen Blutkörperchen gerichtet ist, aber im Gegensatz zu Rituximab nicht auf Antikörpern der Maus basiert, sondern menschlichen Antikörpern entspricht. Dieser Antikörper heißt Obinutuzumab bzw. sein Handelsname ist GAZYVARO®. Dieser Antikörper ist in Deutschland zugelassen und war bei einer vergleichenden Studie bei der Behandlung einer Form des Blutkrebses (CLL) effektiver als Rituximab, wenn beide mit einer Chemotherapie kombiniert wurden. In einer Studie mit Patienten mit einem follikulären Lymphom, die nach Chemotherapie in Kombination mit Rituximab ein Rezidiv (Rückfall) hatten oder nicht auf die Therapie angesprochen haben, war der Einsatz einer Chemotherapie Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab deutlich effektiver als die alleinige Chemotherapie. Die Ergebnisse führten zu einer offiziellen Zulassung von Obinutuzumab in Verbindung mit einer Chemotherapie auch für das follikuläre Lymphom.

Hinsichtlich der Bestrahlung konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass einige follikuläre Lymphome sich auch nach einer sehr niedrigen Bestrahlungsdosis komplett zurückbilden können (2 Bestrahlungen statt wie in der MIR-Studie 15 - 20 Bestrahlungen). Es ist jedoch noch nicht bekannt, welche dieser Lymphome auf eine derartige Niedrigdosisbestrahlung reagieren.

Ziel der GAZAI-Studie ist es, festzustellen, ob eine niedrig-dosierte Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen in Kombination mit dem Antikörper Obinutuzumab ähnliche Ergebnisse erzielen kann, wie die oben beschriebene Kombination aus voll dosierter Bestrahlung in Kombination mit Rituximab. Durch die Verwendung von Obinutuzumab ist das Risiko einer allergischen Reaktion wahrscheinlich vermindert (menschlicher Antikörper) und es sind nur 7 statt 8 Infusionen im Vergleich zum Vorgehen in der MIR Studie notwendig. Durch die niedrig dosierte Bestrahlung könnte bei einem guten Therapieansprechen die Strahlenbelastung gegenüber dem jetzigen Behandlungsstandard (in der Regel großvolumige Bestrahlung und höhere Dosis)

deutlich gemindert werden. Zudem reduziert sich hierdurch die Anzahl der Besuche in der Klinik.

Weiterhin soll in dieser Studie einerseits zur genauen Diagnosestellung (Eingangsuntersuchung) und andererseits zur Beurteilung des Therapieansprechens („Response“) eine sogenannte PET/CT (Positronenemmissionstomographie (PET)/ Computertomographie (CT)) durchgeführt werden.

Diese Methode ist ein sehr genaues Meßverfahren, mit dessen Hilfe folgende Fragen beantwortet werden:

- a) **Eingangsuntersuchung:** Diagnosesicherung: welches Stadium Ihrer Erkrankung liegt wirklich vor und ist noch ein Restlymphom vorhanden?
- Stadium III (Lymphombefall auf beiden Seiten des Zwerchfells): keine weitere Studienteilnahme möglich. Behandlung erfolgt gemäß Routine, die Sie mit Ihrem behandelnden Arzt ausführlich besprechen können.
  - Stadium I oder II: Behandlung im Rahmen der Studie möglich.
- b) **Woche 18:** Wie erfolgreich war die bisherige Studientherapie bei Ihnen (Beurteilung des Therapieansprechens („Response“) bei Patienten, die in der Eingangsuntersuchung noch ein Restlymphom zeigten) und welche weitere Therapie ist abhängig von diesem Ergebnis nötig?
- „PET-negativ“(befallene Lymphknoten normal groß oder verkleinert und keine Signalgebung im PET)= Kein Restlymphom vorhanden: dann keine weitere Bestrahlung erforderlich
  - „PET-positiv“= Restlymphom mit positivem PET Signal vorhanden: dann weitere Bestrahlung über 4 Wochen (Gesamtbestrahlungsdosis dieser Patienten entspricht dann der in Vorgängerstudien etablierten Dosis)

Durch diese Untersuchung kann also sichergestellt werden, dass Patienten, die auch nach der Behandlung (Obinutuzumab-Monotherapie und niedrig-dosierte Bestrahlung+Obinutuzumab) in Woche 18 noch ein aktives Restlymphom aufweisen eine „Dosisaufsättigung“ in Form einer weiteren Bestrahlung erhalten.

Mit der klinischen Prüfung soll letztendlich auch untersucht werden, wieviele Patienten gemäß PET-Ergebnis noch eine Dosisaufsättigung (d.h. zusätzliche 18 Bestrahlungen über 4 Wochen) benötigen.

### **Minimale Resterkrankung („Minimal response disease (MRD)“):**

Weiterhin soll mittels einer sehr genauen Messmethode überprüft werden, ob bei Ihnen nach der Behandlung noch Tumorzellen (Lymphomzellen) im Blut nachgewiesen werden können. Dabei ist es möglich eine einzige Tumorzelle unter bis zu 100.000 normalen Zellen zu erkennen und somit eine minimale/geringfügige Resterkrankung festzustellen.

Ziel dieser Untersuchung ist es zu klären, inwieweit anhand des Nachweises einer minimalen Resterkrankung eine Aussage zum Behandlungserfolg gemacht bzw. inwieweit frühzeitig ein Krankheitsrückfall erkannt werden kann. In beiden Fällen wäre zukünftig eine frühzeitige Entscheidung zur Behandlung möglich.

Sie können nur an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie diesen Untersuchungen zustimmen.

Bei der Bestimmung dieser Werte handelt es sich um reine Forschung, aus der Ihnen kein unmittelbarer gesundheitlicher Vorteil entsteht. Sie können durch Ihre Einwilligung mit dazu beitragen, die Erkennung und Behandlung von Lymphdrüsenkrebs zukünftig weiter zu verbessern. Mit den von Ihnen gewonnenen Proben werden nur Untersuchungen zu wissenschaftlichen Fragestellungen zum Themengebiet der Lymphomerkkrankungen durchgeführt. Es ist nicht geplant, Ihnen individuelle Ergebnisse aus diesen reinen Forschungsuntersuchungen mitzuteilen.

### **Informationen zur Prüfsubstanz / zur Studienbehandlung Obinutuzumab**

Obinutuzumab ist ein Eiweiß, ein so genannter Antikörper, der die Fähigkeit besitzt, an

ein anderes Eiweiß (Antigen „CD20“) auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutkörperchen, den B-Zell-Lymphomen, zu binden. Diese werden dadurch für die Immunabwehr des Körpers besser sichtbar und werden angegriffen und zerstört. Das krankhafte Wachstum dieser Zellen wird somit verhindert. Obinutuzumab kann dadurch auch die Anzahl von gesunden B-Zellen in Ihrem Körper erniedrigen und somit eine höhere Infektionsneigung bedingen.

Obinutuzumab ist in Kombination mit der Chemotherapie Bendamustin für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Therapie mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung wieder ein Voranschreiten der Tumorerkrankung aufwiesen, zugelassen und wird über die Vene (i.v.; d.h. in ein Blutgefäß) verabreicht. Hier gehört das Medikament bereits zum Behandlungsstandard.

Die im Rahmen dieser klinischen Prüfung geplante Verwendung von Obinutuzumab ohne Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie findet außerhalb der behördlichen Zulassung statt.

Die genaue Anwendung im Rahmen dieser Studie entnehmen Sie bitte **Kapitel 3**.

### **Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:**

Neben der Hauptfragestellung sollen im Rahmen eines wissenschaftlichen Begleitprogramms neue Erkenntnisse über Ihre Erkrankung erlangt werden, um z.B. die Behandlung zukünftiger Patienten noch besser auf die individuellen Erfordernisse anpassen zu können.

Genetische und molekulare Analysen: Möglicherweise haben genetische Faktoren oder Veränderungen auf Zellebene (molekulare Veränderungen) einen Einfluss auf die Entstehung Ihrer Tumorerkrankung und den Erfolg der bei Ihnen angewandten Therapien. Deshalb soll geprüft werden, welche genetischen Unterschiede zwischen den Lymphomen bestehen, die erfolgreich mit der niedrigen Strahlendosis behandelt werden konnten und denen, die eine Dosisaufsättigung benötigen. Dazu wird aus dem Tumormaterial, das bereits zur Diagnosesicherung bei Ihnen entfernt wurde, Erbsubstanz (DNS) gewonnen und von Referenzpathologen ausgewertet.

Die genetischen Untersuchungen beziehen sich lediglich auf die Lymphomerkkrankung. Ziel ist es, genetische Muster zu erkennen, die z.B. Hinweise für ein gutes Ansprechen auf die niedrig dosierte Strahlentherapie liefern.

Für diese Untersuchungen im Rahmen der Begleitforschung bitten wir Sie auf der Einwilligungserklärung zur Hauptstudie um gesonderte Einwilligung.

Für den unwahrscheinlichen Fall, dass bei diesen Untersuchungen Zufallsbefunde erhoben werden, die für Sie unter Umständen weitreichende (nicht immer nur positive) Konsequenzen haben könnten (z.B. ein Gendefekt, der eine weitere schwerwiegende Krankheit nach sich ziehen kann), müssen Sie im Falle einer Teilnahme bei den Begleituntersuchungen im Vorfeld festlegen, ob wir Sie über solche Zufallsbefunde dann informieren sollen.

Die Teilnahme an der Begleitforschung ist freiwillig. Sie können die zusätzlichen Untersuchungen unabhängig von der Teilnahme an der Hauptstudie ablehnen bzw. zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass sich ein Nachteil für Ihre weitere medizinische Betreuung ergibt.

## **2. Erhalte ich die Studientherapie auf jeden Fall?**

Alle Studienteilnehmer erhalten die Studientherapie (Obinutuzumab (7 Infusionen)) und eine Bestrahlung über 2 Bestrahlungssitzungen.

Studienteilnehmer, die nach dieser Behandlung in Woche 18 noch ein Restlymphom (nachgewiesen mittels PET-CT) aufweisen, erhalten weitere vier Wochen eine Bestrahlung („Dosisaufsättigung“ mit 18 Bestrahlungssitzungen).

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

Wie bei der Standardtherapie des folliculären Lymphoms sind regelmäßige Untersuchungen zur Kontrolle der Therapieverträglichkeit und zur Kontrolle der Ausbreitung Ihrer Erkrankung erforderlich. Da bei der Behandlung sowohl ein Arzneimittel als auch eine Bestrahlung zum Einsatz kommen, werden Sie sowohl von einer hämato-onkologischen Abteilung als auch einer strahlentherapeutischen Abteilung der jeweiligen Klinik betreut.

Der Studienablauf untergliedert sich in drei Phasen:

- a) Vor Aufnahme in die klinische Prüfung: Untersuchungen zur Diagnosestellung und Prüfung, ob Sie an der Studie teilnehmen können.
- b) Behandlungsphase: Studientherapie (Obinutuzumab Infusion in Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12 und 16; Bestrahlung an zwei aufeinander folgenden Tagen in Woche 9): Dauer insgesamt 16 Wochen
- c) Nachbeobachtungsphase: ggf. weitere Bestrahlung über 4 Wochen (18 Bestrahlungssitzungen) je nach Therapieergebnis und Nachuntersuchungen bis 2,5 Jahre nach erstem Behandlungsbeginn.

#### **3.1 Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung**

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung werden Sie von einem Prüfarzt ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und um Ihre schriftliche Einwilligung gebeten.

Zur Vermeidung unnötiger Risiken klärt Ihr Prüfarzt ab, ob Sie für eine Studienteilnahme geeignet sind. Bitte informieren Sie Ihren Prüfarzt zu Ihrer eigenen Sicherheit umfassend über bisher bestehende Erkrankungen. Geben Sie ihrem Prüfarzt detailliert Auskunft darüber, welche Medikamente Sie eingenommen haben bzw. derzeit einnehmen.

Während der Eingangsuntersuchung werden Sie zu Ihren Vorerkrankungen und Ihrem aktuellen Gesundheitsstatus sowie Ihrer momentanen Fähigkeit Ihren Alltag zu bewältigen befragt und gebeten 2 Fragebögen (30 und 25 Fragen) zu Ihrer aktuellen Lebensqualität zu beantworten. Die Beantwortung der Fragebögen nimmt ca. 20 Minuten in Anspruch.

Auch außerhalb der Studie wird in vielen Kliniken eine sogenannte Referenzuntersuchung des bei Ihnen entnommenen Lymphomgewebes durch besonders qualifizierte Pathologen standardmäßig durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie ist eine solche Untersuchung bei speziellen Pathologen im Vorfeld verpflichtend, um die Diagnose eines folliculären Lymphoms auch wirklich zu bestätigen.

Vor einer Therapie mit Obinutuzumab sollte eine akute Hepatitis (Leberentzündung) und eine HIV Infektion mittels Bluttest (ca. 10 ml, entspricht weniger als 1 Esslöffel) ausgeschlossen werden. Die Blutentnahmen erfolgen im Rahmen weiterer Routineabnahmen, d.h. ein zusätzliches Stechen ist nicht notwendig. Sollten Sie bereits eine bestimmte Form einer Hepatitis durchlaufen haben, wird Ihr Prüfarzt mit Ihnen besprechen, welches zusätzliche Medikament Sie z.B. über einen Zeitraum von 1 Jahr zur Vorbeugung einer Hepatitis Reaktivierung einnehmen sollten (z.B. das Medikament Lamivudin).

#### **Diagnostik Ihrer Erkrankung mittels „FDG-PET/CT“:**

Bei Teilnahme an der Studie erhalten Sie nach Einschluss eine weitere Untersuchung, um die Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung zu dokumentieren. Bei dieser Untersuchung (FDG-PET/CT= <sup>18</sup>F-Fluor-Desoxy-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie) wird Ihnen ein radioaktiv markierter Zucker (<sup>18</sup>F-Fluor-Desoxy-Glucose) in die Vene gespritzt. Dieser Zucker sammelt sich in besonders stoffwechselaktiven Geweben an

(u.a. den befallenen Lymphknoten) bzw. wird dort vermehrt verstoffwechselt. Die Verteilung dieses Zuckers im Körper wird mit einer speziellen Kamera (PET-Scanner) gemessen.

Während der Untersuchung müssen Sie für ca. 25-45 Minuten still liegen. Insgesamt dauert die Untersuchung etwa 2 Stunden.

Es ist wichtig, dass Sie ab 22 Uhr des Vortages oder mindestens 4-6 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung zu sich nehmen und als Flüssigkeit lediglich Wasser trinken. Bei der Untersuchung selbst wird nicht nur die Anreicherung des gespritzten Zuckers gemessen, sondern mittels einer Computertomographie auch ihre räumliche Zuordnung festgestellt.

Sollte in den letzten 4 Monaten und im Abstand von mindestens 5 Wochen zur Lymphknotenentfernung bereits ein solches FDG-PET/CT durchgeführt worden sein, so kann auf ein weiteres FDG-PET/CT verzichtet werden.

Die Untersuchungsergebnisse (+Bilder) werden inklusive der im Vorfeld durchgeführten bildgebenden Untersuchungen an die Studienzentrale des Universitätsklinikums Heidelberg zur zentralen Qualitätssicherung, d.h. zur nochmaligen Beurteilung, geschickt.

Falls sich bei dieser Untersuchung wider Erwarten ein ausgedehnteres Tumorstadium herausstellt (z.B. Befall von Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells, Stadium III), so können Sie nicht weiter an dieser Studie teilnehmen, da die Therapie dann nicht für Sie geeignet ist. Ihr betreuender Arzt wird Ihnen dann mitteilen, welche weitere Behandlung in dieser Situation für Sie in Frage kommt.

Wenn sich im FDG-PET/CT ein sogenanntes frühes Stadium (Stadium I/ II) bestätigen sollte, kann die eigentliche Therapie im Rahmen der Studie beginnen.

Die Möglichkeit Ihrer endgültigen Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird also von den Ergebnissen der Voruntersuchung abhängen.

## **3.2 Behandlungsphase**

### **Studientherapie: Monotherapie und Kombinationstherapie**

Im Rahmen dieser Studie erhalten Sie Obinutuzumab als intravenöse Infusion (i.v., in der Regel über eine Armvene) in einer fixen Dosierung von 1000 mg 1x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 3, 4, 8, 12 und 16. Hierfür müssen jeweils etwa 5 Stunden Zeitaufwand kalkuliert werden.

Nach der fünften Obinutuzumab Infusion erhalten Sie in Woche 9 eine niedrig dosierte Strahlenbehandlung (Dosis 2 x 2 Gy). Die Bestrahlung erfolgt an zwei aufeinander folgenden Tagen.

### **Behandlungsdauer und Dosierung**

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	16
<b>GAZYVARO</b>	1x	1x	1x	1x				1x		1x	1x
<b>Dosis</b>	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg				1000 mg		1000 mg	1000 mg
<b>Bestrahlung</b>									2x2 Gy		

mg = Milligramm

Sollte es in einer Untersuchung in Woche 18 (FDG-PET/CT) nach Ende der oben genannten Therapie nicht zur kompletten Remission (komplette Rückbildung, d.h. verkleinerte oder normal große Lymphknoten ohne PET Signal) gekommen sein, wird die befallene Lymphknotenregion mit weiteren 18 Bestrahlungssitzungen (mit einer jeweiligen Dosis von 2 Gy) bestrahlt. Diese Behandlung dauert insgesamt 4 Wochen.

### **Untersuchungen während der Behandlungsphase (Woche 1-16) und in Woche 18:**

Woche 1-16:

Vor jeder erneuten Verabreichung der Studienmedikation wird Sie Ihr Prüfarzt untersuchen.

- Sie werden gefragt, ob Sie seit der letzten Untersuchung gesundheitliche Beeinträchtigungen bei sich beobachtet haben oder ob Sie in der Zwischenzeit neue Medikamente eingenommen haben bzw. einnehmen.
- Es erfolgt eine Blutabnahme zur routinemäßigen Bestimmen aller relevanten Laborparameter (z.B. großes Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte)

In Woche 7 findet eine körperliche Untersuchung zum Lymphknotenstatus statt und zur **Bestrahlungsplanung** wird eine weitere Computertomographie (Bestrahlungsplanungs CT = Routine) des befallenen Körperabschnitts durchgeführt.

Woche 18: Erneute Diagnostik Ihrer Erkrankung mittels „FDG-PET/CT“:

**Für alle Patienten, die vor Beginn der Therapie in der FDG-PET/CT Untersuchung noch ein Restlymphom zeigten**, ist in Woche 18 eine Wiederholung dieser Untersuchung vorgesehen, um zu sehen, ob weiterhin eine Restaktivität der Lymphomzellen sichtbar ist. Die Bildgebung beschränkt sich hierbei auf die ursprünglich betroffenen Körperregionen.

Das Ergebnis dieser Untersuchung wird wieder zur zentralen Qualitätssicherung an die Studienzentrale nach Heidelberg verschickt. Nur wenn sich hierbei noch Aktivität des Lymphoms zeigt, erfolgt in der Woche 20-24 eine Dosisaufsättigung der Bestrahlung (insgesamt 18 Bestrahlungen, die 5x/Woche durchgeführt werden).

Zeigte die Ausgangsuntersuchung kein positives PET-Signal, so erfolgt gemäß der Routine in Woche 18 eine CT Bildgebung der ursprünglich betroffenen und bestrahlten Körperregion. Für die FDG-PET/CT Untersuchung müssen wie beim ersten PET/CT etwa 2 Stunden Zeitaufwand einkalkuliert werden.

### **3.3 Nachbeobachtungsphase**

Im Rahmen der Studie erfolgen nach Abschluss der Behandlungsphase (Woche 16) weitere Nachuntersuchungen in Woche 18 (nach Behandlungsbeginn), Monat 6, 12, 18, 24 und 30. Somit dauert die gesamte Studienbetreuung 2 ½ Jahre.

Diese Nachsorgetermine beinhalten:

- Befragung bezüglich gesundheitlicher Beeinträchtigungen, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und zu Ihrer momentanen Fähigkeit Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu bewältigen
- körperliche Untersuchung (Lymphknotenstatus)
- Blutabnahme zur routinemäßigen Bestimmen aller relevanten Laborparameter
- Schnittbildgebung (MRT oder CT von Kopf/Hals, Brustraum, Bauchraum und Becken) (Ausnahme Woche 18: siehe oben), ggf. zusätzliche Anfertigung einer Sonographie zur Beurteilung Ihres Ansprechens auf die Therapie
- eine Befragung bezüglich Ihrer Lebensqualität (nur in Woche 18, Monat 12, 24 und 30)
- Unter Umständen (je nach Lymphknotenbefall) ist in Monat 30 auch eine Funktionsdiagnostik der Schilddrüse notwendig.

Für die oben erwähnte MRD-Diagnostik, werden Ihnen bei der Eingangsuntersuchung und 5x während der Nachuntersuchungen jeweils 20 ml Blut abgenommen (Woche 18, Monat 6, 12, 18, 24). Die studienspezifisch abgenommene Gesamtblutmenge pro Besuch liegt bei etwa 50 ml entspricht dabei ca. 3-4 Esslöffeln und wird im Rahmen der Routineblutentnahme erfolgen (d.h. ohne zusätzlichen Nadelstich).

Der Zeitaufwand der einzelnen Visiten beträgt ca. 2 Stunden.

Über den gesamten Studienzeitraum während den einzelnen Untersuchungen wird Ihr Arzt Sie fragen, ob unter der Therapie Besonderheiten oder Nebenwirkungen aufgetreten sind. Bitte berichten Sie alle beobachteten Symptome ausführlich Ihrem Prüfarzt.

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

### **Langzeitnachbeobachtung nach Studienende**

Die GAZAI-Studie endet für den einzelnen Patienten 30 Monate nach erster GAZYVARO-Gabe. Da wir auch darüber hinaus an den Langzeitergebnissen (5 Jahre und länger) der Behandlung interessiert sind, werden Sie oder Ihr behandelnder (Haus-)Arzt vom Prüfzentrum/ Prüfarzt kontaktiert und zu Ihrem aktuellen Gesundheitsstatus befragt (z.B. ob Ihre Erkrankung geheilt werden konnte, ob es zu einem Rückfall/ Wiederausbruch kam oder eventuell andere Erkrankungen aufgetreten sind). Ggf. werden dazu auch Untersuchungsbefunde angefordert. Diese Informationen werden pseudonymisiert (ohne Namensnennung, nur mit einem Code versehen) an das Studiensekretariat der Universitätsklinik Heidelberg weitergeleitet und pseudonymisiert, d.h. ohne Namensnennung, im Rahmen des Kompetenznetz Maligne Lymphome gespeichert. Auch diese Langzeitergebnisse können die zukünftige Therapie maßgeblich beeinflussen, weshalb wir Sie für diese Möglichkeit der Kontaktaufnahme um gesonderte Einwilligung bitten.

Die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung ist freiwillig. Sie können sie unabhängig von der Teilnahme an der Hauptstudie ablehnen bzw. zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie oder Nachbeobachtung Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass sich ein Nachteil für Ihre weitere medizinische Betreuung ergibt.

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

Durch die Teilnahme an dieser Studie könnte unter Umständen (sofern keine Restaktivität Ihrer Erkrankung bei der Erstuntersuchung oder in Woche 18 festgestellt wird) Ihr Körper einer deutlich geringeren Strahlendosis (10% der Standarddosis) und somit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko ausgesetzt werden als bei einer Standardtherapie außerhalb der Studie. In diesem Fall wären dann auch deutlich weniger Visiten zur Strahlentherapie notwendig (nur 2 anstatt 15-20 außerhalb der Studie), was eine deutliche Zeitersparnis bedeutet. Zusätzlich erhalten Sie im Rahmen der Studie einen neuen Antikörper, dessen Effektivität und Verträglichkeit potentiell der Gabe von Rituximab (MabThera) überlegen ist, der bisher sehr häufig in der Kombination mit einer Bestrahlung eingesetzt wird.

Da die Wirksamkeit dieser Therapie jedoch noch nicht erwiesen ist, ist es auch möglich, dass Sie durch die Studienteilnahme keine unmittelbaren gesundheitlichen Vorteile erfahren. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung des follikulären Lymphoms zukünftig zu verbessern / besser beurteilen zu können.

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

### **Bestrahlung**

Mögliche Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung sind abhängig vom Ort und Ausdehnung des Bestrahlungsgebietes. Über die exakten Nebenwirkungen, die auch im Rahmen der Standard-Bestrahlung zu erwarten sind, wird Sie Ihr behandelnder Strahlentherapeut gesondert aufklären. Das Risiko dieser Nebenwirkungen ist bei Studienteilnahme in keinem Fall höher als bei der Standardtherapie.

Es kann sein, dass nach einer Bestrahlung, die nur über 2 Behandlungssitzungen geht, ein höheres Risiko besteht, dass in dieser Region ein erneutes Lymphomwachstum festgestellt wird. Allerdings ist die gegebene Dosis so gering, dass eine „volle Dosierung“ auch zum Zeitpunkt eines Rezidivs noch nachgeholt werden kann.



## **FDG-PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie)**

Alle Patienten erhalten studienbedingt vor der ersten Medikamentengabe eine FDG-PET/CT-Untersuchung. Die hierdurch bedingte zusätzliche Strahlenbelastung liegt bei ca. 1,5% der Strahlenbelastung einer Strahlentherapiessitzung. Von Ihrem behandelnden Arzt werden Sie in einem gesonderten Aufklärungsgespräch ausführlich über den Ablauf der FDG-PET/CT sowie mögliche Risiken informiert.

Standardmäßig wird ca. 6 Wochen nach einer Strahlentherapie einer Lymphomerkkrankung der bestrahlte Bereich durch eine CT-Untersuchung begutachtet. Im Rahmen der Studie erfolgt zusätzlich zu diesem CT eine FDG-PET-Untersuchung.

Studienbedingt erhalten Sie durch diese FDG-PET/CT Untersuchung eine um ca. 30% höhere Strahlenbelastung als im Vergleich zum alleinigen CT (Routine). Diese Mehrbelastung entspricht etwa 0,5 % einer einzelnen Bestrahlungssitzung.

## **Obinutuzumab**

Wie bei jedem Arzneimittel, können auch bei der Anwendung von Obinutuzumab neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Die Nebenwirkungen und Beschwerden, die bisher beobachtet wurden, sind im Folgenden aufgeführt.

## **Gegenanzeigen für die Anwendung**

Sie dürfen Obinutuzumab nicht erhalten, wenn Sie:

Überempfindlich (allergisch) gegen Obinutuzumab oder gegen sonstige Bestandteile der Lösung sind. Die Infusionslösung enthält neben Obinutuzumab noch L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat und Poloxamer 188.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Obinutuzumab**

### **Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Obinutuzumab:**

- wenn Sie vermuten schwanger zu sein. Ihr Prüfarzt wird in diesem Fall abwägen, ob der Nutzen für Sie durch die Anwendung von Obinutuzumab während der Schwangerschaft das Risiko, das Ihrem Baby durch die Einnahme entsteht, überwiegt (s. auch Kapitel 7 dieser Patienteninformation).
- wenn Sie aktuell an einer Infektion leiden oder eine langanhaltende oder wiederkehrende Infektion hatten. Es ist möglich, dass Sie nach einer Behandlung mit Obinutuzumab empfänglicher für Infektionen sind. Häufig handelt es sich hierbei um Erkältungen. In einigen Fällen traten auch schwerere Infektionen auf, die in seltenen Fällen zum Tod führten. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie glauben, dass Sie eine Infektion haben. Dies gilt auch wenn es sich nur um eine leichte Infektion, wie z.B. eine Erkältung, handelt. Obinutuzumab greift eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen an (B-Zellen), die für die Funktion des Immunsystems und damit die Bekämpfung von Infektionen verantwortlich sind. Dies erklärt, warum Obinutuzumab das Immunsystem beeinträchtigt. Daher wird empfohlen, dass Obinutuzumab bei aktiven Infektionen oder einer bereits bestehenden stark eingeschränkten Immunabwehr nicht gegeben werden sollte. Erst nach Abklingen der Infektion kann die Behandlung mit Obinutuzumab begonnen werden. Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt auch mit, wenn Sie in der Vergangenheit oft Infektionen hatten oder an schweren oder chronischen Infektionen leiden. Sollten Sie im Anschluss an eine Behandlung mit Obinutuzumab Symptome einer Infektion (wie z.B. Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gliederschmerzen, Unwohlsein) aufweisen, sollten diese rasch von Ihrem Prüfarzt abgeklärt werden.
- wenn Sie jemals Arzneimittel angewendet haben, die das Immunsystem beeinträchtigen (wie z.B. Chemotherapeutika oder Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken).
- wenn Sie jemals Herzprobleme hatten. Wenn bei Ihnen eine Herzerkrankung (z.B. Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt oder Herzmuskelschwäche) bekannt ist. Bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen sind unter Behandlung mit Obinutuzumab Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, akutes

Koronarsyndrom, Herzinfarkt und Herzversagen aufgetreten. Sollten Sie an einer Herzerkrankung leiden, ist es eventuell notwendig, dass Ihr Prüfarzt Sie während Ihrer Therapie mit Obinutuzumab besonders überwacht. Informieren Sie Ihren Prüfarzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Bluthochdruck oder blutverdünnende Arzneimittel einnehmen – Ihr Arzt ändert möglicherweise die Einnahme dieser Arzneimittel.

- wenn bei Ihnen Symptome wie z.B. Gedächtnisverlust, Sehstörungen, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Gefühlsstörungen, Kommunikationsschwierigkeiten oder Bewegungsstörungen auftreten. Während einer Behandlung mit Obinutuzumab kann es in sehr seltenen Fällen zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) kommen. Dies ist eine lebensbedrohliche Gehirnentzündung. Besteht der Verdacht auf eine PML wird Ihr Prüfarzt eine weitere Behandlung mit Obinutuzumab einstellen.
- wenn Sie Lungenprobleme oder jemals Atemschwierigkeiten hatten.  
wenn Sie jemals eine Lebererkrankung, eine sogenannte Hepatitis B, hatten und wenn Sie eine aktive oder eine zurückliegende durch das Hepatitis-B-Virus verursachte Leberentzündung (Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion) bei sich vermuten. Das erneute Auftreten einer Hepatitis B, wurde bei Patienten berichtet, die in der Vergangenheit bereits eine Hepatitis B hatten. In sehr seltenen Fällen kann diese tödlich verlaufen. Patienten, die aktuell an einer Hepatitis B leiden, dürfen nicht mit Obinutuzumab behandelt werden. Träger des Hepatitis-B-Virus und Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion in der Vorgeschichte sollten während und für einige Monate nach der Therapie mit Obinutuzumab engmaschig überwacht werden. Bitte achten Sie selbst auf mögliche Anzeichen einer HBV-Infektion wie z.B. Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß (Ikterus), dunklen Urin, Gliederschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abgeschlagenheit. Sollte bei Ihnen das Risiko einer HBV-Infektion bestehen, sollte vor Beginn der Behandlung mit Obinutuzumab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus durchgeführt werden.
- wenn Sie geimpft werden sollen oder in naher Zukunft eine Schutzimpfung bevorsteht, einschließlich Schutzimpfungen für die Reise in andere Länder.  
Wird eine Impfung mit lebenden oder abgeschwächten Organismen (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Polio oder Grippeviren) während der klinischen Prüfung notwendig, so kann keine weitere Obinutuzumab -Therapie im Rahmen der klinischen Prüfung durchgeführt werden. Die Anwendung von Impfstoffen mit inaktivierten Erregern ist während der klinischen Prüfung nicht untersagt. Die Wirksamkeit dieser Impfstoffe mit inaktivierten Erregern bei Patienten mit niedriger B-Zellzahl ist nicht bekannt.

### **Andere Warnhinweise:**

#### **Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion related reactions, IRR)**

Obinutuzumab kann während der Infusion oder danach Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Erröten, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Atemnot, erhöhten Puls, niedrigen oder erhöhten Blutdruck auslösen. Es wurden auch Atemwegs- und Herzsymptome wie Verkrampfung der Bronchien, Rachen- und Halsreizungen, pfeifende Atmung, Kehlkopfdeme und Vorhofflimmern berichtet. Diese IRR treten vorwiegend während der ersten Obinutuzumab Verabreichung auf. Daher werden Sie während der gesamten Infusionszeit engmaschig überwacht werden. Ihr Prüfarzt oder das medizinische Fachpersonal werden dabei überprüfen, ob bei Ihnen eine der oben genannten Nebenwirkungen vorliegt. Wenn bei Ihnen eine derartige Reaktion auftritt, werden Ihr Prüfarzt oder das medizinische Fachpersonal die Infusion verlangsamen oder abbrechen und Ihnen eventuell Medikamente zur Behandlung der Nebenwirkungen geben. Bei den meisten Patienten klangen diese Reaktionen innerhalb von ein paar Stunden bis zu einem Tag nach Beendigung der Infusion ab. Die Infusion kann nach Besserung der Symptome in der Regel fortgesetzt werden. Wenn bei Ihnen IRR auftreten, brauchen Sie möglicherweise Medikamente zur Reduktion der infusionsbedingten Reaktionen oder die Infusion muss eventuell verlangsamt oder beendet werden. Wenn die Symptome verschwinden oder eine Verbesserung eintritt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Während der zweiten und den darauffolgenden Infusionen ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Reaktionen auftreten, geringer. Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Obinutuzumab nicht fortzusetzen, wenn bei Ihnen eine starke IRR vorlag.

### **Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie**

In Zusammenhang mit der Anwendung von Obinutuzumab kann es im Sinne einer allergischen Reaktion zu Symptomen wie Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber, Atembeschwerden, niedrigem Blutdruck, beschleunigtem Herzschlag, plötzlicher Schwellung des Gesichts, der Zunge oder zu Schluckbeschwerden kommen. Bei Auftreten einer tatsächlichen Überempfindlichkeitsreaktion (bei der die Schwere der Reaktion mit nachfolgenden Infusionen zunimmt), muss die Behandlung mit Obinutuzumab dauerhaft abgebrochen werden.

### **Tumorlysesyndrom**

Ein Tumorlysesyndrom entsteht, wenn Krebszellen vermehrt unkontrolliert und schnell sterben und dadurch chemische Störungen im Blut auslösen. Das Tumorlysesyndrom ist eine potentiell lebensbedrohliche Reaktion Ihres Körpers auf die effektive Tumorthherapie. Vor jeder Infusion mit Obinutuzumab erhalten Sie Arzneimittel, die dabei helfen, ein mögliches Tumorlysesyndrom abzuschwächen.

### **Neutropenie**

Neutrophile Granulozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen des Immunsystems, zirkulieren im Blut und wandern im Falle einer Infektion am Ort des Geschehens aus der Blutbahn in das Gewebe ein. Dort nehmen sie die infektiösauslösenden Mikroben auf und verdauen sie. Eine Neutropenie ist die krankhafte Verringerung dieser Zellen des Immunsystems. Die Folge ist eine höhere Anfälligkeit für Infektionen. Informieren Sie Ihren Arzt, sobald Symptome einer Infektion auftreten, zum Beispiel erhöhte Körpertemperatur (über 38°C), Entzündung der Mundschleimhaut oder des Halses, Durchfall, Husten, Atemnot, Schmerzen beim Wasserlassen oder häufiges Wasserlassen oder wenn Sie sich allgemein unwohl oder schwach fühlen. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen Neutropenie kann Ihr Prüfarzt entscheiden, die Behandlung mit Obinutuzumab verzögert fortzusetzen. Sollten Sie eine schwere oder länger als eine Woche anhaltende Neutropenie entwickeln, erhalten Sie möglicherweise Medikamente, um Infektionen vorzubeugen.

### **Thrombozytopenie**

Thrombozyten sind die sogenannten Blutplättchen, die sehr wichtig für die Blutgerinnung sind. Obinutuzumab kann die Anzahl der Blutplättchen verringern. Es könnte in diesem Fall bei Ihnen zu unerwarteten blauen Flecken oder einer Blutung (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten) kommen. Es wurden Fälle von Blutungen mit tödlichem Ausgang in klinischen Studien berichtet. In einigen der beobachteten Fälle erhielten Patienten auch eine Therapie mit Gerinnungshemmern. Ihr Prüfarzt wird Ihr Blut regelmäßig auf eine erniedrigte Anzahl der Blutplättchen untersuchen. Informieren Sie sofort Ihren Prüfarzt, wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder eine Blutung bei sich bemerken. Gegebenenfalls könnte der Einsatz von Blutprodukten im Falle einer Thrombozytopenie notwendig werden.

### **Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen**

Wie alle Arzneimittel kann Obinutuzumab zu Nebenwirkungen führen, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Jedoch können einige Nebenwirkungen schwerwiegend sein und einer Behandlung bedürfen. Ihre Prüfarzte können Ihnen Arzneimittel geben, um die Nebenwirkungen zu mindern. Viele Nebenwirkungen verschwinden, sobald deren Auslöser (das einzunehmende Medikament) gestoppt worden ist. In einigen Fällen können Nebenwirkungen aber schwerwiegend sein, lange andauern und/oder dauerhaft bestehen. In seltenen Fällen können einige dieser Reaktionen tödlich verlaufen. Sie sollten mit Ihrem Prüfarzt über alle Nebenwirkungen sprechen, die Sie während der Teilnahme an dieser Studie auftreten. Es ist möglich, dass in dieser Studie **bislang unbekannte** Nebenwirkungen beobachtet werden. Bitte informieren Sie Ihren Prüfarzt stets über alle Beschwerden und Veränderungen, die Sie an sich bemerken, damit falls nötig die geeigneten Maßnahmen ergriffen werden können. Die Verabreichung von Obinutuzumab erfolgt in einer klinischen Umgebung mit Notfallausrüstung und Personal, das zum Umgang mit medizinischen Notfällen geschult wurde.

**Herzerkrankungen**

Bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen (z.B. Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt oder Herzmuskelschwäche) sind unter Behandlung mit Obinutuzumab Herzrhythmusstörung, Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt und Herzversagen aufgetreten. Diese Ereignisse können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion auftreten und tödlich verlaufen. Sollten Sie eine Herzerkrankung haben, muss Ihr Prüfarzt Sie möglicherweise während Ihrer Therapie mit Obinutuzumab besonders überwachen.

**Infektionen**

Informieren Sie Ihren Prüfarzt sofort, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Infektion auftreten, z.B. Fieber, Husten, Halsschmerzen, Ohrenschmerzen, Ohrgeräusche, Störung der Tränenbildung oder brennende Schmerzen beim Wasserlassen. Wenn Sie beginnen, sich schwach oder unwohl zu fühlen, kann dies ein erster Hinweis auf eine Infektion sein. Nach der Behandlung mit Obinutuzumab könnten Sie anfälliger für Infektionen werden. Wenn eine aktive Infektion vorliegt, sollte Obinutuzumab nicht verabreicht werden.

**Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)**

Bei mit Obinutuzumab behandelten Patienten kann die PML, eine seltene und ernste JC-Virus-Infektion, auftreten. Diese Virusinfektion ruft Schädigungen des Gehirns hervor und ist häufig tödlich. Symptome der PML sind zum Beispiel Gedächtnisverlust, Sehstörungen, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Gefühlsstörungen und Bewegungsstörungen. Sie sollten Ihren Prüfarzt sofort informieren, wenn Sie selbst, ein Mitglied Ihrer Familie oder Ihr Hausarzt solche Symptome bei Ihnen beobachten.

**Hepatitis B-Reaktivierung**

Patienten mit einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion in der Vorgeschichte können unter Therapie mit Obinutuzumab wieder an einer Leberentzündung (Hepatitis) erkranken. In sehr seltenen Fällen kann diese tödlich verlaufen. Träger des HBV und Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion in der Vorgeschichte sollten während und für einige Monate nach der Therapie mit Obinutuzumab engmaschig überwacht werden. Bitte achten Sie selbst auf mögliche Anzeichen einer HBV-Infektion wie z.B. Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß (Ikterus), dunklen Urin, Gliederschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abgeschlagenheit. Sollte bei Ihnen das Risiko einer HBV-Infektion bestehen, sollte vor Beginn der Behandlung mit Obinutuzumab eine Testung auf das HBV durchgeführt werden.

**Gastrointestinale Perforation**

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die Obinutuzumab erhielten, Fälle von gastrointestinaler Perforation (Durchbruch der Darmwand) berichtet. Diese traten hauptsächlich bei Patienten mit Lymphomkrankung auf. Informieren Sie daher sofort Ihren Prüfarzt, wenn Sie Magen- bzw. Bauchschmerzen oder Koliken bekommen oder wenn Sie Blut im Stuhl haben.

**Die bislang beobachteten Nebenwirkungen und Beschwerden bei einer Behandlung mit Obinutuzumab umfassen (Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten aufgelistet):**

Das Gesamtsicherheitsprofil basiert auf den Daten von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und Patienten mit indolentem Lymphom (iNHL; 81,1% der Patienten hatten ein Follikuläres Lymphom). Die Patienten erhielten Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Chlorambucil (bei CLL) oder dem Chemotherapeutikum Bendamustin (bei follikulärem Lymphom).

**Sehr häufige Nebenwirkungen (aufgetreten bei mehr als 1 von 10 Patienten):**

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Infektionen der oberen Atemwege, Nasennebenhöhlenentzündung
- Erkrankungen der Atemwege: Husten

- Ergebnisse in Blutuntersuchungen: niedrige Neutrophilenzahlen (eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen), niedrige Thrombozytenzahlen (Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind), Anämie (Blutarmut)
- Erkrankungen des Verdauungstrakts: Durchfall, Verstopfung
- Allgemeine Erkrankungen: Fieber, Schwäche/Kraftlosigkeit
- Erkrankungen des Bewegungsapparates: Gelenkschmerzen

**Häufige Nebenwirkungen** (aufgetreten bei mehr als 1 von 100 Patienten):

- Infektionen: Harnwegsinfektionen, Entzündungen der Nase und/oder des Rachens, laufende Nase, Fieberbläschen (Herpes), Lungenentzündungen, Grippe
- Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verminderte Leukozytenzahlen (niedrige Zahlen aller Arten von weißen Blutkörperchen (kombiniert)), niedrige Neutrophilenzahlen (eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen), Zunahme von Harnsäure, die zu Nierenproblemen führen kann (Teil des Tumorlysesyndroms)
- Schmerzen in den Lymphknoten
- Erkrankungen des Verdauungstrakts: Verdauungsstörungen, Dickdarmentzündung, Hämorrhoiden
- Herzerkrankungen: unregelmäßiger Herzrhythmus (Vorhofflimmern), Herzinsuffizienz
- Gefäßerkrankungen: Bluthochdruck
- Erkrankungen der Atemwege: verstopfte Nase, laufende Nase
- Erkrankungen der Haut: Haarausfall, Juckreiz, Nachtschweiß, entzündliche Hauterkrankungen (Ekzeme)
- Allgemeine Erkrankungen: Schmerzen im Brustkorb
- Erkrankungen des Bewegungsapparates: Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen im Brustkorb, Schmerzen in Armen und Beinen, Knochenschmerzen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gewichtszunahme, Tumorlysesyndrom
- Psychiatrische Erkrankungen: Depression
- Augenerkrankungen: Okuläre Hyperämie (verstärkte Durchblutung des Auges)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege: erschwertes und/oder schmerzhaftes Harnlassen, Harninkontinenz
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Plattenepithelkarzinom der Haut (Hautkrebs)

**Gelegentlich** (aufgetreten bei 1 von 1000 Patienten):

- Infektionen: Entzündungen der Nase und/oder des Rachens
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: erhöhte Harnstoffwerte im Blut
- Herzerkrankungen: unregelmäßiger Herzrhythmus (Vorhofflimmern)
- Erkrankungen des Bewegungsapparates: Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen im Brustkorb
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber

Im Falle einer Unverträglichkeit der Prüfsubstanz, werden umgehend Maßnahmen zur Behebung der medizinischen Notfallsituation eingeleitet.

Sollten die bei Ihnen beobachteten Nebenwirkungen zu stark sein, kann die Infusionsgeschwindigkeit des Medikaments Obinutuzumab verringert oder die Behandlung ausgesetzt werden.

**Wechselwirkungen**

Ausführliche Informationen über mögliche Wechselwirkungen zwischen Obinutuzumab und anderen Arzneimitteln liegen nicht vor. Es wurden jedoch begrenzte Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit verschiedenen zusammen mit Gazyvaro verabreichten Chemotherapeutika durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Obinutuzumab mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

Da ein Risiko für Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Obinutuzumab nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, außer wenn Ihr Prüfarzt versichert hat, dass eine solche Anwendung sicher ist.

### **Überdosierung**

Mit Obinutuzumab liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen oder Medikamenten-abhängigkeit vor.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Obinutuzumab Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch kann es, besonders während der ersten Infusion, zu infusionsbedingten Reaktionen (IRR) kommen. Wenn bei Ihnen eine IRR auftritt sollten Sie weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen, bis die Reaktion abgeklungen ist.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität**

Es ist bislang noch nicht geklärt, ob die Anwendung von Obinutuzumab während einer Schwangerschaft zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen kann.

In tierexperimentellen Studien zeigten Affen, deren Mütter während der Trächtigkeit Obinutuzumab erhalten hatten, eine vorübergehende Erniedrigung der Anzahl der B-Zellen (B-Zell-Depletion).

Tierexperimentelle Studien lieferten außerdem Hinweise, dass Obinutuzumab die Kontaktstelle zwischen mütterlichem und kindlichem Blut (Plazentaschranke) passieren kann. Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollte daher die Impfung mit Lebendimpfstoffen verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben.

Obinutuzumab kann auch in die Muttermilch übertreten. Daher sollten Sie Ihr Kind während der Behandlung mit Obinutuzumab und weitere 18 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Gazyvaro nicht stillen.

Es liegen derzeit keine Daten über die Auswirkungen von Obinutuzumab auf die Fertilität (Fruchtbarkeit) vor.

### **Nebenwirkungen der Begleitmedikation:**

Zur Vorbeugung bestimmter Nebenwirkungen (allergische Reaktionen, Schmerzen) der Prüfsubstanz werden Sie nach Entscheidung Ihres behandelnden Arztes mit einem sogenannten Antihistaminikum und Paracetamol behandelt.

Diese vorbeugend verabreichten Arzneimittel können ihrerseits zu Nebenwirkungen führen die im Folgenden aufgelistet sind:

#### Nebenwirkungen des Antihistaminikums:

- Sehr häufig: starke Beruhigung (Sedierung), Erregungszustände des zentralen Nervensystems (vorwiegend bei Kindern)
- Häufig: Benommenheit/ starke Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Gelegentlich: Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Magen-Darmbeschwerden, Magenschmerzen, Mundtrockenheit, Blasenentleerungsstörungen, Hautreaktionen, Übelkeit

In Abhängigkeit davon, welches Antihistaminikum zusätzlich zur Infusion von Obinutuzumab (zur Vermeidung allergischer Reaktionen auf die Prüfsubstanz) Sie erhalten, kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen für einige Stunden eingeschränkt sein, so dass Sie z.B. nach einer Infusion nicht selbständig nach Hause fahren dürfen. Ihr behandelnder Arzt wird Sie entsprechend darüber informieren.

#### Nebenwirkungen von Paracetamol:

- selten: Veränderung der Leberwerte (Leberenzyme)

- sehr selten: Veränderungen im Blutbild (Verminderung der Blutplättchen und Leukozyten (weiße Blutkörperchen), Krämpfe der Bronchialmuskulatur, Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades (z.B. Hautrötungen bis hin zu Nesselausschlag und lebensbedrohlichem anaphylaktischem Schock)

Diese möglichen Beschwerden und Nebenwirkungen müssen Ihnen laut Gesetzgeber in vollem Umfang mitgeteilt werden, auch wenn teilweise ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel letztlich nicht sicher bewiesen ist.

Sollten im Verlauf der Studie neuere wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die eine bessere Behandlung bzw. weniger Nebenwirkungen versprechen oder Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung beeinflussen könnten, werden Sie über diesen Sachverhalt informiert.

#### Mögliche allgemeine Risiken/ Beschwerden:

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Im Einzelnen handelt es sich lediglich um Risiken der Blutentnahme im Rahmen der MRD-Diagnostik, der Verabreichung des radioaktiv markierten Zuckers in die Vene im Rahmen des FDG-PET/CTs oder der Verabreichung des Studienmedikamentes über die Vene. Der Einstich der Nadel kann geringfügige Schmerzen verursachen und evtl. blaue Flecken an der Einstichstelle hervorrufen, selten können Venenentzündungen oder Blutgerinnsel (Thrombosen) auftreten. In einzelnen Fällen können Übelkeit, Blutdruckabfall bis zum Bewusstseinsverlust oder Desinfektionsmittelunverträglichkeit auftreten.

Als Studienteilnehmer werden Sie während der gesamten Studiendauer regelmäßig untersucht, so dass Ihr betreuender Arzt Ihnen bei eventuell auftretenden Komplikationen direkt helfen kann.

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?**

Die möglichen Therapien für niedrig maligne und im Anfangsstadium befindliche Lymphome außerhalb von Studien (Standardtherapie) sind in Deutschland nicht einheitlich. Sie beinhalten jedoch immer eine Bestrahlungsdosis, die entweder höher oder gleich ist wie die maximal in dieser Studie angewendete Dosis.

Die in Deutschland in der Routine angewendeten Bestrahlungsregionen variieren sehr stark:

- Bestrahlung der Region, in der die Krebszellen gefunden wurden.
- Bestrahlung der Region, in der die Krebszellen gefunden wurden, sowie Bestrahlung der nahegelegenen Lymphknoten.
- Bestrahlung von größeren Teilen oder des gesamten lymphatischen Systems.
- Alleinige Chemotherapie und aufmerksam beobachtendes Abwarten, falls eine Bestrahlung nicht möglich ist.

In vielen Zentren erfolgt auch außerhalb von Studien auf Grund der bisherigen positiven Erfahrung (z.B. MIR Studie) eine Kombination der lokalisierten Bestrahlung mit der „vollen Bestrahlungsdosis“ = 15-20 Therapiesitzungen in Kombination mit Rituximab (MabThera®).

Wenn Sie sich nicht für eine Studienteilnahme entscheiden, wird Sie ihr behandelnder Arzt über die genaue Standardtherapie in Ihrem Zentrum/ Klinik informieren.

## 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 oder vor kurzem teilgenommen haben.

Bei einer bekannten Allergie gegen Obinutuzumab oder bekannter Unverträglichkeit von L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat oder Poloxamer 188 darf Obinutuzumab nicht angewendet werden.

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

Die vorgesehene Behandlung beinhaltet unvorhersehbare Risiken für ungeborene Kinder. Eine Schwangerschaft während oder über 18 Monate nach der Therapie mit Obinutuzumab muss bei Frauen im gebärfähigen Alter durch zuverlässige Empfängnis verhütende Maßnahmen verhindert werden. Dabei muss diese Schwangerschaftsverhütung bei Frauen bereits vom ersten Tag des letzten Menstruationszyklus beginnen, bei männlichen Studienteilnehmern unmittelbar vom ersten Tag der Studie an. Ihr Prüfarzt wird Sie gesondert über sichere Verhütungsmethoden informieren. Als zuverlässige Verhütungsmethode gilt bei gebärfähigen Frauen, dass sie gleichzeitig mindestens eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung (Intrauterine Spirale oder intrauterines System, hormonale Kontrazeptiva – oral als sog. Anti-Babypille, per Injektion oder Implantat -, Tubenligatur, Vasoresektion beim Partner) und mindestens eine zusätzliche wirksame Methode (okklusive Kappe (Diaphragma oder Zervix/ Portiokappe) mit samentötendem Schaum/ Gel/ Film/ Creme/ Paste oder Kondom mit spermizidem Schaum/ Gel/ Film/ Creme/Zäpfchen beim männlichen Partner) anwenden.

Sollten Sie dennoch schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Prüfarzt, der alles Weitere ausführlich mit Ihnen besprechen wird. Die Einnahme des Prüfpräparates wird dann abgebrochen. Die Nachuntersuchungen sollten unabhängig davon weiter durchgeführt werden.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Weiterhin wird während der Behandlung mit Obinutuzumab monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Sollte sich eine Regelblutung in den nachfolgenden 21 Monaten (24 Monate inklusive Therapie) um mehr als 2 Wochen verzögern, so sollte das Prüfzentrum für einen Schwangerschaftstest kontaktiert werden. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Sie sollten Ihr Kind während der Anwendung von Obinutuzumab und weitere 18 Monate nach Behandlungsende **nicht stillen**, da nicht bekannt ist, ob ein Übertritt des Wirkstoffes in die Muttermilch erfolgt und so zu einer Schädigung des Kindes führt.

Sollte ein männlicher Studienteilnehmer im Laufe der klinischen Prüfung ein Kind zeugen, so muss er dies dem Prüfarzt mitteilen.

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

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Es wird keine Aufwandsentschädigung gezahlt.



**9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Bei der klinischen Studie eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 Euro pro Person. Ersetzt wird nur ein finanzieller Nachteil; dagegen wird kein Schmerzensgeld gezahlt.

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

<b>Name der Versicherung:</b>	HDI Global SE
<b>Anschrift:</b>	Am Schönenkamp 45 40599 Düsseldorf
<b>Telefon:</b>	+49-211-7482 0
<b>Fax:</b>	+49-511-645 1150023
<b>Versicherungsnummer:</b>	57 010310 03018
<b>Anmeldenummer:</b>	1401 2017 101

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

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

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

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbedingungen sowie eine Kopie des Versicherungsscheines.

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

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Material vernichtet werden. Ihre Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über Ihre Gesundheit ist jedoch gemäß § 40 Abs. 2a Nr. 2 AMG unwiderruflich. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheiden, 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.

## 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, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

Bei einer möglichen Veröffentlichung der Studienergebnisse wird Ihre Identität nicht enthüllt.

Zur zentralen Überprüfung (Befundbestätigung, Qualitätskontrolle) ist es erforderlich auch personenbezogene Daten unverschlüsselt, d.h. unter Angabe Ihres Namens weiterzugeben. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Datenschuttpassage der Einwilligungserklärung.

Die im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erhobenen Daten werden zur Auswertung des längeren Krankheitsverlaufs in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale der Abteilung Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg übermittelt bzw. von dieser pseudonymisiert erfasst und im Rahmen von Langzeitauswertungen vom Kompetenznetz maligner Lymphome ausgewertet.

Im Rahmen der Datenüberprüfung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden, durch den Sponsor (Uniklinikum Heidelberg), den Arzneimittelhersteller Roche Pharma AG können auch diese sowie vom Sponsor beauftragte Personen (sogenannte Monitoren/Auditoren/Inspektoren) Einsicht in Ihre personenbezogenen Daten nehmen.

Im Falle der Feststellung einer HIV- oder Hepatitis-Infektion besteht seitens des Labors, das Ihre Proben untersucht hat und des behandelnden Arztes die Verpflichtung gemäß Infektionsschutzgesetz das Robert-Koch-Institut bzw. das zuständige Gesundheitsamt zu informieren.

Dabei werden Ihre infektionsbezogenen Daten, im Falle einer HIV-Infektion verschlüsselt (nicht-namentlich) an das Robert-Koch-Institut weitergeleitet.

Im Falle einer Hepatitis-Infektion werden Informationen zu Ihrer Infektion personenbezogen an das zuständige Gesundheitsamt weitergeleitet.

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

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

#### Zentrale CT/MRT und FDG-PET/CT-Auswertung

Mit Ihrem Einverständnis werden die Befunde und Bilddaten der Eingangsuntersuchung sowie diejenigen, die während der Therapiephase angefertigt wurden, und ggf. die während der Nachsorge erstellt wurden (FDG-PET/ CT, Computertomographie oder MRT Bilder; strahlentherapeutische Aufnahmen) personenbezogen, d.h. unter Angabe Ihres vollständigen Namens und Geburtsdatums an das Studiensekretariat der Abteilung Radioonkologie & Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg geschickt. Durch Mitarbeiter des Universitätsklinikums Heidelberg findet eine nochmalige, zentrale Überprüfung der Ergebnisse statt. Da Ihre gesamte Behandlung ggf. auch von Ihrem behandelnden Prüfarzt mit dem Leiter der klinischen Prüfung oder dessen Stellvertreter besprochen wird, ist dessen Einsicht in Ihre persönlichen Daten erforderlich. Somit wird eine schnelle Behandlungsberatung zwischen der Studienleitung und Ihrem behandelnden Arzt ermöglicht. Die an der Begutachtung beteiligten Ärzte unterliegen der Schweigepflicht. Die studienbedingten Aufnahmen der radiologischen Bildgebung (PET) werden gemäß Röntgenverordnung und Strahlenschutzverordnung über 30 Jahre aufbewahrt.

#### Referenzpathologen:

Zweitbegutachtung (Routine): Die zur Diagnosestellung entnommenen Tumorgewebeproben wurden bereits im Rahmen der Routineuntersuchung im Vorfeld der Studie zur zentralen Befundung unter Angabe Ihres vollständigen Namens und Geburtsdatums an Referenzpathologen geschickt und dort erneut überprüft.

Mit diesem Gewebe sollen durch die Referenzpathologen im Rahmen eines wissenschaftlichen Begleitprogramms genetische Analysen und weitere Analysen auf Zellebene im Rahmen der Begleitforschung durchgeführt werden. Vor dieser Analyse wird das Tumorgewebe pseudonymisiert, d.h. ihr Name wird durch einen Code ersetzt.

Die Gewebeproben werden bei Teilnahme am wissenschaftlichen Begleitprogramm für eine unbestimmte Zeit aufbewahrt, um bei neuen Erkenntnissen zu Ihrer Krankheit und der Behandlung ggf. Nachfolgeuntersuchungen durchzuführen (bei Nicht-Teilnahme gelten die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen). Es werden nur Fragestellungen zu Ihrer Erkrankung erforscht. Es werden keine Untersuchungen zu allgemeinen Erbanlagen vorgenommen.

#### MRD-Diagnostik:

Die gewonnenen Blutproben werden in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Namensnennung) an eine für die wissenschaftliche Auswertung zuständige Stelle an ein zentrales Labor im Rahmen des Kompetenznetzes maligne Lymphome (KML) verschickt. Ihre Blutproben sollen im Falle einer Teilnahme am wissenschaftlichen Begleitprogramm für unbestimmte Zeit aufbewahrt werden (ansonsten wird anfallendes Restmaterial vernichtet). Hierdurch soll gewährleistet werden, dass auch zukünftig neue Erkenntnisse auf Zellebene zum folliculären Lymphom gewonnen und Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf mit Hilfe dieser Proben überprüft werden können.

Es werden nur Fragestellungen zum Themengebiet der Lymphomerkkrankung mit den Proben erforscht werden.

Bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von Daten aus Ihren Biomaterialien im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren), insbesondere im Hinblick auf die Information zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Die Studienleitung versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Proben und Daten nur an Projekte weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können.

**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 die folgende Kontaktstelle wenden. Bitte geben Sie bei einer Kontaktaufnahme mit den Behörden die sog. EUDRACT-Nr. (s. erste Seite oder Kopfzeile) an, da dies die Nummer ist, unter der die Klinische Prüfung bei den Behörden registriert ist.

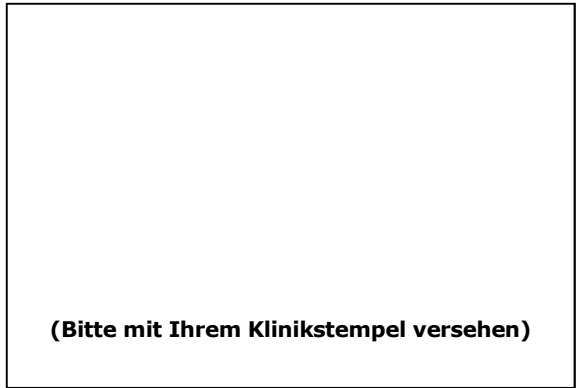
**Paul-Ehrlich-Institut**  
Referat Klinische Prüfungen  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
**63225 Langen**

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

Prüfstelle: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Prüfarzt: \_\_\_\_\_

EUDRACT-Nr.: 2016-002059-89



**Therapie des nodalen Follikulären Lymphoms (WHO Grad 1/2) im klinischen Stadium I/II mittels response adaptierter involved-site Bestrahlung in Kombination mit GAZYVARO**  
**GAZAI-Studie**

(GAZYVARO and response Adapted Involved-site Radiotherapy)

Eine Studie der **Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin / des Arztes in Druckbuchstaben

ausführlich und verständlich über die Studientherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung mündlich und schriftlich 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.

Ich bin mit der Anwendung von Röntgenstrahlung bzw. Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung an meiner Person und den Untersuchungen, die vor, während und nach der Anwendung zur Kontrolle und zur Erhaltung meiner Gesundheit erforderlich sind, einverstanden.

### **Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Selbstverständlich haben Sie jeder Zeit ein Recht auf Auskunft oder Korrektur Ihrer Daten. 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 über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Prüfstelle aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an den Sponsor (Universitätsklinikum Heidelberg) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
  - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde, das Paul-Ehrlich-Institut, Langen,
  - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Universitätsklinikum Heidelberg), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich Institut), sowie von dieser an die Europäische Datenbank, außerdem an die Mitglieder eines Sicherheitskomitees (Data Safety Monitoring Board), an den Arzneimittelhersteller (Roche Pharma AG) sowie im Fall besonderer, sicherheitsrelevanter Nebenwirkungen, die schwerwiegend u. unerwartet waren auch an die zuständigen Prüfer der beteiligten Prüfzentren.
  - d) an den Hersteller des Prüfpräparates, die Roche Pharma AG
  - e) an das Robert-Koch-Institut im Falle einer HIV-Infektion nach Maßgabe des Infektionsschutzgesetzes
2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, die in der Prüfstelle aufgezeichnet wurden auch unverschlüsselt weitergegeben werden
  - a) an den Leiter der Klinischen Prüfung bzw. dessen Stellvertreter in der Prüfstelle (Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg) sowie an eine vom Sponsor beauftragte Stelle zur zentralen Qualitätskontrolle der Befunde (Schnittbilder (FDG-PET/CT; CT/MRT: Prof. Haberkorn, Abt. Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. Welzel, Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg) und ggf. weiterer Daten zur konsiliarischen Mitbehandlung
  - b) an das zuständige Gesundheitsamt im Falle einer Hepatitis-Infektion nach Maßgabe des Infektionsschutzgesetzes
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Teilnahme an der klinischen Prüfung und Angaben zur erhaltenen Strahlenexposition zur Beurteilung der Strahlenbelastung unwiderruflich an die zuständige Behörde (Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter) pseudonymisiert übermittelt werden. Die zuständige Behörde kann Einsicht in persönliche Daten nehmen, soweit es die Teilnahme an der Studie und die dabei aufgetretene Strahlenexposition betrifft.
4. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Universitätsklinikum Heidelberg), des Arzneimittelherstellers (Roche Pharma AG) 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.

5. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. 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
- Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
  - sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
  - der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
6. Ich bin einverstanden, dass meine Teilnahme an dem Forschungsvorhaben und die unwiderrufliche Mitteilung der durch die Anwendung erhaltenen Strahlenexpositionen an die zuständige Behörde (Bundesamt für Strahlenschutz) mitgeteilt wird.
7. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre bzw. 30 Jahre für die studienbedingte Strahlenexposition aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln und Strahlenanwendungen bestimmen.
- Das Gesamtüberleben ist eines der Studienendziele. Es ist vorgesehen, dass auch nach Studienende der Gesundheitsstatus abgefragt wird (Langzeitnachbeobachtung). Daher können meine Daten und genetische Proben aus dem Blut oder dem Tumorgewebe (*meine Einwilligung vorausgesetzt, s.u.*) über den gesetzlich vorgeschriebenen Rahmen von 10 Jahren hinaus (ohne derzeit festgelegte zeitliche Begrenzung) aufbewahrt und gepflegt werden.
8. 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. 5 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
9. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt Dr. ....  
**Name des Hausarztes**  
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird  
*(Falls nicht gewünscht, bitte diesen Punkt streichen).*

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

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsbedingungen habe ich erhalten. Ein Exemplar (Original) verbleibt im Prüfzentrum. Zusätzlich wurde ich auch mündlich über die Studie aufgeklärt.

Zusätzlich zur Teilnahme an der Hauptstudie bin ich durch Ankreuzen der folgenden Kästchen mit den dort beschriebenen Untersuchungen zur **Langzeitbeobachtung** und **Begleitforschung** einverstanden:

**JA**, ich stimme einer **Langzeitbeobachtung** zu

(die Langzeitbeobachtung beinhaltet, dass über die Studie hinausgehend regelmäßig zu mir oder meinem behandelnden Arzt Kontakt (5 Jahre und länger) aufgenommen wird, um Fragen zu meinem Gesundheitszustand zu stellen. Außerdem werden meine pseudonymisierten Daten über den gesetzlich geforderten Rahmen von 10 Jahren hinaus aufbewahrt).

**JA**, ich stimme zu, dass im Rahmen der **Begleitforschung** mein Tumorgewebe und das Blut aus den Untersuchungen über die Minimale Resterkrankung (MRD Analyse) für genetische Analysen Untersuchungen auf Zellebene genutzt und über einen unbestimmten Zeitraum aufbewahrt sowie für wissenschaftliche Fragestellungen zu Lymphomerkkrankungen genutzt wird. Sollten hierbei relevante Zufallsbefunde erhoben werden, möchte ich darüber **NICHT** (*ggf. streichen*) informiert werden.

Mir ist bewusst, dass alle Daten und Proben sowie die daraus gewonnenen Daten unter Wahrung des Datenschutzes bearbeitet werden.

.....  
Name des **Patienten/der Patientin** in **Druckbuchstaben**

.....  
Datum (*bitte eigenhändig eintragen*)

.....  
Unterschrift des **Patienten/der Patientin**

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

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

.....  
Datum (*bitte eigenhändig eintragen*)

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