

INFORMATION FÜR PATIENTINNEN UND PATIENTEN

INFORMATIONSBLETT UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR STUDIE: VIWA-1

Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie

(internationale, multizentrische, randomisierte, offene, Phase II Studie)

Kurztitel / Prüfplan-Nr.: VIWA-1

EU trial number: 2022-500574-34-00

Version: V 1.1 / 18.10.2024

Sponsor: Universitätsklinikum Ulm

Albert-Einstein-Allee 29

89081 Ulm

Patientenetikett	Prüfstelle
	(Stempel der Einrichtung / Abteilung und Angabe der Telefonnummer)
	Name des Hauptprüfers

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen.

Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen nationalen Behörde unter Einbeziehung der national zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Diese klinische Prüfung wird in Deutschland, Frankreich und Griechenland an mehreren Studienzentren durchgeführt. Es sollen insgesamt 80 Personen daran teilnehmen. Die Studie startet voraussichtlich im vierten Quartal 2024 mit dem Einschluss des ersten Patienten und endet 8 Jahre später. Die Studie wird durch den auf Seite 1 genannten Sponsor veranlasst und finanziert. Dabei wird der Sponsor durch die Firmen AbbVie und Pfizer 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 nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Der Text ist in drei Teile gegliedert:

- Kurzdarstellung der Studie.
- Teil I: Informationen zum Ablauf der klinischen Prüfung einschließlich der damit zusammenhängenden gesundheitlichen Gesichtspunkte.
- Teil II: spezifische Informationen zum Datenschutz und zu den Bioproben (Blut, Gewebe etc.).

Auf jeden Fall wird ein Prüfarzt ein Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie können gerne Sätze/Abschnitte markieren, die Sie nicht verstanden haben, um sie mit dem aufklärenden Arzt zu besprechen. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Kurzdarstellung der Studie

Grund für die Studie: Sie sind an Morbus Waldenström erkrankt. Für diese Erkrankung gilt bislang insbesondere die Kombination des anti-CD20 Antikörpers Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie als Standardtherapie. Der Sponsor der Studie untersucht eine neue Therapiekombination. Deswegen soll das Prüfpräparat mit dem Namen Venetoclax in der Studie getestet werden. Damit will der Sponsor herausfinden, ob das Prüfpräparat auch zur Behandlung Ihrer Erkrankung eingesetzt werden kann und gegenüber der Standardtherapie Vorteile haben könnte.

Das getestete Prüfpräparat: Venetoclax wurde für Ihre Erkrankung bisher nicht zugelassen. In Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist es jedoch für die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) seit 2018 zugelassen. Die CLL gehört wie der Morbus Waldenström zur Gruppe der B-Zell-Non Hodgkin Lymphome. Venetoclax wird in dieser Studie zusammen mit Rituximab verabreicht, welches für verschiedene Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen und bereits seit Jahren zur Behandlung des Morbus Waldenström eingesetzt wird.

Studienablauf: Im Rahmen der Studie erhalten Sie entweder Venetoclax und Rituximab (Gruppe A = neue Therapie) oder Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (Gruppe B = Behandlungsstandard). Welchem Behandlungsarm Sie im Rahmen der klinischen Studie zugeteilt werden, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren (Randomisierung).

Die Therapie in Gruppe A dauert ca. 1 Jahr (12 Zyklen á 28 Tage). Sie werden in dieser Zeit 15mal für Untersuchungen in die Prüfstelle kommen. Wenn Sie Venetoclax erhalten kann ihr Arzt entscheiden, dass die erste Dosierung stationär erfolgt. Die Therapie in Gruppe B dauert ca. 6 Monate (6 Zyklen á 28 Tage). Sie werden in dieser Zeit 7mal für Untersuchungen in die Prüfstelle kommen. Nach der Behandlungszeit beginnt die Nachbeobachtungszeit, zunächst alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und dann alle 6 Monate bis Studienende (2032).

Möglicher Nutzen für Sie: Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse erhoffen sich Sponsor und Prüfarzt, eine Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten (z.B. durch eine deutlich höhere Wirksamkeit und/oder eine bessere Verträglichkeit) durch eine Alternative zur Chemotherapie. Das ist bisher jedoch nicht nachgewiesen. Es kann deshalb sein, dass diese Behandlung für Sie keinen direkten Nutzen haben wird.

Risiken und Belastungen: Die Teilnahme an einer Studie ist mit Risiken und Belastungen verbunden: Das Prüfpräparat kann Nebenwirkungen haben, die über die Risiken Ihrer Standardtherapie hinausgehen. Dazu gehören vor allem das Tumorlysesyndrom (TLS). Daneben sind leichtere Nebenwirkungen zu erwarten. In seltenen Fällen können aber auch andere schwere Nebenwirkungen auftreten. Es besteht, wie bei jeder vergleichenden klinischen Studie zwischen einer neuen Therapie und einem Behandlungsstandard, grundsätzlich das Risiko, dass die Behandlung mit Venetoclax/Rituximab nicht so wirksam ist wie die Standardtherapie. Alle medizinischen Untersuchungen entsprechen den aktuellen Behandlungsleitlinien und würden auch durchgeführt werden, wenn Ihr Morbus Waldenström außerhalb dieser klinischen Prüfung behandelt wird.

Freiwilligkeit: Es ist Ihre freie Entscheidung, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht. Sie können jederzeit NEIN sagen, sofort oder auch später. Sie brauchen dafür keine Gründe anzugeben und haben keine Nachteile.

Zusätzlich zur schriftlichen Information werden Sie mündlich aufgeklärt. Fragen Sie den Prüfarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen. Sie haben anschließend ausreichend Bedenkzeit, um sich für oder gegen eine Teilnahme zu entscheiden. Wenn Sie sich für die Teilnahme entscheiden, unterschreiben Sie bitte die Einwilligungserklärung.

Inhalt

KURZDARSTELLUNG DER STUDIE	3
TEIL I: INFORMATIONEN ZUM ABLAUF DER KLINISCHEN PRÜFUNG UND ZU GESUNDHEITLICHEN ASPEKTEN	5
I. 1. WARUM UND MIT WELCHEM PRÜFPRÄPARAT WIRD DIESE STUDIE DURCHGEFÜHRT?	5
I. 2. ERHALTE ICH DAS PRÜFPRÄPARAT AUF JEDEN FALL?	6
I. 3. WIE IST DER ABLAUF DER STUDIE UND WAS MUSS ICH BEI DER TEILNAHME BEACHTEN?	6
<i>Voruntersuchung und Einschlusskriterien (Screening)</i>	6
<i>Ablauf der Studie und Untersuchungen während und nach der Behandlung</i>	7
<i>Zwischen-/Abschlussuntersuchung + Nachbeobachtungen zur Beurteilung des Therapieansprechens</i>	9
<i>Was Sie während der Studientherapie beachten müssen</i>	9
<i>Was Sie bei der Einnahme der Studienmedikation beachten müssen</i>	10
I. 4. WELCHEN PERSÖNLICHEN NUTZEN HABE ICH VON DER TEILNAHME AN DER STUDIE?	11
I. 5. WELCHE GESUNDHEITLICHEN RISIKEN UND BELASTUNGEN SIND MIT DER TEILNAHME AN DER STUDIE VERBUNDEN? ..	11
<i>Venetoclax</i>	12
<i>Rituximab</i>	14
<i>Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	17
<i>Weitere Risiken</i>	17
I. 6. WELCHE ANDEREN BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN GIBT ES AUßERHALB DER STUDIE?	18
I. 7. WER DARF NICHT AN DER STUDIE TEILNEHMEN?	18
I. 8. ENTSTEHEN FÜR MICH KOSTEN DURCH DIE TEILNAHME AN DER STUDIE? ERHALTE ICH EINE AUFWANDSENTSCHÄDIGUNG?	20
I. 9. BIN ICH WÄHREND DER STUDIE VERSICHERT?	20
I. 10. WERDEN MIR NEUE ERKENNTNISSE ZU DER KLINISCHEN PRÜFUNG MITGETEILT?	21
I. 11. WER ENTSCHEIDET, OB ICH AUS DER KLINISCHEN PRÜFUNG AUSSCHIEDEN?	21
I. 12. AN WEN WENDE ICH MICH BEI WEITEREN FRAGEN?	21
TEIL II: INFORMATIONEN ZUM DATENSCHUTZ UND ZU DEN BIOPROBEN	23
II. 1. WAS GESCHIEHT MIT DEN ÜBER MICH ERHOBENEN DATEN?	23
a) <i>Allgemeine Informationen</i>	23
b) <i>Rechtsgrundlage</i>	23
c) <i>Verantwortlichkeit</i>	23
d) <i>Zweck(e)</i>	24
e) <i>Weitergabe/Empfänger</i>	24
f) <i>Ihre Rechte</i>	25
g) <i>Dauer der Speicherung der Daten</i>	27
h) <i>Veröffentlichung</i>	27
II. 2. WAS GESCHIEHT MIT MEINEN BIOPROBEN?	27
a) <i>Verwendung Ihrer Bioproben</i>	28
b) <i>Lagerung</i>	28
c) <i>Weitergabe/Empfänger</i>	28
d) <i>Umgang mit den Bioproben bei Widerruf/vorzeitiger Beendigung der Teilnahme</i>	28
EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	29

Teil I: Informationen zum Ablauf der klinischen Prüfung und zu gesundheitlichen Aspekten

I. 1. Warum und mit welchem Prüfpräparat wird diese Studie durchgeführt?

Bislang wird Ihre Erkrankung, Morbus Waldenström, zumeist mit Chemotherapie (Cyclophosphamid oder Bendamustin) und dem Antikörper Rituximab zum Teil in Kombination mit Steroiden (Dexamethason) behandelt. Durch diese Behandlung können in den meisten Fällen die Krankheitssymptome gemindert werden, einige Patienten erreichen auch Beschwerdefreiheit. Leider ist die Standardtherapie nicht bei allen Patienten wirksam oder es kommt nach anfänglicher Besserung der Symptomatik zu einem Rückfall der Krankheit.

Von der Durchführung der klinischen Prüfung erhoffen wir uns eine Verbesserung der Behandlung die zu einer schnellen und langen Beschwerdefreiheit führt. Durch die Vermeidung einer Chemotherapie und Dexamethason und den damit verbundenen Nebenwirkungen sollte diese Behandlung für die Patienten auch besser verträglich sein.

Venetoclax ist seit 2016 von der EMA zugelassen. Zunächst als Monotherapie für die Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), seit 2018 z.B. auch in Kombination mit Rituximab für vorbehandelte CLL-Patienten und seit 2021 für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Die empfohlene Dosis für CLL und AML ist 400mg pro Tag. Für die Behandlung des Morbus Waldenström ist es bisher nicht zugelassen. Die CLL gehört wie der Morbus Waldenström zur Gruppe der B-Zell-Non Hodgkin Lymphome. Venetoclax ist ein Medikament, dass sich gegen das sogenannte BCL-2 Protein in den Lymphomzellen richtet. Das BCL-2 Protein verhindert normalerweise, dass die Lymphomzellen dem programmierten Zelltod (Apoptose) erliegen. Durch Venetoclax wird diese Wirkung des BCL-2 Proteins blockiert und die Lymphomzellen sterben ab.

Rituximab ist seit langem für die Behandlung bestimmter Typen der Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen. Es ist ein spezielles Eiweiß, das sich als sogenannter monoklonaler Antikörper an Tumorzellen heften kann. Durch die Bindung des Rituximab an die Tumorzellen werden diese entweder direkt abgetötet oder durch das Immunsystem verstärkt bekämpft.

Cyclophosphamid ist ein Behandlungswirkstoff der Chemotherapie, der seit über 40 Jahren bei Krebserkrankungen angewendet wird. Er gehört zu den am besten untersuchten und heute erhältlichen Chemotherapiepräparaten. Das Präparat hat gerade beim Morbus Waldenström eine hohe Wirksamkeit gezeigt.

Dexamethason ist ein Steroid, welches seit vielen Jahren bei Krebserkrankungen und auch Entzündungserkrankungen verschrieben wird. Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass Dexamethason die Wirkung von Cyclophosphamid und Rituximab verstärken kann.

Mit dieser Studie soll gezeigt werden, dass Rituximab in Kombination mit Venetoclax mindestens gleich gut oder auch besser wirksam ist als eine Therapie mit Rituximab, Cyclophos-

phamid und Dexamethason, allerdings mit dem zusätzlichen Vorteil die durch eine Chemotherapie bedingten Nebenwirkungen zu vermeiden.

I. 2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird Venetoclax und Rituximab mit der Standardtherapie Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC) verglichen. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder Venetoclax und Rituximab (Gruppe A) oder Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (Gruppe B) erhalten. Darüber entscheidet ein Zufallsverfahren. Das Verfahren wird Randomisierung genannt. Es ist vergleichbar mit dem Werfen einer Münze. Die Wahrscheinlichkeit Venetoclax und Rituximab zu erhalten, beträgt 50 %.

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

Voruntersuchung und Einschlusskriterien (Screening)

Zu Beginn der Studie wird Ihre Ärztin / Ihr Arzt die Vorgeschichte Ihrer Erkrankung erfragen und Sie einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterziehen. Diese Untersuchungen sind Teil der regulären Krebsbehandlung und werden auch durchgeführt, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten. Diese Untersuchungen dienen Ihrer Sicherheit. Ob Sie an dieser klinischen Prüfung teilnehmen können, hängt von den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen ab. Zu den Untersuchungen und zu erhebenden Daten gehören auch:

- Knochenmarkpunktion zur histologischen Untersuchung und Bestätigung der Diagnose Ihrer Erkrankung (falls nicht bereits eine Punktion innerhalb der letzten 4 Monate vor Therapiestart erfolgt ist).
- Computertomographische Untersuchung (CT) oder Kernspintomographie (MRT) des Halses sowie des Brust- und Bauchraumes zur Erhebung der Ausbreitung Ihrer Erkrankungen (falls nicht bereits eine Untersuchung innerhalb der letzten 3 Monate vor Therapiestart erfolgt ist).
- Aufklärung über mögliche Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit und Möglichkeiten zur Lagerung von Samen und Eizellen vor Therapie bei Patienten mit Kinderwunsch.
- Durchführung eines EKGs (Aufzeichnung der Herzaktivität) und einer Echokardiographie (Ultraschalluntersuchung des Herzens), um mögliche Vorerkrankungen des Herzens auszuschließen.
- Eine Spiegelung des Augenhintergrundes (nur wenn medizinisch notwendig).
- Lungenfunktionstests (nur wenn medizinisch notwendig).
- Untersuchung von Blut- und Urinproben (zur Abklärung ob Ihr Körper für die geplante Therapie geeignet ist und Untersuchung auf Hepatitis B/C und HIV).
- Im Falle eines positiven Tests auf Hepatitis B/C oder HIV werden Sie hierüber informiert. Im Falle eines positiven Hepatitis B/C Test erfolgt eine gesetzlich vorgeschriebene namentliche Meldung an die zuständige Gesundheitsbehörde. Im Falle eines positiven Testergebnisses auf HIV ist eine anonyme Meldung an das Robert-Koch-Institut gesetzlich vorgeschrieben. Ihr Arzt wird Sie bei positiver Testung auf eine Hepatitis-/ HIV-Infektion zum weiteren Vorgehen beraten.

Diese Untersuchungen sind studienbedingt:

- Zusätzliche Untersuchung der vorhandenen Knochenmarkzellen auf Vorliegen dreier für Ihre Erkrankung charakteristischer Mutationen (MYD88, CXCR4 und TP53).
- Durchführung eines Schwangerschaftstestes (für Patientinnen im gebärfähigen Alter).
- Beantwortung eines Lebensqualitätsfragebogens (Gruppe A und B), Führen eines Patiententagebuches (Gruppe A).

Ablauf der Studie und Untersuchungen während und nach der Behandlung

Die Behandlung wird in Therapiezyklen eingeteilt, wobei ein Zyklus aus 28 Tagen besteht. Für die Besuche (Visiten) in der Prüfstelle sollten Sie jeweils 4-6 Stunden einplanen. Bei Teilnahme an dieser Studie müssen Sie während der Behandlung **einmal im Monat** in die Prüfstelle kommen.

Gruppe A: Zyklus 1

Eine **Ausnahme ist für die Gruppe A** der erste Monat (Zyklus 1), in welchem jede Woche die Dosis von Venetoclax erhöht werden soll. Die erste Gabe Venetoclax und die jeweils höhere Dosierung (Tag ■ und Tag ■) findet unter ärztlicher Überwachung an Ihrer Prüfstelle statt. An Tag ■ und ■ dürfen Sie Venetoclax nicht zu Hause einnehmen.

Vor Einleitung Ihrer Behandlung wird bei allen Patienten der Gruppe A eine Beurteilung der Tumorlast durch Ihren Prüfarzt erfolgen, um das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (siehe Seite 13) zu beurteilen. Je nachdem wie hoch Ihre Tumorlast (niedrig, mittel, hoch) ist, kann die erste Gabe von Venetoclax sowie die Dosiserhöhungen einen stationären Aufenthalt erforderlich machen.

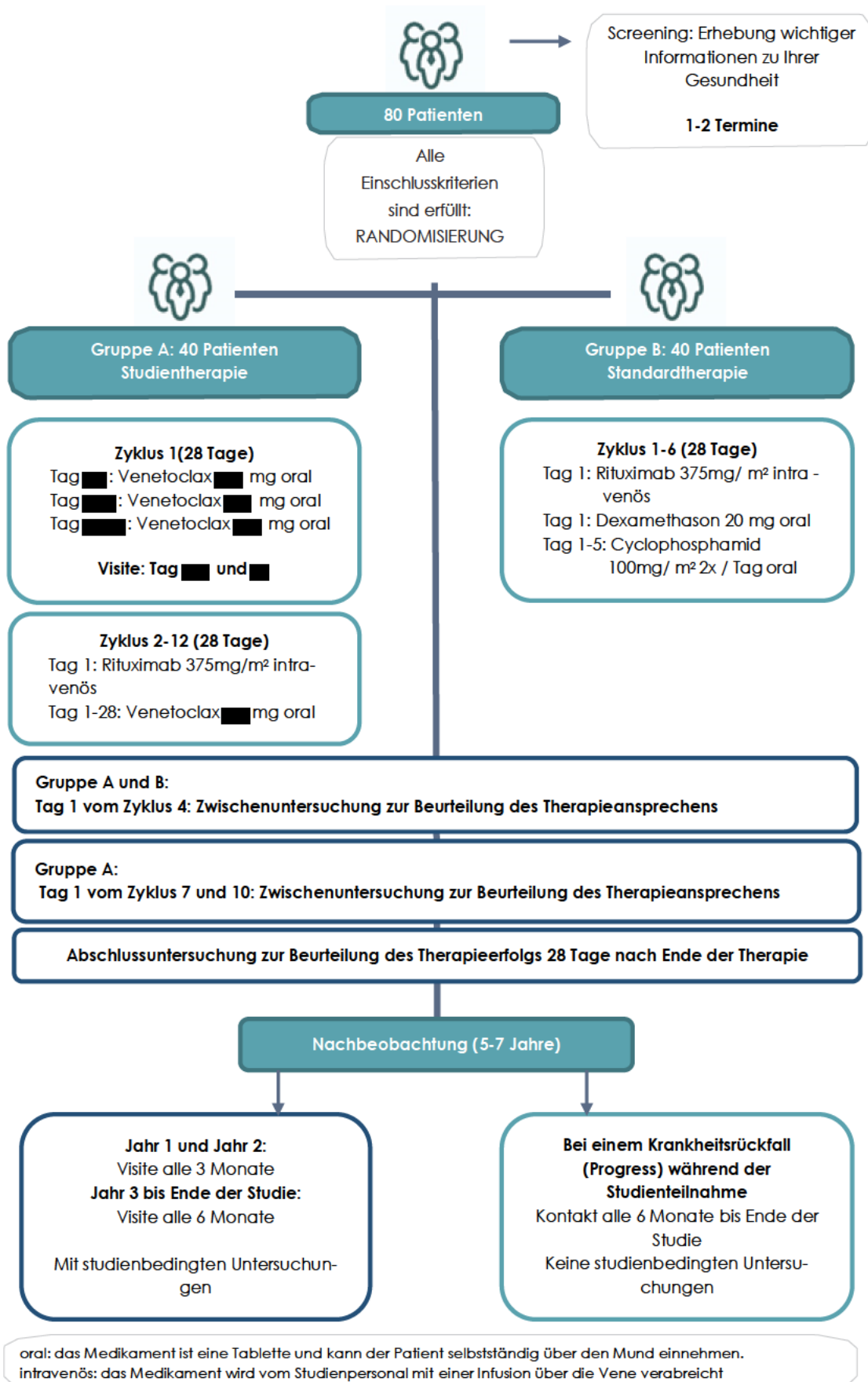
Bei der ersten Dosierung (■ mg) und bei der ersten Dosissteigerung (■ mg) von Venetoclax werden Blutwerte zu folgenden Zeitpunkten überprüft:

- Vor Dosisgabe (Tag ■)
- 6-8 Stunden nach der Einnahme (bei hoher Tumorlast: zusätzlich nach 12 Stunden) (Tag ■, ■)
- 24 Stunden nach der Einnahme (Tag ■)

Gruppe A und Gruppe B

Während der Therapie und der Nachbeobachtung werden folgende Untersuchungen bei jedem Termin durchgeführt:

- Körperliche Untersuchungen, Allgemeinzustand, Vitalzeichen (Puls, Blutdruck).
- Blutabnahmen zur Untersuchung Ihrer Blutwerte und ggf. monatliche Schwangerschaftstests (vor Therapiebeginn bis 1 Jahr nach Therapieende).
- Durchführung eines EKGs.
- Erhebung von Nebenwirkungen und Begleitmedikamenten (bis zur Abschlussuntersuchung).
- Ausfüllen eines Lebensqualitätsfragebogens (studienbedingt zu Zyklus 4, 7 und 10)
- Patiententagebuch in dem z.B. die Einnahme der Studienmedikation eingetragen wird (studienbedingt für Gruppe A)



Zwischen-/Abschlussuntersuchung + Nachbeobachtungen zur Beurteilung des Therapieansprechens

Bei jeder Visite während der Studie wird das Ansprechen Ihrer Erkrankung auf die Therapie beurteilt. Hierfür ist Ihr IgM Wert (Immunglobulin M – Antikörper im Blut) entscheidend, welcher bei der Laboruntersuchung (Blutentnahme) ermittelt wird sowie Ihre Krankheitssymptome.

Es gibt jedoch vorgeschriebene Zeitpunkte (Zyklus 4, Zyklus 7 und 10 (Gruppe A), Abschlussuntersuchung nach Ende der Therapie, während der Nachbeobachtungsphase jeden 3. Monat im 1. und 2. Jahr, alle 6 Monate ab Jahr 3 bis Studienende) zu denen zwei zusätzliche Untersuchungen nötig sein könnten:

CT bzw. MRT oder Ultraschalluntersuchung: wenn bei Ihnen zu Beginn der Studie auffällige Lymphknoten und/ oder eine Milzvergrößerung vorhanden waren, wird bei diesen Visiten ein CT bzw. MRT durchgeführt. Falls Sie anfangs nur eine Milzvergrößerung hatten, kann diese auch mittels Ultraschall untersucht werden.

Knochenmarkpunktion und -biopsie: wenn alle Blutwerte und Krankheitssymptome darauf hindeuten, dass Sie ein sehr gutes Therapieansprechen (komplette Remission) haben, wird einmal eine Knochenmarkanalyse zur Bestätigung des Behandlungserfolgs durchgeführt.

Führt die Therapie bei Ihnen zu einer Verschlechterung der Erkrankung oder einem Krankheitsrückfall (Progress) wird die Behandlung abgebrochen. Ihr Prüfarzt wird Sie über die weiteren Therapiemöglichkeiten informieren.

Sollte es während der Nachbeobachtung zu einem Krankheitsrückfall kommen, ist die normale Nachbeobachtung mit studienbedingten Untersuchungen beendet.

Ihr Gesundheitsstatus ist bis zum Abschluss der Studie eine sehr wichtige Information. Daher wird Sie das Studienteam alle 6 Monate weiterhin kurz kontaktieren z.B. per Telefon um sich zu erkundigen, wie es Ihnen geht und zu erfragen ob Sie eine neue Therapie erhalten.

Was Sie während der Studientherapie beachten müssen

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie Arzneimittel sowie pflanzliche Präparate aus der Drogerie), 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. Sie erhalten einen Studenausweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten.

Seien Sie aufmerksam und vorsichtig bei Symptomen wie Fieber oder auftretenden Nebenwirkungen und kontaktieren Sie im Zweifelsfall immer Ihren behandelnden Prüfarzt.

Teilen Sie dem Arzt oder dem Studienpersonal alle Erkrankungen und Verletzungen mit (einschließlich Nebenwirkungen oder verschlechtertem Gesundheitszustand), die während der Studie bei Ihnen auftreten.

Für Ihre Sicherheit und den Erfolg der klinischen Prüfung ist es von großer Bedeutung, dass Sie die vorgegebenen Termine einhalten.

Alle Medikamente, die Sie im Rahmen Ihrer Teilnahme bei dieser klinischen Studie bekommen, sollten Sie sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen nicht erreichbar sind. Die Weitergabe an Dritte ist untersagt.

Vor Therapiebeginn ist es sinnvoll den Impfschutz zu überprüfen und ggf. aufzufrischen (z.B. gegen COVID-19, Influenza oder Gürtelrose). Eine Impfung mit Lebendimpfstoff muss mindestens 4 Wochen vor Therapiestart abgeschlossen sein. Eine Impfung unter Studientherapie mit inaktivierten Impfstoffen oder mRNA Impfstoffen ist erlaubt, allerdings ist zu bedenken, dass während und etwa 6 Monate nach der Rituximab-Therapie eine ausreichende Immunantwort auf die Impfung fraglich ist.

Was Sie bei der Einnahme der Studienmedikation beachten müssen

Rituximab wird Ihnen als Infusion in die Vene oder über einen vorhandenen Port durch den behandelnden Arzt verabreicht. Venetoclax, Cyclophosphamid und Dexamethason nehmen sie als Tablette ein.

Venetoclax

Bei der Einnahme von Venetoclax muss auf eine ausreichende Trinkmenge (**mindestens 2 Liter pro Tag**) bereits 2 Tage vor der ersten Einnahme geachtet werden. Nehmen Sie die Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein. Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser. Kauen, zerstoßen bzw. zerbrechen Sie die Tabletten nicht. Sie finden weitere Informationen zur Einnahme von Venetoclax im Patiententagebuch, welches Ihnen bei Therapiebeginn ausgehändigt wird. Nehmen Sie während der Einnahme von Venetoclax keine Grapefruitprodukte, Bitterorangen (oft in Orangenmarmelade, Sternfrüchte (Karambole) oder Johanniskraut zu sich. Dies schließt das Essen, das Trinken von Saft oder die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels, das diese Produkte enthalten kann, ein. Diese Produkte können die Konzentration von Venetoclax im Blut erhöhen.

Cyclophosphamid

Auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, um eine regelmäßige Blasenentleerung anzuregen und dadurch das Risiko einer toxischen Wirkung auf die Harnwege zu verringern. Generell sollte bei einer Cyclophosphamid-Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden. Wegen der Möglichkeit einer verminderten Aktivierung und damit verminderten Wirksamkeit von Cyclophosphamid durch eine in Grapefruits enthaltene Substanz sollte auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

Dexamethason

Nehmen Sie die Tabletten bitte zu oder nach dem Essen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein. Die Tagesdosis sollte wenn möglich als Einzel-Dosis morgens eingenommen werden.

Allgemein

Für alle Studienmedikamente (Gruppe A und B) sind Arzneimittelinteraktionen bekannt. Diese können zu einer verminderten Wirksamkeit der eingenommenen Arzneimittel führen. Aber es kann auch zu einer zu starken Wirkung und damit einhergehenden Nebenwirkungen kommen. Es ist daher sehr wichtig, dass Sie Ihrem Prüfarzt sämtliche Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich verschreibungspflichtiger und nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel, Vitamine und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel mitteilen.

Eventuell müssen Sie auch zu zusätzliche Begleitmedikationen einnehmen oder Medikamente müssen abgesetzt werden, weil sie unerwünschte Wechselwirkungen hervorrufen könnten. Genaue Angaben erhalten Sie rechtzeitig vor Therapiestart von Ihrem Prüfarzt.

Aufgrund der Studienmedikation können Sie sich müde oder schwindelig fühlen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen kann.

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

Wenn Sie das Prüfpräparat Venetoclax erhalten, kann möglicherweise Ihre Erkrankung deutlich länger kontrolliert und Ihre Symptome gelindert werden. Da die Wirksamkeit des Prüfpräparats noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben. Einen zusätzlichen Nutzen durch die Teilnahme haben Sie auch dann nicht, wenn Sie nicht das Prüfpräparat erhalten, sondern die Standardtherapie (Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC)).

Unabhängig davon, ob Sie einen persönlichen Nutzen von der Teilnahme haben, können die Ergebnisse der Studie möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung des Morbus Waldenström zukünftig zu verbessern.

I. 5. Welche gesundheitlichen Risiken und Belastungen sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Venetoclax in der Kombination mit Rituximab wurde bislang nicht beim Morbus Waldenström eingesetzt. Es gibt jedoch ausführliche Erfahrungen mit der Kombination bei dem verwandten B-Zell Lymphom, der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), bei der diese Kombination im Rezidiv für die Behandlung der Patienten zugelassen ist und routinemäßig eingesetzt wird. Erfahrungen beim Morbus Waldenström existiert für Venetoclax als einzelne Substanz. Venetoclax war bei vorbehandelten Patienten mit Morbus Waldenström gut verträglich und sehr wirksam. Insbesondere trat nur bei einem der behandelten Patienten ein sogenanntes Tumorlysesyndrom auf, das bei schwerer Ausprägung zu Nierenversagen der Patienten führen kann. Insgesamt ist von einer guten Verträglichkeit der Venetoclax/Rituximab Kombination bei Patienten mit Morbus Waldenström ähnlich den Erfahrungen bei der CLL auszugehen. Da es bisher aber nur wenige Daten zur Anwendung von Venetoclax bzw.

Venetoclax/Rituximab beim Morbus Waldenström gibt, ist die Einnahme von Venetoclax/Rituximab gegenüber der Standardtherapie mit einem höheren Risiko verbunden und es ist unbekannt ob dieses Risiko in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten Nutzen und zur vorliegenden Schwere der Krankheitsbeschwerden steht. Die Erfassung der möglichen Nebenwirkungen der Rituximab/Venetoclax Kombination im Vergleich zu DRC ist eines der Ziele der Studie. Daher werden alle Patienten innerhalb der Studie engmaschig kontrolliert, so dass bei Nebenwirkungen die Dosis der Medikation angepasst werden kann, die Medikation pausiert werden kann oder ggf. beendet werden kann.

Wie alle Arzneimittel können die in dieser Studie verwendeten Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Falls bei Ihnen eines dieser Symptome (v.a. während der Rituximab-Infusion) oder Zeichen einer Infektion auftreten, teilen Sie dies bitte sofort Ihrem Prüfarzt bzw. dem Prüfstellenpersonal mit. Es können bei Ihnen auch Nebenwirkungen auftreten, die bisher nicht bekannt sind. **Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Studie auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.**

Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise Medikamente geben, um die unten beschriebenen Nebenwirkungen zu behandeln und um zu verhindern, dass sich diese verschlechtern. Auch Dosisanpassungen oder Pausen können notwendig sein, damit Sie sich von möglichen Nebenwirkungen erholen können.

Aufgrund Ihrer Erkrankung, aber auch durch die Therapie der Erkrankung im Rahmen dieser Studie sind Sie anfälliger für Infektionen. Es ist wichtig, dass Sie möglichst den Kontakt zu Menschen mit Infektionskrankheiten einschränken und eine gute Händehygiene beachten und bei fiebrigen Infektionen unmittelbar Ihren behandelnden Arzt kontaktieren.

Venetoclax

Nur relevant für Gruppe A

Patienten die wegen Ihrer CLL oder AML Venetoclax verschrieben bekommen, erhalten in der Regel 400mg Venetoclax pro Tag. Die in dieser Studie angewendete Dosierung von Venetoclax beträgt ■■■mg pro Tag ab Zyklus 1 Tag■■■. Die Dosierung von ■■■mg beruht auf Untersuchungen speziell bei Patienten mit der Erkrankung Morbus Waldenström. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Venetoclax in der Dosierung von ■■■ mg, selbst bei Patienten, die bereits vortherapiert waren, effektiv, sicher und gut verträglich ist.

Die hier dargestellten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden basieren auf Daten von Patienten mit CLL bei einer Dosierung vom 400mg. Aufgrund der ■■■ Dosierung in dieser Studie und durch die zusätzliche Verabreichung von Rituximab kann es grundsätzlich zu zusätzlichen oder stärkeren Nebenwirkungen kommen, daher sind die angegebenen Häufigkeiten sowie der Umfang der einzelnen Nebenwirkungen nicht eins zu eins auf diese Studie übertragbar.

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:**Tumorlysesyndrom**

Bei einigen Patienten kann es durch den raschen Abbau von Krebszellen während der Behandlung zu einer ungewöhnlichen Konzentration körpereigener Salze (wie Kalium oder Harnsäure) im Blut kommen. Dies kann zu Veränderungen der Nierenfunktion, unnormalem Herzschlag oder Krampfanfällen führen. Das nennt man Tumorlysesyndrom (TLS). Das Risiko für ein TLS besteht in den ersten Tagen oder Wochen der Behandlung mit Venetoclax, wenn Ihre Dosis erhöht wird. Es werden Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu prüfen, ob bei Ihnen ein TLS vorliegt.

Ihr Arzt wird Ihnen vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax auch Arzneimittel geben, die einen Anstieg von Harnsäure in Ihrem Körper verhindern können. Das Trinken von viel Wasser, mindestens 1,5 bis 2 Liter pro Tag, hilft dabei, die Abbauprodukte der zerstörten Krebszellen über den Urin aus Ihrem Körper zu entfernen und kann damit dazu beitragen, Ihr Risiko für ein TLS zu senken. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Studienarzt, wenn eines der hier beschriebenen Symptome eines TLS bei Ihnen auftritt:

- Fieber oder Schüttelfrost
- Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Verwirrtheit
- Kurzatmigkeit
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Dunkler oder trüber Urin
- Ungewohnte Müdigkeit
- Muskelschmerzen oder Gelenksbeschwerden
- Anfälle oder Krämpfe
- Bauchschmerzen und Blähungen

Wenn bei Ihnen ein Risiko für die Entwicklung eines TLS besteht, erfolgt Ihre Behandlung unter Umständen im Krankenhaus, sodass man Ihnen bei Bedarf zusätzliche Flüssigkeit intravenös (über die Vene) verabreichen, Blutuntersuchungen häufiger durchführen und Sie im Hinblick auf Nebenwirkungen beobachten kann. So lässt sich beurteilen, ob es für Sie unbedenklich ist, dieses Arzneimittel weiterhin einzunehmen.

Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) und Infektionen

Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann Ihr Risiko für eine Infektion erhöhen. Anzeichen können sein:

- Fieber,
- Schüttelfrost,
- Schwäche- oder Verwirrtheitsgefühl,
- Husten,
- Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen.

Einige Infektionen wie Lungenentzündung oder eine Blutvergiftung (Sepsis) können schwerwiegend sein und zum Tod führen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Neutropenie (erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Infektionen der oberen Atemwege – zu den Anzeichen zählen Schnupfen, Halsschmerzen und Husten
- Durchfall
- Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Verstopfung
- Müdigkeit

Blutuntersuchungen können auch zeigen:

- Geringere Anzahl roter Blutkörperchen
- Geringere Anzahl weißer Blutkörperchen, die Lymphozyten genannt werden
- Erhöhte Kaliumkonzentration
- Erhöhte Konzentration eines Salzes (Elektrolyt) im Körper, genannt Phosphat
- Geringere Kalziumkonzentration

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen im Blut (Sepsis)
- Harnwegsinfektion
- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber (febrile Neutropenie)
- Tumorlysesyndrom

Blutuntersuchungen können auch zeigen:

- Erhöhte Kreatininkonzentration
- Erhöhte Harnstoffkonzentration (Hyperurikämie)

Rituximab

Relevant für Gruppe A und B

Die Behandlung mit **Rituximab** kann zu unerwünschten Nebenwirkungen oder Beschwerden führen.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Jedoch können einige Nebenwirkungen schwerwiegend sein und einer Behandlung bedürfen. In seltenen Fällen verliefen einige dieser Reaktionen tödlich.

Infusionsreaktionen

Während oder innerhalb der ersten 24 Stunden der Infusion können Fieber, Kältegefühl und Schüttelfrost auftreten. Weniger häufig können bei einigen Patienten Schmerzen an der Infusionsstelle, Bläschen, Juckreiz, Übelkeit (Breachreiz), Müdigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, erhöhter Blutdruck, pfeifendes Atemgeräusch, Halsbeschwerden, Zungen- oder Halsschwellung, juckende oder laufende Nase, Erbrechen, Hitzegefühl oder beschleunigte

Herzfrequenz, ein Herzanfall oder eine geringe Anzahl an Blutplättchen auftreten. Eine bestehende Herzerkrankung oder Angina pectoris können sich verschlechtern. Das Auftreten dieser Reaktionen ist nach der zweiten Infusion weniger wahrscheinlich.

Infektionen

Während der Behandlung mit Rituximab könnten Sie anfälliger für Infektionen werden. Das sind oft Erkältungen, es gab aber auch Fälle von Lungenentzündungen, Harnwegsinfektionen und schwerwiegenden Virusinfektionen. Diese sind unter „Andere Nebenwirkungen“ aufgeführt. Es kann eine sehr seltene schwerwiegende Gehirnentzündung auftreten, die tödlich verlaufen kann (progressive multifokale Leukoenzephalopathie oder PML). Anzeichen für eine PML sind: Gedächtnisverlust, Sehverlust, Denkschwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Gehen. Die Symptome Fieber, Kopfschmerzen und steifer Nacken, Koordinationsstörungen (Ataxie), Persönlichkeitsveränderung, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle oder Koma können auf eine andere schwerwiegende Gehirnentzündung hindeuten (enterovirale Meningoenzephalitis), die ebenfalls tödlich verlaufen kann.

Hautreaktionen

Sehr selten können schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung auftreten, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber einhergehen.

Andere Nebenwirkungen von Rituximab umfassen:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- bakterielle oder virale Infektionen, Entzündung der Bronchien (Bronchitis)
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen, mit oder ohne Fieber, geringe Anzahl an Blutplättchen (Thrombozyten)
- Übelkeit
- kahle Stellen auf der Kopfhaut, Schüttelfrost, Kopfschmerzen
- verminderte Immunabwehr – aufgrund geringerer Antikörperspiegel im Blut, den sogenannten Immunglobulinen (IgG), die gegen eine Infektion schützen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Infektionen des Blutes wie Sepsis (Blutvergiftung), Lungenentzündung, Gürtelrose, Erkältungen, Infektion der Bronchien, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannten Ursprungs, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Hepatitis B
- geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie), geringe Anzahl aller Blutzellen (Panzytopenie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht und am Körper, erhöhte Werte des Enzyms Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut, erniedrigte Serumkalziumwerte
- abnormale Empfindung auf der Haut wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen, Brennen oder „Insektenlaufen“, verminderter Tastsinn
- Unruhe, Einschlafschwierigkeiten

- starke Rötung des Gesichts und an anderen Stellen der Haut als Folge einer Erweiterung der Blutgefäße
- Schwindel, Angstgefühle
- erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Ohrgeräusche (Tinnitus), Ohrenschmerzen
- Herzerkrankungen wie Herzinfarkt, unregelmäßige und/oder erhöhte Herzfrequenz
- hoher oder niedriger Blutdruck (Blutdruckabfall insbesondere beim Wechsel zur stehenden Position)
- Engegefühl in den Lungen, was zu Kurzatmigkeit führt (Bronchospasmus), Entzündung, Reizung in den Lungen, im Rachen oder in den Nasennebenhöhlen, Atemnot, laufende Nase
- Erbrechen, Durchfall, Schmerzen im Bauchraum, Reizung und/oder Geschwürbildung in Rachen und Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstörungen
- Essstörungen, Aufnahme von zu wenig Nahrung, was zu einem Gewichtsverlust führen kann
- Nesselsucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß
- Muskelprobleme wie erhöhte Muskelspannung, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rücken und Nackenschmerzen
- Tumorschmerzen
- allgemeines Unwohlsein oder Unbehagen oder Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe
- Multiorganversagen (es wurde von seltenen Todesfällen berichtet)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Gerinnungsstörungen, verringerte Produktion der roten Blutzellen und erhöhte Zerstörung der roten Blutkörperchen (aplastische hämolytische Anämie), geschwollene/vergrößerte Lymphknoten
- düstere Gemütslage, Verlust von Interesse und Freude an normalen Aktivitäten, Nervosität
- Störung der Geschmacksempfindung wie veränderter Geschmack von Dingen
- Herzprobleme, wie erniedrigte Herzfrequenz oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris)
- Asthma, Sauerstoffmangel, sodass die Körperorgane nicht mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden
- Vergrößerung des Bauchraums

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- zeitweise Erhöhung einiger Antikörper im Blut (Immunglobuline der IgM-Klasse), Störungen der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen
- Nervenschäden in den Armen und Beinen, Gesichtslähmung
- Herzinsuffizienz
- Entzündungen von Blutgefäßen, darunter solche, die zu Hautveränderungen führen
- Atemversagen

- Verletzungen der Darmwand (Perforation)
- schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber einhergehen
- Nierenversagen
- schwerer Sehverlust

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen
- infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen. Dieser Effekt kann sich aufheben oder kann in seltenen Fällen tödlich verlaufen
- Hörverlust, Verlust anderer Sinne
- Infektion/ Entzündung des Gehirns und der Hirnhäute (enterovirale Meningoenzephalitis)

Cyclophosphamid und Dexamethason

Nur relevant für Gruppe B

Patienten in Gruppe B erhalten Rituximab zusammen mit Cyclophosphamid und Dexamethason als Handelsware. Ihr behandelnder Arzt wird Sie über die Nebenwirkungen persönlich aufklären. Zusätzlich können Sie sich über die Nebenwirkungen von Cyclophosphamid und Dexamethason in der Packungsbeilage, die Ihnen zusammen mit der Medikation ausgehändigt wird, informieren.

Weitere Risiken

Fast alle im Abschnitt I. 3. beschriebenen Untersuchungen und Maßnahmen entsprechen den aktuellen Behandlungsleitlinien und würden auch durchgeführt werden, wenn Ihr Morbus Waldenström außerhalb dieser klinischen Prüfung behandelt wird. Studienbedingt sind nur die Bestimmung der CXCR4 und TP53 Mutation in vorhandenen Knochenmarkzellen, die monatliche Durchführung von Schwangerschaftstests bei Patientinnen im gebärfähigen Alter und die Beantwortung eines Lebensqualitätsfragebogens zu verschiedenen Zeitpunkten. Von diesen studienbedingten Untersuchungen gehen keine Risiken aus.

Im Wesentlichen geht es um folgende Routineuntersuchungen und deren Risiken:

Computertomographische Untersuchungen (CT)

Wenn sich Ihre Erkrankung zu Beginn der Studie in vergrößerten Lymphknoten zeigt, werden im weiteren Verlauf Ihrer Studienteilnahme CT-Aufnahmen zur Beurteilung Ihres Erkrankungsverlaufs gemacht. Diese werden in der gleichen Häufigkeit durchgeführt wie in der Routinebehandlung außerhalb der Studie. Sie werden durch die Studienteilnahme keiner zusätzlichen, über die Routine hinausgehenden, Strahlenbelastung ausgesetzt. Vor der Untersuchung werden Sie jeweils gesondert informiert und aufgeklärt.

Blutabnahmen

Während der Studie wird Ihnen mehrmals Blut abgenommen, sowohl für Routineuntersuchungen als auch zusätzlich für weitere Forschungsfragen (sofern Sie dem zugestimmt haben). Die Blutabnahmen können leicht schmerzhaft sein. In seltenen Fällen kommt es zu örtlichen Reizungen, Blutungen, Blutergüssen oder Entzündungen. Es kommt in seltenen Fällen auch zu Fehlpunktionen von anderen Gefäßen und Nervenschädigungen, welche in seltenen Fällen auch dauerhaft sein können. Örtlich begrenzte Infektionen um die Einstichsstelle herum, wie auch Infektionen, die sich auf den ganzen Körper ausbreiten, können nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Knochenmarkuntersuchungen

Eine Knochenmarkuntersuchung ist zu Beginn nötig. Im weiteren Verlauf eventuell noch einmal um ein sehr gutes Therapieansprechen zu bestätigen. Die Knochenmarkuntersuchungen werden in der gleichen Häufigkeit durchgeführt wie in der Routinebehandlung. Vor der Untersuchung werden Sie jeweils gesondert informiert und aufgeklärt. Die Knochenmarkentnahme dauert ca. 15-20 Minuten und wird in lokaler Betäubung durchgeführt. Leichte bis mittlere Schmerzen sind jedoch häufig nicht komplett zu vermeiden, in der Regel verschwinden diese aber unmittelbar nach der Entnahme. Es kann zu Nachblutungen oder Blutergussbildung kommen. Wie bei der Blutentnahme sind Infektionen an der Einstichstelle nicht völlig auszuschließen.

I. 6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Wenn Sie entscheiden, nicht an dieser Studie teilzunehmen, wird diese Entscheidung Ihre weitere medizinische Betreuung nicht beeinflussen. Ihr Arzt wird mit Ihnen die alternativen Behandlungsmöglichkeiten und deren Vorteile und Risiken außerhalb der Studie besprechen.

Eine alternative Behandlung außerhalb der Studie ist in den meisten Fällen eine Kombination aus dem Antikörper Rituximab und einer Chemotherapie. Abhängig von Ihrem Allgemeinzustand und dem Vorhandensein einer bestimmten Mutation kommt auch die Behandlung mit Ibrutinib allein oder in Kombination mit Rituximab in Frage. Eine zusätzliche Option ist die Behandlung mit Zanubrutinib oder Rituximab als alleinige Gabe. Über weitere Einzelheiten kann Sie Ihr Prüfarzt informieren.

I. 7. Wer darf nicht an der Studie teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen teilnehmen oder in den vergangenen 4 Wochen teilgenommen haben.

Venetoclax, Rituximab und Cyclophosphamid gelangen mit der Muttermilch in den Körper des Kindes und können das Kind schädigen. Deswegen dürfen stillende Frauen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung ebenfalls nicht teilnehmen.

Zu Beginn der klinischen Prüfung und im weiteren Verlauf müssen deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest durchführen. Vom Schwangerschaftstest ausgenommen sind Frauen, die nicht mehr schwanger werden können.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie eine Schwangerschaft während und bis zu 12 Monate nach der letzten Gabe des Studienmedikamentes mit einer hocheffektiven Methode verhüten.

Als hocheffektive Methode der Empfängnisverhütung gelten alle Methoden mit einer Versagerquote von weniger als 1%, d.h.:

- Pille mit Östrogen und Gestagen oder nur mit Gestagen, welche kein erhöhtes Risiko für Thrombosen hat,
- Vaginalring mit Östrogen und Gestagen,
- Verhütungspflaster mit Östrogen und Gestagen,
- Dreimonatsspritze mit Depot-Gestagen,
- Verhütungsstäbchen mit Gestagen,
- Intrauterinpessar („Spirale“) mit oder ohne Gestagen,
- Beidseitiger Verschluss der Eileiter,
- Vasektomierter Partner (Durchtrennen der Samenleiter des Mannes),
- Sexuelle Abstinenz während der Studienteilnahme.

Bitte beachten Sie, dass bei Durchfall und/oder Erbrechen (mögliche Nebenwirkungen der Studienmedikation) innerhalb von drei Stunden nach Einnahme der Pille kein sicherer Empfängnischutz mehr besteht.

Wenn Frauen hormonelle Verhütungsmittel (z. B. „Pille“, ein Implantat oder eine Hormonspirale) anwenden, müssen Sie zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung einsetzen (z. B. ein Kondom), da die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln durch z.B. Venetoclax beeinträchtigt werden kann.

Basierend auf Erkenntnissen bei Tieren kann Venetoclax zu Unfruchtbarkeit bei Männern (niedrige Anzahl an oder keine Spermien) führen. Dies kann Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit haben, ein Kind zu zeugen. Fragen Sie Ihren Arzt hinsichtlich einer Spermakonservierung um Rat, bevor Sie die Behandlung mit Venetoclax beginnen.

Männliche Studienteilnehmer müssen während der Dauer der Studientherapie und bis zu 12 Monate danach ein Kondom verwenden. Ihre Partnerin muss zusätzlich eine der oben genannten adäquaten Verhütungsmethoden anwenden.

Der Grund dafür ist, dass bislang nicht geklärt ist, ob Venetoclax oder Rituximab zu einer Schädigung des Ungeborenen führen können, wenn sie während der Schwangerschaft eingenommen werden. Tierversuchsstudien deuten jedoch darauf hin. Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann bei Frauen erbgutschädigend wirken.

Wenn Sie den Verdacht haben, dass Sie oder Ihre Partnerin während der Studie schwanger wurden, benachrichtigen Sie Ihren Arzt bitte sofort. Jede während der Studie auftretende

Schwangerschaft und alle Erkenntnisse über den Ausgang der Schwangerschaft werden dokumentiert und ohne Nennung Ihres Namens dem Sponsor der Studie mitgeteilt.

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

Für Ihre Studienteilnahme erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung oder Reisekostenerstattung. Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen, über die Routine hinausgehenden Kosten.

I. 9. Bin ich während der Studie versichert?

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

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder vorher bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies innerhalb einer Woche dem Versicherer direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen, und zwar auch dann, wenn eine initiale Meldung bereits erfolgt ist. Ihr behandelnder Arzt und Sie sind verpflichtet nach Möglichkeit den gesundheitlichen Schaden abzuwenden oder zu mindern. Sofern Ihr Prüfarzt Sie bei der Meldung unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung an die Versicherung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Name der Versicherung:	██████████
Versicherungsnummer:	██████████
Anmeldenummer:	██████████
Anschrift Versicherungskontakt:	████████████████████ ██████████████████ ██████████████
Telefon:	██████████████
Fax:	██████████████

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

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 Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf §1.4 (zu den Ausschlüssen) und § 3 (zum Umfang der Leistungen) hin. Bitte beachten Sie außerdem die Obliegenheiten in § 4 (das sind Pflichten, die Sie im eigenen Interesse beachten müssen, um Ihren Versicherungsschutz zu erhalten).

Zusätzlich sind Unfälle, die sich auf dem direkten Weg von und zur Prüfstelle ereignen, über eine spezielle Unfallversicherung versichert. Die zugehörigen Versicherungsbedingungen werden Ihnen ebenfalls ausgehändigt.

I. 10. Werden mir neue Erkenntnisse zu der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden während Ihrer Teilnahme über neue Erkenntnisse in Bezug auf diese klinische Prüfung informiert, die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können.

Spätestens ein Jahr nach Beendigung der gesamten klinischen Prüfung müssen zusammenfassende Ergebnisse in der europäischen Datenbank ([Clinical Trials in the European Union - EMA \(euclinicaltrials.eu\)](https://clinicaltrials.eu)) – auch in laienverständlicher Form – bereitgestellt werden und können von Ihnen unter der oben angegebenen „EU trial number“ eingesehen werden. Sie können sich zur Information über die Studienergebnisse zudem gerne an Ihren Prüfarzt wenden.

I. 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 Nachteile entstehen. Sie können in diesem Fall diejenige Therapie erhalten, die man Ihnen außerhalb der Studie empfohlen hätte.

Es ist 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.

Wenn Sie die klinische Prüfung vorzeitig beenden, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass eine Abschlussuntersuchung durchgeführt wird.

Falls nur die Therapie aus einem der oben genannten Gründen abgebrochen wird, können Sie trotzdem weiterhin im Rahmen der Nachbeobachtung an der Studie teilnehmen. Die Informationen über den Verlauf Ihrer Erkrankung nach der Therapie, auch wenn sie abgebrochen wurde, sind sehr wichtig für die Auswertung der Studie.

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

I. 12. 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 Bevollmächtigte können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- Fachgruppe Klinische Prüfungen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 207-4318

Fax: 0228 207-4355

E-Mail: ct@bfarm.de

Teil II: Informationen zum Datenschutz und zu den Bioproben

II. 1. Was geschieht mit den über mich erhobenen Daten?

a) Allgemeine Informationen

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde (Gesundheitsdaten etc.) einschließlich genetischer Daten sowie persönliche Informationen (etwa Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft etc.) von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in den Sie betreffenden Studienunterlagen niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form gespeichert.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben, mit denen Sie direkt identifiziert werden können (z.B. Namen, Kontaktinformationen, Geburtsdatum, etc.) verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode.

Ihr Prüfarzt erstellt eine Pseudonymisierungsliste, die gegen unbefugten Zugriff geschützt an der jeweiligen Prüfstelle verbleibt. Das ist notwendig, damit Ihnen diese personenbeziehbaren Daten, falls erforderlich, wieder zugeordnet werden können. Eine solche Entschlüsselung erfolgt nur, soweit rechtlich zulässig. Es lässt sich allerdings niemals völlig ausschließen, dass auch ohne diese Liste Rückschlüsse auf Ihre Person gezogen werden könnten.

Die pseudonymisierten Daten werden insbesondere an den Sponsor dieser klinischen Prüfung weitergegeben und dort gespeichert (siehe II. 1. Buchst. e) Weitergabe/Empfänger).

Es ist für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich, personenbezogene Daten aus vorangegangenen Untersuchungen an Ihnen oder aus Untersuchungen von Ärzten außerhalb der Prüfstelle, zu den Sie betreffenden Studienunterlagen hinzuzufügen. Daher kann Ihr Prüfarzt Ihren Hausarzt und/oder mitbehandelnde Ärzte und den Pathologen (Untersucher Ihres Tumorgewebes bei der Diagnosestellung) kontaktieren, um diese Informationen zu ergänzen. Mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung entbinden Sie Ihren Hausarzt bzw. die behandelnden Ärzte von ihrer Schweigepflicht.

b) Rechtsgrundlage

Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Ihre informierte Einwilligung gemäß Art. 6 Abs. 1 Buchst. a und Art. 9 Abs. 2 Buchst. a der EU Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) sowie § 40b Arzneimittelgesetz (AMG) und Art. 9 Abs. 2 Buchstabe j DSGVO.

Die Bereitstellung Ihrer personenbezogenen Daten ist freiwillig. Ohne Ihre ausdrückliche Einwilligung in die Verarbeitung Ihrer Daten können Sie allerdings nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

c) Verantwortlichkeit

Verantwortlich im Sinne des Datenschutzrechts ist der Sponsor und die Prüfstelle (gemeinsame Verantwortlichkeit). Die Prüfstelle bleibt davon unabhängig für Ihre Behandlungsdaten verantwortlich (unkodierte Patientendaten).

d) Zweck(e)

Mit Hilfe der erhobenen Daten soll die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit von Venetoclax und Rituximab bei Menschen mit Morbus Waldenström klinisch untersucht werden.

Zudem können die erhobenen Daten auch bei den notwendigen Zulassungsverfahren für das zu untersuchende Arzneimittel verwendet werden.

Ggf. werden Sie zu weiteren optionalen Verwendungszwecken gesondert angesprochen und entsprechend aufgeklärt und um eine separate Einwilligung gebeten (siehe Übereignungsvertrag).

e) Weitergabe/Empfänger

Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten und Ihre Gewebeprobe werden zusätzlich in pseudonymisierter Form verarbeitet und gegebenenfalls weitergegeben.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden, soweit erforderlich, pseudonymisiert weitergegeben an:

- 1.) den Sponsor [Universitätsklinikum Ulm, Deutschland] und von diesem beauftragte Stellen zum Zweck der Durchführung und wissenschaftlichen Auswertung,
- 2.) im Falle unerwünschter Ereignisse:
 - an den Sponsor,
 - an die für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit eingerichtete Europäische Datenbank (EudraVigilance), auf die die zuständigen Überwachungsbehörden in der gesamten Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum Zugriff haben.
 - an die Pharmakovigilanzabteilung von AbbVie und Pfizer (Hauptsitz dieser Konzerne liegt in den USA, Pfizer bestätigt vertraglich, dass sowohl innerhalb der Pfizer-Gruppe als auch bei Dienstleistern geeignete Maßnahmen ergriffen wurden, wie z.B. die Bindung des Empfängers an EU-Standardvertragsklauseln oder ähnliche Garantien nach europäischem Recht zum Schutz der personenbezogenen Daten; AbbVie bestätigt ebenfalls vertraglich die Einhaltung der in der EU gültigen Datenschutzgesetze.)
- 3.) im Fall eines Antrags auf Zulassung als Arzneimittel an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde,
- 4.) an die Referenzpathologen: Ihr Tumorgewebe wird von einem Referenzpathologen untersucht, der Ihre Diagnose bestätigen oder widerlegen wird und der drei für die Erkrankung charakteristische Mutationen bestimmt.

Die von Ihnen im Rahmen der oben genannten klinischen Studie erhobenen und gespeicherten Daten (auch die originalen Klardaten) können soweit erforderlich und gesetzlich erlaubt, durch die zuständige Überwachungsbehörde im Rahmen von Inspektionen oder Bevollmächtigte des Sponsors (s.g. Auditoren oder Monitore) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung in der Prüfstelle eingesehen werden. Diese sind zur Vertraulichkeit verpflichtet, eine Weitergabe der erhobenen Daten erfolgt in diesem Zusammenhang nicht.

Im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (u.a. Krankenhausaufnahme, wichtiges medizinisches Ereignis, Tod etc.): eine Weitergabe Ihrer pseudonymisierten Daten erfolgt bei

der Übermittlung von unerwünschten Ereignissen auch an die Pharmaunternehmen AbbVie (Venetoclax) und Pfizer (Rituximab) deren Hauptsitz in den USA ist. Diese Meldungen von unerwünschten Ereignissen tragen dazu bei, dass die Hersteller des Medikaments die Nebenwirkungen umgehend in Ihrer Häufigkeit und dem Schweregrad erfahren und durch die systematische Überwachung zur Sicherheit des Arzneimittels beitragen. Ihre pseudonymisierten Daten gelangen dadurch an einen Empfänger außerhalb der EU in dem möglicherweise kein angemessenes, ähnliches Datenschutzniveau herrscht. In diesen Ländern kann es Einschränkungen bei der Durchsetzung Ihrer Rechte (z.B. Datenauskunft) geben. Es ist nicht gewährleistet, dass die Datenverarbeitung gemäß der Europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) durch unabhängige Behörden und Gerichte kontrolliert werden kann und/oder Ihnen durchsetzbare Rechte und wirksame Rechtsbehelfe zur Verfügung stehen.

Eine Weitergabe Ihrer pseudonymisierten Daten in ein Drittland (außerhalb der EU) kann nur erfolgen, wenn Sie dem ausdrücklich zugestimmt haben.

Ohne Ihre ausdrückliche Einwilligung in die Weitergabe Ihrer Daten in Länder ohne Angemessenheitsbeschluss und geeignete Garantien können Sie nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

f) Ihre Rechte

Sie haben grundsätzlich folgende Rechte bezüglich Ihrer personenbezogenen Daten, sofern dies nicht aufgrund einer zwischenzeitlich vorgenommenen Löschung der identifizierenden Merkmale zur Entschlüsselung technisch oder anderweitig gesetzlich unmöglich ist:

Recht auf Widerruf ihrer Einwilligung

So wie die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung können Sie auch Ihre Einwilligung zur Verarbeitung der erhobenen Daten jederzeit widerrufen. Gemäß § 40b Abs. 6 Nr. 2 AMG dürfen im Falle eines Widerrufs Ihre gespeicherten Daten jedoch weiterverwendet werden, soweit dies erforderlich ist, um

1. die Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
2. sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
3. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Im Falle eines Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die verantwortlichen Stellen unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten werden unverzüglich gelöscht, sofern nicht gesetzliche Dokumentations- und Meldepflichten entgegenstehen. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig.

Sie haben weiterhin folgende Rechte

Recht auf Auskunft (inkl. unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) über Ihre personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden.

Recht auf Datenübertragung der zu Ihrer Person erhobenen Daten an Sie oder eine von Ihnen bestimmte Stelle.

Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten, auf Einschränkung der Verarbeitung und auf Widerspruch gegen die Nutzung der Daten.

Mögliche Einschränkungen Ihrer Rechte

Da die Daten im Rahmen einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels gemäß den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verwendet werden, können die oben genannten Rechte unter Umständen nach Prüfung des Einzelfalls eingeschränkt werden (insbesondere nach Art. 17 Abs. 3 Buchst. d und Art. 89 DSGVO). Dies gilt insbesondere, wenn der Anwendung eines dieser Rechte vertragliche, gesetzliche und/oder behördliche Dokumentations- und Meldepflichten entgegenstehen oder die Durchführung der Klinischen Prüfung hierdurch unmöglich gemacht oder ernsthaft beeinträchtigt würde.

Wahrnehmung Ihrer Rechte

Wollen Sie von einem oder mehreren der genannten Rechte Gebrauch machen, kontaktieren Sie bitte Ihren Prüfarzt. Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich auch an folgende Datenschutzbeauftragte wenden:

Datenschutzbeauftragte/r Prüfstelle	Datenschutzbeauftragter Sponsor
xxx	Universitätsklinikum Ulm Datenschutzbeauftragter Medizinische Fakultät Albert-Einstein-Alle 23, 89081 Ulm Tel.: 0731-500-69290 E-Mail: datenschutz@uniklinik-ulm.de

Sie haben grundsätzlich auch das Recht jederzeit den Sponsor selbst zu kontaktieren. Bitte wenden Sie sich jedoch im Regelfall an Ihren Prüfarzt bzw. den Datenschutzbeauftragten Ihrer Prüfstelle, da aufgrund der Pseudonymisierung nur hier Ihre Identität bekannt ist und damit sinnvollerweise weitere Schritte unternommen werden können, bzw. eine unbeabsichtigte Identifikation Ihrer Person durch den Sponsor vermieden werden kann.

Sie haben außerdem ein Beschwerderecht bei einer Datenschutzaufsichtsbehörde. Sollten Sie Bedenken hinsichtlich des Umgangs mit Ihren personenbezogenen Daten haben, können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzaufsichtsbehörde des Bundeslandes, in dem Ihre Prüfstelle liegt:

Datenschutz-Aufsichtsbehörde xxx
--

Für den Sponsor zuständige Datenschutzaufsichtsbehörde:

Datenschutz-Aufsichtsbehörde

Landesbeauftragter für Datenschutz und Informationsfreiheit Baden-Württemberg
Postfach 102932, 70025 Stuttgart
Tel.: 0711-615541-0
E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

Eine Liste aller in Deutschland und der Europäischen Union zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörden finden Sie hier:

https://www.bfdi.bund.de/DE/Infothek/Anschriften_Links/anschriften_links-node.html

g) Dauer der Speicherung der Daten

Die erhobenen Daten werden von der Prüfstelle und dem Sponsor für die Dauer von 25 Jahren nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung gespeichert. Danach werden Ihre personenbezogenen Daten gelöscht.

h) Veröffentlichung

Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen in einer Form, die keine direkten Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt.

II. 2. Was geschieht mit meinen Bioproben?

Während dieser klinischen Prüfung werden Ihnen routinemäßig Bioproben (**Knochenmark und/oder Gewebe Ihres Tumors**) entnommen; die Proben werden ebenso wie die Daten in pseudonymisierter Form aufbewahrt (siehe zur Pseudonymisierung oben II. 1. Buchst. a)).

Die von Ihnen zur Verfügung gestellten Bioproben und Daten werden ausschließlich für die Diagnostik und biomedizinische Forschung verwendet.

Die Pseudonymisierung Ihrer Bioproben bietet allerdings nicht zwangsläufig den gleichen Schutz wie die Pseudonymisierung der erhobenen Daten. Eine Möglichkeit Ihre Person zu identifizieren, insbesondere mit Hilfe Ihrer genetischen Daten, kann nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Verknüpfung von vielen Daten miteinander erhöht dieses Risiko, vor allem, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Wir versichern Ihnen jedoch, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz ihrer Privatsphäre zu unternehmen und so die Identifizierung Ihrer Person soweit möglich zu verhindern. Um dies zu gewährleisten werden Daten und Bioproben nur an Kooperationspartner mit geeignetem vergleichbarem Datenschutzniveau weitergegeben. Der Missbrauch Ihrer Daten ist vom Gesetzgeber unter Strafe gestellt.

Da somit aus Ihren Bioproben Informationen gewonnen werden können, gelten die oben unter II. 1. genannten datenschutzrechtlichen Aspekte entsprechend auch für Ihre Bioproben.

a) Verwendung Ihrer Bioproben

Mit Hilfe der Bioproben soll u.a. die Wirksamkeit der in dieser Studie untersuchten Medikamente bei Menschen mit Morbus Waldenström klinisch untersucht werden. Sie können aber auch für weitere Fragestellungen im Zusammenhang mit Venetoclax/Rituximab bzw. DRC oder Ihrer Erkrankung verwendet werden. Mit solchen weitergehenden Untersuchungen sollen Fragen geklärt werden, die sich z.B. noch im weiteren Verlauf der Studie stellen können.

Ihre Proben werden Eigentum des Universitätsklinikums Ulm (Prof. Dr. C. Buske).

Dessen ungeachtet bleiben Ihre Rechte, die Ihre Persönlichkeit im Zusammenhang mit dem Bioproben schützen, davon unberührt.

b) Lagerung

Die Aufbewahrung der Bioproben erfolgt unter Verantwortung der Referenzpathologen dieser Studie am angegebenen Sitz. Ihr Prüfarzt kann Ihnen Auskunft geben an welchen Referenzpathologen Ihre Proben gesendet wurden.

Ihre Bioproben werden unter Verantwortung dieser Pathologen ausschließlich innerhalb der Europäischen Union (in Deutschland) gelagert. Sie werden nach 25 Jahren vernichtet, soweit keine gesetzliche Aufbewahrungspflicht besteht.

c) Weitergabe/Empfänger

Ihre Bioproben werden nur an die Referenzpathologen weitergegeben (siehe b) Lagerung). Es gelten entsprechend die Ausführungen unter II. 1. Buchst. e), insbesondere auch zur Weitergabe in andere Länder.

d) Umgang mit den Bioproben bei Widerruf/vorzeitiger Beendigung der Teilnahme

Wenn Sie Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beenden möchten, können Sie auch die Weiterverwendung Ihrer Bioproben untersagen oder einschränken.

An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass es eine studienbegleitende, zusätzliche Sammlung von weiteren Biomaterialien (Zellen der Wangenschleimhaut, Blut und falls vorhanden Knochenmarkaspirat) gibt. Ihre Teilnahme an dieser Sammlung ist freiwillig und Sie erhalten dazu eine separate Information und Einwilligungserklärung. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie auch an dieser zusätzlichen, optionalen Sammlung teilnehmen würden um die Erforschung des Morbus Waldenström zu unterstützen.

Prüfstelle (Stempel der Einrichtung / Abteilung und Angabe der Telefonnummer)	 Name des Hauptprüfers
--	--------------------------------

Kurztitel / Prüfplan-Nr.:

VIWA-1

EU trial number:

2022-500574-34-00

Sponsor:

Universitätsklinikum Ulm

Albert-Einstein-Allee 29

89081 Ulm

Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation mit seinen beiden Teilen (Teil I: Informationen zu gesundheitlichen Aspekten; Teil II: Informationen zur Verwendung der Daten und Bioproben) gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle

meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Persönliche Notizen des Patienten/ der Patientin

Fragen während des Aufklärungsgespräches:

Ergänzungen durch die aufklärende Person:

Folgende wesentliche Gesichtspunkte oder Fragen sind in dem mündlichen Aufklärungsgespräch genauer besprochen worden.

Datenschutzrechtliche Einwilligung:

I. Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung **personenbezogene Daten**, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung meiner personenbezogenen Daten setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus; ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich willige ein, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern gemäß den Angaben in der Informationsschrift Teil II 1. aufgezeichnet, verwendet und weitergegeben werden. Die dort genannten gesetzlichen Einschränkungen meiner Rechte sind mir bewusst.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass meine pseudonymisierten Daten zu unerwünschten Ereignissen auch in Drittländer und an Empfänger weitergegeben werden für die kein Angemessenheitsbeschluss der Europäischen Kommission vorliegt. Jedoch wird dem Sponsor durch AbbVie und Pfizer vertraglich bestätigt, dass die europäischen Datenschutzgesetze eingehalten werden (siehe Kapitel II 1. e).

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich ohne meine Einwilligung in die Weitergabe meiner Daten in diese Länder nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen kann.

☐ Ich willige ausdrücklich in eine Weitergabe meiner pseudonymisierten Daten in Länder außerhalb der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraumes ein, in denen ein Schutz meiner Daten nicht in vergleichbarer Weise garantiert werden kann. Der persönliche Nachteil bei der Durchsetzung meiner Rechte, die eine solche Datenübermittlung mit sich bringen kann, ist mir bewusst.

3. Ich willige ein, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

.....
Name Hausarzt

4. Ich willige ein, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht.

- II. 1. Ich willige ein, dass meine **Bioproben** gemäß den Angaben der Informationsschrift Teil II 2. beschrieben aufbewahrt, verwendet und weitergegeben werden.

Das Eigentum an den Bioproben übertrage ich an Universitätsklinikum Ulm (Prof. Dr. C. Buske).

Ich willige freiwillig ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen.

Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Bioproben wie beschrieben ein.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsunterlagen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt in der Prüfstelle.

PATIENTIN / PATIENT

--

Name des Patienten in Druckbuchstaben

	/ /	
--	-----	--

Ort

Datum

Unterschrift Patientin/Patient

ÄRZTIN / ARZT

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

--

Name des aufklärenden Arztes der Prüfstelle in Druckbuchstaben

	/ /	
--	-----	--

Ort

Datum

Unterschrift des aufklärenden
Prüfarztes