

**Patienteninformation und Einwilligung zur Durchführung
einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten¹**

Prüfstelle: _____

Hauptprüfer oder einziger Prüfer:

(Bitte mit Ihrem Klinikstempel versehen)

EU trial number: 2023-509278-41-00

Name und Anschrift des Sponsors:

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät
vertreten durch das Universitätsklinikum Heidelberg
und seine Kaufmännische Direktorin Katrin Erk
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

**Therapie des nodalen Follikulären Lymphoms im frühen Stadium:
Radiotherapie plus anti-CD20 Antikörper**

FORTplus-Studie
(Early Stage **F**ollicular Lymph**O**ma and **R**adio**T**herapy **PLUS** anti-CD20 Antibody)

Eine Studie der **German Lymphoma Alliance (GLA)**

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 an mehreren Orten in Deutschland durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 130 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird durch den oben genannten Sponsor) veranlasst und finanziert.

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 einem sog. follikulären Lymphom erkrankt, einer bösartigen Erkrankung des lymphatischen Systems. Gemäß den deutschen Leitlinien von 2023 würden Sie mit einer Kombination aus einer lokalisierten Strahlentherapie mit 24 Gy und einer systemischen Therapie mit dem anti-CD20 Antikörper Rituximab behandelt werden. Der oben genannte Sponsor der Studie möchte nun Niedrigdosisbestrahlung mit 4 Gy in Kombination mit einem neueren anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab überprüfen.

Das getestete Prüfpräparat: Obinutuzumab ist für Ihre Behandlung des Follikulären Lymphoms zugelassen. Die Kombination mit einer Niedrigdosis Strahlentherapie wurde bereits in einer voran gegangenen Studie (GAZAI) erfolgreich getestet.

Studienablauf: Wenn Sie sich zur Teilnahme entscheiden, dauert die Studie für Sie ca. 30 Monate, wobei auf die Therapiephase 18-24 Wochen fallen. Sie werden in dieser Zeit z. T. mehrmals wöchentlich für Untersuchungen und Behandlungen in die Prüfstelle kommen müssen.

Möglicher Nutzen für Sie: Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse erhoffen sich Sponsor und Prüfarzt, dass die Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit der Niedrigdosisbestrahlung einer höher dosierten Bestrahlung in Kombination mit Rituximab nicht unterlegen ist und so zukünftigen Patienten eine signifikante Reduktion der Strahlendosis zu Gute kommen könnte. Das ist bisher jedoch nicht nachgewiesen. Es kann deshalb sein, dass diese Behandlung für Sie keinen 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. 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. Daneben sind bei beiden Therapien leichtere Nebenwirkungen zu erwarten. In seltenen Fällen können aber auch andere schwere Nebenwirkungen auftreten.
- Die studienbedingten Untersuchungen sind regelmäßig mit Belastungen und ggf. Beeinträchtigungen verbunden. Darüber hinaus haben sie vor allem folgende Risiken: Die Untersuchung am Ende der Therapie hat eine um ca. 30% höhere Strahlenbelastung im Vergleich zum alleinigen CT (Routine) durch die studienbedingte Hinzunahme der FDG-PET Untersuchung, wenn zu Beginn der Therapie im FDG PET noch aktives Lymphomgewebe gesehen wurde.

Eine ausführlichere Angabe der Risiken und Belastungen finden Sie im Teil I.5 ab Seite 11. Der Prüfarzt wird mit Ihnen darüber ausführlich sprechen.

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.

Inhaltsverzeichnis

TEIL I: INFORMATIONEN ZUM ABLAUF DER KLINISCHEN PRÜFUNG UND ZU GESUNDHEITLICHEN ASPEKTEN	5
I. 1. Warum und mit welchem Prüfaparat wird diese Prüfung durchgeführt?	5
I. 2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?	7
I. 3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?	8
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. 6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?	19
I. 7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?	20
I. 8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?	20
I. 9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?	21
I. 10. Werden mir neue Erkenntnisse zu der klinischen Prüfung mitgeteilt?	22
I. 11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?	22
I. 12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?	22
TEIL II: INFORMATIONEN ZUM DATENSCHUTZ UND ZU DEN BIOPROBEN	23
II. 1. Was geschieht mit den über mich erhobenen Daten?	23
a) Allgemeine Informationen	23
b) Rechtsgrundlage	23
c) Verantwortlichkeit	23
d) Zweck(e)	23
e) Weitergabe/Empfänger	24
f) Ihre Rechte	25
g) Dauer der Speicherung der Daten:	26
h) Veröffentlichung	26
II. 2. Was geschieht mit meinen Bioproben?	27
a) Verwendung Ihrer Bioproben	27
b) Lagerung	27
c) Weitergabe/Empfänger	28
d) Umgang mit den Bioproben bei Widerruf/vorzeitiger Beendigung der Teilnahme	28
EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	29

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

I. 1. Warum und mit welchem Prüfpräparat 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.

Gemäß den deutschen Leitlinien von 2020 sollte in einer solchen Situation eine Kombination aus einer lokalisierten Strahlentherapie und einer systemischen Therapie mit dem anti-CD20 Antikörper Rituximab erfolgen. Bezüglich der Strahlendosis wird in den europäischen Leitlinien eine Strahlendosis von 24-30 Gy in 12-15 Therapiesitzungen empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf 2 großen britischen Studien, die die Effektivität verschiedener Strahlendosen einer alleinigen Strahlentherapie geprüft hatten: zuerst wurden 40 Gy (20 Therapiesitzungen) mit einer Bestrahlung von 24 Gy (12 Therapiesitzungen) verglichen und keine Unterschiede in der Effektivität gefunden. In einer weiteren Studie (FORT Studie) wurde dann die 24 Gy gegen lediglich 4 Gy (2 Bestrahlungssitzungen) geprüft und hier eine unterlegene Effektivität für die niedrigere Strahlendosis bezüglich der Verkleinerung der betroffenen Lymphknoten als auch der Rückfallrate gesehen.

In der GAZAI Studie wurde die Effektivität der Niedrigdosisbestrahlung mit 4 Gy in Kombination mit dem neueren anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab geprüft. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie ergaben eine deutlich höhere Rate an vollständigen Rückbildungen der vergrößerten Lymphknoten als in der FORT Studie. So dass sich die Hypothese ableiten lässt, dass eine Niedrigdosisbestrahlung in Kombination mit Obinutuzumab einer höher dosierten Bestrahlung in Kombination mit Rituximab nicht unterlegen sein könnte und so zukünftigen Patienten eine signifikante Reduktion der Strahlendosis zu Gute kommen könnte.

Genau dieses soll in der FORTplus Studie bei etwa 100 Patienten durch zufällige Zuweisung in einen der beiden Behandlungsarme geprüft werden. Der Standardarm besteht aus einer Kombination des anti-CD20 Antikörpers Rituximab (8 Gaben) mit einer Bestrahlungsdosis von 24 Gy (12 Therapiesitzungen). Der experimentelle Arm kombiniert den anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab (7 Gaben) mit einer Bestrahlung von 4 Gy (2 Therapiesitzungen). Sollte bei Patienten im experimentellen Arm nach Abschluss der Behandlung noch aktives Lymphomgewebe sichtbar sein, so erhalten diese Patienten zusätzlich eine Bestrahlung von 24 Gy in 12 Therapiesitzungen. Weiterhin soll in dieser Studie zur Beurteilung des Therapieansprechens („Response“) eine sogenannte PET/CT (Positronen-Emissionstomographie (PET)/ Computertomographie (CT)) durchgeführt werden.

Diese Methode ist ein sehr genaues Messverfahren, mit dessen Hilfe folgende Frage in der Woche 18 nach Therapiestart beantwortet werden soll:

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 Signalegebung im PET) = Kein Restlymphom vorhanden: dann keine weitere Bestrahlung erforderlich
- „PET-positiv“ = Restlymphom mit positivem PET Signal vorhanden: Patienten im experimentellen Arm (bisherige Bestrahlungsdosis 4 Gy) erhalten auch noch zusätzlich die Dosis des Standardarms (24 Gy über 12 Behandlungssitzungen; 2 ½ Wochen). Für Patienten im Standardarm (24 Gy) dient das PET nur zur Beurteilung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt und auch ein verbleibendes PET Signal hat vorerst keine therapeutische Konsequenz, da es sich nur um eine Momentaufnahme

handelt

Etwa 30 Patienten, bei denen nach diagnostischer Operation kein Lymphomgewebe mehr sichtbar ist (und mikroskopisches verbliebenes Lymphomgewebe vermutet wird), werden gemäß des experimentellen Studienarms mit Obinutuzumab und 2 Bestrahlungen behandelt. Bei diesen Patienten entfällt das PET in der Woche 18 nach Therapiestart.

Informationen zur Prüfsubstanz / zur Studienbehandlung Obinutuzumab

Rituximab und Obinutuzumab sind Eiweiße, so genannte Antikörper, die die Fähigkeit besitzen, an ein anderes Eiweiß (Antigen „CD20“) auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutkörperchen, den sogenannten B-Zell-Lymphozyten, 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. Rituximab und Obinutuzumab können dadurch auch die Anzahl von gesunden B-Zellen in Ihrem Körper erniedrigen und somit eine höhere Infektionsneigung bedingen.

Beide Medikamente sind zur Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Follikulären Lymphoms in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen (Zulassung von Rituximab in Europa 1998; Zulassung Obinutuzumab in Europa 2014). In fortgeschrittenen Stadien konnte Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie besser einen Rückfall der Erkrankung verhindern als Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie. Für die frühen Stadien des follikulären Lymphoms wird in den deutschen Leitlinien die Verwendung von Rituximab mit einer Strahlentherapie außerhalb der Zulassung empfohlen. Ob die Effektivität von Obinutuzumab in diesem Zusammenhang auch überlegen ist, ist nicht erwiesen.

Die im Rahmen dieser klinischen Prüfung geplante Verwendung der anti-CD20 Antikörper Rituximab und 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 bei der PET/CT Untersuchung in Woche 18 ein unterschiedliches Ansprechen (Verkleinerung bzw. PET Signal) aufweisen. Zusätzlich soll die Frage geklärt werden, welche Veränderungen bei den Lymphomen vorhanden sind, die zu einem späteren Zeitpunkt entweder im Bestrahlungsareal oder außerhalb wieder auftreten. Dazu wird aus dem Tumormaterial, das bereits zur Diagnosesicherung bei Ihnen entfernt wurde, Erbsubstanz (DNS) gewonnen und von Referenzpathologen ausgewertet. Da für die Untersuchungen lediglich Material verwendet wird, das bereits im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen vor Studienbeginn entnommen wurde, ist die Spende für Sie mit keinem zusätzlichen gesundheitlichen Risiko verbunden.

Die genetischen Untersuchungen beziehen sich lediglich auf die Lymphomerkkrankung. Ziel ist es, genetische Muster zu erkennen.

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

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Auswertung 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 Daten und/oder Proben nur an Projekte weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können.

Bei genetischen Untersuchungen können sich Hinweise auf bestehende (oder erst in Zukunft auftretende) Erkrankungen ergeben, die nicht im Zusammenhang mit den Zielen der Studie stehen (Zufallsbefunde). Wir werden Sie auf Wunsch über solche Befunde informieren. Jedoch kann die Mitteilung von Zufallsbefunden für Ihre und die weitere Lebensführung Ihrer Blutsverwandten unter Umständen weitreichende, auch negative, Konsequenzen haben. Zum Beispiel kann sich für Sie die Verpflichtung ergeben, diese Informationen beim Abschluss einer Versicherung oder im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung im Hinblick auf die Erlangung einer Beamtenstelle anzugeben. Nicht zuletzt wegen dieser potenziell negativen Konsequenzen, sondern bereits aufgrund des verfassungsrechtlich verbürgten Rechts auf Nichtwissen, ist die Entscheidung über den Umgang mit entsprechenden Befunden Ihnen überlassen. Wenn Sie über Zufallsbefunde informiert werden möchten, streichen Sie bitte das Wort „NICHT“ im Rahmen der Einwilligungserklärung (S.27) durch.

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.

I. 2. Erhalte ich die Experimentelle Therapie auf jeden Fall?

Alle Studienteilnehmer erhalten eine Therapie, die sich gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien aus einer lokalen Bestrahlung der betroffenen Lymphknotengebiete und einer Therapie mit einem anti-CD20 Antikörper zusammensetzt.

Wenn bei Ihnen nach der erfolgten Operation zur Diagnosesicherung noch Lymphomgewebe verblieben ist, das ein positives PET Signal aufweist, wird nach Studieneinschluss und Prüfung der Ausgangsbefunde durch die Studienzentrale in Heidelberg per Losverfahren ermittelt, welche der 2 möglichen Behandlungsschemata Sie erhalten. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie entweder in die experimentelle oder die Standardtherapie erhalten beträgt jeweils 50%.

Standardtherapie: 8 Infusionen des anti-CD20 Antikörpers Rituximab in Kombination mit 12 Bestrahlungssitzungen

ODER

Experimentelle Therapie: 7 Infusionen des anti-CD20 Antikörpers Obinutuzumab in Kombination mit 2 Bestrahlungen (und später im Falle eines verbliebenen PET Signals in Woche 18: zusätzlich 12 Bestrahlungssitzungen)

Studienteilnehmer, bei denen nach der erfolgten Operation zur Diagnosesicherung kein Lymphomgewebe verblieben ist (kein positives PET Signal auf Lymphknoten), erhalten den anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab in Kombination mit 2 Bestrahlungssitzungen. Da

schon vor Therapiebeginn kein positives PET Signal mehr vorhanden ist, entfällt das FDG PET/CT in Woche 18 und auch eine mögliche Dosisaufsättigung.

I. 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:
 - a. Standardtherapie: Rituximab Infusion in Woche 1, 2, 3, 4, und 9, 10, 11, 12. Die Bestrahlung erfolgt über 12 Behandlungstage (5x/Woche) und beginnt nach der 5. Rituximabgabe in Woche 9: Dauer insgesamt 12 Wochen
 - b. Experimentelle Therapie: 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 im experimentellen Arm über 2 1/2 Wochen (12 Bestrahlungssitzungen) je nach Therapieergebnis und Nachuntersuchungen bis 2,5 Jahre nach erstem Behandlungsbeginn.

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 Rituximab oder Obinutuzumab sollte eine akute Hepatitis (Leberentzündung) und eine HIV Infektion mittels Bluttests (ca. 10 ml, entspricht weniger als 1 Esslöffel) ausgeschlossen werden. Die Blutentnahmen erfolgen im Rahmen weiterer Routineabnahmen, d.h. eine zusätzliche Blutabnahme 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).

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.

Behandlungsphase

Standardarm: Rituximab und 24 Gy Bestrahlung

Bei der zufälligen Zuweisung in den Standardarm erhalten Sie Rituximab als intravenöse Infusion (i.v., in der Regel über eine Armvene) in einer fixen Dosierung von 375mg/m² Körperoberfläche 1x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 3, 4, sowie 9, 10, 11 und 12. Hierfür müssen jeweils etwa 5 Stunden Zeitaufwand kalkuliert werden.

Nach der fünften Rituximab Infusion startet in Woche 9 die Strahlenbehandlung der initial befallenen Lymphknotengebiete. Die Bestrahlung erfolgt über 12 Behandlungssitzungen (Dosis 12 x 2 Gy) und dauert bei 5 Bestrahlungen pro Woche 2 ½ Wochen.

Behandlungsdauer und Dosierung

Woche	1	2	3	4	7	9	10	11	12
Rituximab	1x	1x	1x	1x		1x	1x	1x	1x
Dosis	375m g/m ²	375m g/m ²	375m g/m ²	375m g/m ²		375m g/m ²	375m g/m ²	375m g/m ²	375m g/m ²
Bestrahlung					CT zur Bestrah- lungs-planung	12x2 Gy			

mg = Milligramm; Gy = Gray

Experimenteller Arm: Obinutuzumab und 4 Gy Bestrahlung

Bei der zufälligen Zuweisung in den experimentellen Arm 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	7	8	9	12	16
Obinutuzumab	1x	1x	1x	1x		1x		1x	1x
Dosis	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg		1000 mg		1000 mg	1000 mg
Bestrahlung					CT zur Bestrah- lungs-planung		2x2 Gy		

mg = Milligramm; Gy = Gray

Nur für Patienten, die zum Therapiestart noch Lymphgewebe mit positivem PET Signal hatten: Sollte es bei der PET/CT Untersuchung in Woche 18 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 wie im Standardarm mit zusätzlichen 12 Bestrahlungssitzungen (mit einer jeweiligen Dosis von 2 Gy) bestrahlt. Diese Behandlung dauert insgesamt 2 ½ Wochen.

Untersuchungen während der Behandlungsphase und in Woche 18:

Vor jeder erneuten Verabreichung der Studienmedikation (Rituximab oder Obinutuzumab) wird Sie Ihr Prüfartzt 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 Bestimmung 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 diese Untersuchung vorgesehen, um zu sehen, ob weiterhin eine Restaktivität der Lymphomzellen sichtbar ist.

Das Ergebnis dieser Untersuchung wird wieder zur zentralen Qualitätssicherung an die Studienzentrale nach Heidelberg verschickt. Dort wird in Abhängigkeit vom Ergebnis entschieden, ob eine weitere Strahlentherapie erfolgen soll.

Für die FDG-PET/CT Untersuchung müssen wie beim ersten PET/CT etwa 2 Stunden Zeitaufwand einkalkuliert werden.

Nachbeobachtungsphase

Im Rahmen der Studie erfolgen nach Abschluss der Behandlungsphase 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 Bestimmung 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. Falls im FDG PET/CT in Woche 18 eine vollständige Rückbildung der vergrößerten Lymphknoten ohne positives PET Signal gesehen wird, entfällt die CT/MRT Untersuchung in Monat 6. Die Frequenz und das Ausmaß der Bildgebung deckt sich mit den deutschen Leitlinien für die Nachsorge dieser Lymphome
- 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.

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 FORTplus-Studie endet für den einzelnen Patienten 30 Monate nach erster Antikörpergabe. 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 im Rahmen des Kompetenznetzes 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.

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

Bei Studienteilnahme erhalten Sie in jedem Fall, wie in den Leitlinien empfohlen, zu der Bestrahlung eine Behandlung mit einem anti-CD20 Antikörper. Da die Medikation von der Firma Roche gestellt wird, ist diese Therapie dann unabhängig von einer Zusage der Krankenkasse zur Kostenübernahme der Medikamente.

Durch die Teilnahme an dieser Studie könnte bei Zulosung in den experimentellen Arm Ihr Körper einer deutlich geringeren Strahlendosis (10-17% 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 12-20 außerhalb der Studie), was eine deutliche Zeitersparnis bedeutet.

I. 5. Welche gesundheitlichen Risiken und Belastungen 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)

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, da die PET Untersuchung mit einer höheren Genauigkeit den Lymphombefall beurteilen kann.

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.

Anti-CD20 Antikörper Rituximab und Obinutuzumab

Wie bei jedem Arzneimittel, können auch bei der Anwendung der anti-CD20 Antikörper Rituximab oder Obinutuzumab neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

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

Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion related reactions, IRR)

Rituximab und Obinutuzumab können 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, Anschwellen des Kehlkopfs und Vorhofflimmern berichtet. Diese IRR treten vorwiegend während der ersten Verabreichung von Rituximab oder Obinutuzumab 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 Rituximab oder Obinutuzumab nicht fortzusetzen, wenn bei Ihnen eine starke IRR vorlag.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

In Zusammenhang mit der Anwendung von Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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. Rituximab und Obinutuzumab können 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.

Gerinnungsstörungen

In einzelnen Fällen wurde eine überschießende Blutgerinnung und der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (disseminierte intravasale Gerinnung) nach der Gabe von Obinutuzumab beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um asymptomatische Veränderungen von Parametern zur Messung von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren, die innerhalb von 1-2 Tagen nach der Infusion entdeckt wurden und spontan wieder abklangen. Es wurden aber auch schwere, lebensbedrohliche Verläufe beobachtet. Es konnten bisher keine spezifischen Risikofaktoren für diese Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit der Obinutuzumabgabe gefunden werden.

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können Rituximab und 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 unbekannt**e 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder Obinutuzumab besonders überwachen.

Infektionen

Informieren Sie Ihren Prüfarzt sofort, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Infektion auftreten, z.B. Fieber, Husten, Halsschmerzen, Ohrenscherzen, 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 Rituximab oder Obinutuzumab könnten Sie anfälliger für Infektionen werden. Wenn eine aktive Infektion vorliegt, sollte Rituximab oder Obinutuzumab nicht verabreicht werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei mit Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder Obinutuzumab eine Testung auf das HBV durchgeführt werden.

Gastrointestinale Perforation

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

Die Nebenwirkungsprofile von Rituximab und Obinutuzumab sind ähnlich, da es sich bei beiden Medikamenten um Antikörper gegen das CD20 Oberflächenmolekül handelt. In den Fachinformationen zu den Medikamenten unterscheidet sich zum Teil aber die Angabe der Häufigkeiten etwas, so dass die nachfolgende Auflistung nach Häufigkeiten für beide Medikamente getrennt erfolgt. Die Häufigkeitsangaben stammen vor allem aus Studien, in denen der jeweilige Antikörper mit einer Chemotherapie kombiniert wurde, so dass die Nebenwirkungen nicht unbedingt nur auf die Antikörpergabe zurückzuführen sind.

Rituximab

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

- Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, Entzündung der Bronchien (Bronchitis)
- Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verminderte Leukozytenzahlen (niedrige Zahlen aller Arten von weißen Blutkörperchen (kombiniert)) mit oder ohne Fieber, niedrige Thrombozytenzahlen (Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- Infusionsbedingte Reaktion (s.o.)
- 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 (aufgetreten bei mehr als 1 von 100 Patienten):

- Infektionen: Infektionen des Blutes wie Sepsis (Blutvergiftung), Lungenentzündung, Gürtelrose, Erkältungen, Infektion der Bronchien, Pilzinfektionen, Infektionen unbekanntes Ursprungs, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Hepatitis B
- Blutarmut, Erniedrigung aller Zellbestandteile des Blutes

- Überempfindlichkeit des Immunsystems (allergische Reaktionen)
- Stoffwechselveränderungen: erhöhte 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
- Schwindelgefühl, Angstgefühle
- erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Ohrgeräusche (Tinnitus), Ohrenscherzen
- Herzerkrankungen wie Herzinfarkt, unregelmäßige 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 Ermüdung/Fatigue, Zittern, Anzeichen einer Grippe
- Multiorganversagen.

Gelegentlich (aufgetreten bei mehr als 1 von 1000 Patienten):

- Gerinnungsstörungen, verringerte Produktion der roten Blutzellen und erhöhte Zerstörung der roten Blutkörperchen (aplastische hämolytische Anämie), geschwollene/vergrößerte Lymphknoten
- Nervosität und depressive Verstimmung
- Geschmacksempfindungsstörungen
- Herzprobleme wie erniedrigte Herzfrequenz oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris)
- Asthma, Sauerstoffmangel, sodass die Körperorgane nicht mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- Vergrößerung des Bauchraums

Selten (aufgetreten bei mehr als 1 von 10 000 Patienten):

- Schwerwiegende Virusinfektion
- Schwere Herzerkrankungen oder Lungenerkrankungen
- Schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)

Obinutuzumab

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

- Infusionsbedingte Reaktionen (s.o.)
- Infektionen der Atemwege (inkl. Lungenentzündung), Husten, Nasennebenhöhlen-entzündung, Harnwegsinfektionen, Herpes Zoster Infektion (Gürtelrose), Entzündungen der Nase und des Rachens, Infektion von Nase, Rachen, Kehlkopf und Nebenhöhlen

- Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verminderte Leukozytenzahlen (niedrige Zahlen aller Arten von weißen Blutkörperchen (kombiniert)), 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, Müdigkeit
- Erkrankungen des Bewegungsapparates, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Haarausfall, Juckreiz

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

- Infektionen: laufende Nase, Fieberbläschen (Herpes simplex), Grippe
- Ergebnisse in Blutuntersuchungen: Zunahme von Kalium, Phosphat oder Harnsäure, was zu Nierenproblemen führen kann (Teil des Tumorlysesyndroms), niedrige Anzahl an Lymphozyten (eine bestimmte Art von weißen Blutkörperchen), Fieber mit niedriger Anzahl an Neutrophilen (eine bestimmte Art von weißen Blutkörperchen), Abnahme von Kalium
- Hämorrhoiden, Magen- oder Darmdurchbruch (gastrointestinale Perforation, insbesondere bei Patienten, bei denen der Krebs den Magen-Darm-Trakt betrifft), Verdauungsproblem
- Herzerkrankungen: unregelmäßiger Herzrhythmus (Vorhofflimmern)
- Gefäßerkrankungen: Bluthochdruck
- Erkrankungen der Atemwege: verstopfte Nase, laufende Nase, Schmerzen in Mund und Rachen
- Erkrankungen der Haut: entzündliche Hauterkrankungen (Ekzeme)
- Erkrankungen des Bewegungsapparates: Muskel- und Knochenschmerzen im Brustkorb, Knochenschmerzen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gewichtszunahme, Tumorlysesyndrom
- Psychiatrische Erkrankungen: Depression, Angstgefühl
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege: erschwertes und/oder schmerzhaftes Harnlassen, Harninkontinenz
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom)

Gelegentlich (aufgetreten bei mehr als 1 von 1000 Patienten):

- Verringerung der Gamma-Immunglobuline (Hypogammaglobulinämie): Antikörper, die helfen Infektionen zu bekämpfen
Gerinnungsstörung mit überschießendem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen (Verbrauchskoagulopathie)

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 Rituximab oder Obinutuzumab verringert oder die Behandlung ausgesetzt werden.

Selten (aufgetreten bei mehr als 1 von 10.000 Patienten):

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (Arzneimittelreaktion, bei der es zu einer starken Erhöhung von Entzündungsbotenstoffen kommt)

Wechselwirkungen

Ausführliche Informationen über mögliche Wechselwirkungen zwischen Rituximab Obinutuzumab und anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

Die gleichzeitige Anwendung von Rituximab oder Obinutuzumab mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Rituximab oder 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 Rituximab oder Obinutuzumab während einer Schwangerschaft zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen kann.

Es gibt Hinweise, dass Rituximab (bei schwangeren Frauen) und Obinutuzumab (bei Tierexperimenten) die Kontaktstelle zwischen mütterlichem und kindlichem Blut (Plazentaschranke) passieren können. Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Rituximab oder Obinutuzumab ausgesetzt waren, sollte daher die Impfung mit Lebendimpfstoffen verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben.

Für Obinutuzumab ist es bekannt und für Rituximab wird es vermutet; dass die Wirkstoffe auch in die Muttermilch übertreten. Daher sollten Sie Ihr Kind während der Behandlung mit Rituximab oder Obinutuzumab und weitere 18 Monate (Obinutuzumab) bzw. 6 Monate (Rituximab) nach Ihrer letzten Behandlung nicht stillen.

Es liegen derzeit keine Daten über die Auswirkungen von Rituximab oder 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-Darbeschwerden, 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 bei 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) oder auch Nervenläsionen (u.U. dauerhaft) auftreten. In einzelnen Fällen können Übelkeit, Blutdruckabfall bis zum Bewusstseinsverlust oder Desinfektionsmittel-unverträglichkeit 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.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Rituximab oder Obinutuzumab:

- wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder Ihre Partnerin während der Therapiephase und bis 3 Monate danach schwanger geworden ist.
- wenn Sie aktuell an einer Infektion leiden oder eine langanhaltende oder wiederkehrende Infektion hatten. Es ist möglich, dass Sie nach einer Behandlung mit Rituximab oder 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. Rituximab und Obinutuzumab greifen 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 Rituximab und Obinutuzumab das Immunsystem beeinträchtigen. Daher wird empfohlen, dass Rituximab oder Obinutuzumab bei aktiven Infektionen oder einer bereits bestehenden stark eingeschränkten Immunabwehr nicht gegeben werden sollte. Erst nach Abklingen der Infektion kann die Behandlung mit Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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.

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

Gemäß den deutschen Leitlinien würden Sie außerhalb der Studie wahrscheinlich eine Behandlung erhalten, die derjenigen des Standardarms ähnlich ist (Rituximab und 12-20 Bestrahlungen). Falls die Kosten für eine Behandlung mit Rituximab außerhalb der Studie nicht von der Krankenkasse getragen werden, könnte es sein, dass Sie lediglich eine Bestrahlung ohne zusätzliche Antikörperbehandlung bekommen. Unter Umständen ist es auch möglich, aufmerksam abzuwarten und gegebenenfalls eine Chemotherapie in Kombination mit einem anti-CD20 Antikörper bei Voranschreiten der Erkrankung zu starten.

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

I. 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 Rituximab oder Obinutuzumab oder bekannter Unverträglichkeit von L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat oder Poloxamer 188 darf Rituximab oder 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 Rituximab oder 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/ Portioklappe) 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 Rituximab oder 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 Rituximab oder 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.

I. 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.

I. 9. Bin ich während der klinischen Prüfung 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 unverzüglich dem Versicherer

Name der Versicherung: HDI Global SE

Anschrift: Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Telefon: +49-211-7482 0

Versicherungsnummer: 57 010310 03018

Anmeldenummer: 1401 2021 110

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 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 § 3.1 (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).

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass für Ihren Weg von und zur Prüfstelle bei der

Name der Versicherung: HDI Global SE

Anschrift: Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf

Telefon: +49-211-7482 0

Gruppen-Unfallversicherung: 81940702-03152

abgeschlossen wurde. Die Versicherungsbedingungen bekommen Sie auf Wunsch ausgehändigt. Bei einem Wegeunfall wenden Sie sich bitte an die Versicherungsgesellschaft oder an Ihren Prüfarzt.

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 (www.clinicaltrialsregister.eu) – auch in laienverständlicher Form – bereitgestellt werden. Dies kann 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 entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Wenn Sie die klinische Prüfung vorzeitig beenden, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass eine Abschlussuntersuchung durchgeführt wird bzw. Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

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:

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

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 Ihrer persönlichen Akte 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 am jeweiligen Prüfzentrum verbleibt. Das ist notwendig, damit Ihnen diese personenbeziehbaren Daten, falls erforderlich, wieder zugeordnet werden können. Eine solche Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. 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 von erheblichem Vorteil, wenn personenbezogene Daten aus vorangegangenen Untersuchungen an Ihnen oder aus Untersuchungen von Ärzten außerhalb der Prüfstelle zu Ihrer persönlichen Akte hinzugefügt werden können, indem Ihr Prüfarzt Ihren Hausarzt und/oder mitbehandelnde Ärzte kontaktiert, um diese Informationen zu ergänzen. Sofern Sie einer Erfassung Ihrer Daten im Rahmen der Studie zustimmen, kreuzen Sie bitte das entsprechende Kontrollkästchen in der Einwilligungserklärung an. Sie entbinden damit 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 Abs. 6 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 ebenso wie die Prüfstelle und Ihr Prüfarzt. 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 Rituximab und Obinutuzumab bei Menschen mit follikulärem Lymphom klinisch untersucht werden.

Zudem werden die erhobenen Daten auch bei einem möglichen Zulassungsverfahren in Kombination mit einer Strahlentherapie für das zu untersuchende Arzneimittel verwendet.

FORTplus

e) Weitergabe/Empfänger

Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten, Biomaterial und Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren werden zusätzlich in pseudonymisierter Form verarbeitet und gegebenenfalls weitergegeben.

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

- 1) den Sponsor (Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Radioonkologie & Strahlentherapie, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg) und von diesem beauftragten Stellen zum Zweck der Durchführung der Qualitätskontrolle und wissenschaftlichen Auswertung,
- 2) an das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI), Marsilius-Arkaden - Turm West zur Verarbeitung der pseudonymisierten Daten der Patientin / des Patienten, Im Neuenheimer Feld 130.3, 69120 Heidelberg,
- 3) an die Mitglieder eines Sicherheits- (Data Monitoring Committee (DMC)), um während des Studienverlaufes die Sicherheit der Patienten überwachen zu können und an ein Beratungskomitees (Steering Committee),
- 4) an das Kompetenznetz maligner Lymphome zur Auswertung der im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erhobenen Daten zur Erfassung des Gesamtüberlebens,
- 5) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Universitätsklinikum Heidelberg), die zuständige Ethik-Kommission, andere Prüfer, ggf. die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die o.g. klinische Prüfung durchgeführt wird und die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) sowie von dieser an die Europäische Datenbank, auf die auch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum Zugriff haben,
- 6) 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,
- 7) an die für die Zulassung, Bewertung oder Überwachung zuständige Behörden,
- 8) an das Robert-Koch-Institut im Falle einer HIV-Infektion nach Maßgabe des Infektionsschutzgesetzes,
- 9) an die zuständige Behörde (Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter) zur Beurteilung der Strahlenbelastung,
- 10) an das Institut für Hämatopathologie der Universität Kiel zur Aufbewahrung der Gewebeproben für das wissenschaftliche Begleitprogramm
- 11) an das Dr. Margarete Fischer-Bosch-Inst. für klinische Pharmakologie in Stuttgart zu Verarbeitung der Gewebeproben für das wissenschaftliche Begleitprogramm
- 12) an das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Würzburg zu Verarbeitung der Gewebeproben für das wissenschaftliche Begleitprogramm

Zur zentralen Überprüfung (Befundbestätigung, Qualitätskontrolle) ist es erforderlich auch personenbezogene Daten unverschlüsselt, d.h. unter Angabe Ihres Namens weiterzugeben, z.B. an eine vom Sponsor beauftragte Stelle zur zentralen Qualitätskontrolle der Befunde (Schnittbilder (FDG-PET/CT; CT/MRT: Abt. Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg; Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg) und ggf. weiterer Daten zur konsiliarischen Mitbehandlung; an das zuständige Gesundheitsamt im Falle einer Hepatitis-Infektion nach Maßgabe des Infektionsschutzgesetzes.

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 Beauftragte des Sponsors (s.g. Auditoren, Inspektoren oder Monitore) und der Fa. Roche Pharma AG als Unterstützer 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 Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgt eine Weitergabe Ihrer pseudonymisierten Daten zum Zweck der Datenauswertung, Zulassung und Überwachung nur innerhalb der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraumes.

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 [Die Rechteeinschränkung ist – dem Prüfplan entsprechend – möglichst konkret zu begründen, z.B. Aufrechterhaltung der Verblindung].

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:

FORTplus

Datenschutzbeauftragter des Prüfzentrums:

.....
.....

(durch das Zentrum einzutragen)

Universitätsklinikum Heidelberg
Datenschutzbeauftragter
INF 672
69120 Heidelberg
Datenschutz@med.uni-heidelberg.de

Datenschutzbeauftragter des Sponsors:

Universitätsklinikum Heidelberg, Datenschutzbeauftragter, Im Neuenheimer Feld 672, 69120 Heidelberg, Datenschutz@med.uni-heidelberg.de

Sie haben grundsätzlich auch das Recht jederzeit den Sponsor selbst zu kontaktieren. Bitte wenden Sie sich jedoch im Regelfall an den 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:

.....
.....

(durch das Zentrum einzutragen)

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-Württemberg
Postfach 102932 70025 Stuttgart
Tel: 0711-615541-0 Fax: 0711-615541-15
poststelle@lfdi.bwl.de
<http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Für den Sponsor bzw. dessen Vertreter innerhalb der EU zuständige Datenschutzaufsichtsbehörde:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-Württemberg

Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart

oder

Lautenschlagerstraße 20, 70173 Stuttgart

Tel.: 0711/61 55 41 – 0

Fax: 0711/61 55 41 – 15

E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

g) Dauer der Speicherung der Daten:

Die erhobenen Daten werden von der Prüfstelle und dem Sponsor für die Dauer von bis zu 25 Jahren bzw. 30 Jahre für die studienbedingte Strahlenexposition 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 / 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 Tumorgewebe-
proben 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.

a) Verwendung Ihrer Biomaterialien

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 (siehe zur Pseudonymisierung oben II. 1. Buchst. a)).

Die Pseudonymisierung Ihrer Bioproben bietet allerdings nicht zwangsläufig den gleichen Schutz wie die Pseudonymisierung der erhobenen Daten. Ihre Bioproben beinhalten immer Informationen zu Ihrer Erbsubstanz, die eine Identifizierung ermöglichen könnte. Zudem sind in Ihren Bioproben sensible genetische Informationen gespeichert, die etwa Aussagen zu Verwandtschaftsbeziehungen oder auch Erbkrankheiten zulassen. Ein Identifizierungsrisiko lässt sich nicht völlig ausschließen und steigt, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, z.B. dann, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen.

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

b) Lagerung

Die Gewebeproben werden bei Teilnahme am wissenschaftlichen Begleitprogramm (koordiniert von W. Klapper, Institut für Hämatopathologie, der Universität Kiel) für eine unbestimmte Zeit bis zum endgültigen Abschluss der Datenauswertung 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.

c) Weitergabe/Empfänger

Ihre Biomaterialien werden an die in Kapitel 12 Buchst. e) genannten Empfänger weitergegeben. Es gelten entsprechend die Ausführungen unter Kapitel 12 Buchst. e), insbesondere auch zur Weitergabe in andere Länder.

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

Bei einem Widerruf können Sie entscheiden, ob die von Ihnen studienbedingt erhobenen Daten gelöscht und die gewonnenen Proben und erstellten Aufnahmen vernichtet werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen, sofern die drei Punkte (a bis c) in Kapitel 12 nicht zutreffen. Auch wenn Sie einer weiteren Verwendung zunächst zustimmen, können Sie nachträglich Ihre Meinung noch ändern und die Löschung der Daten verlangen; wenden Sie sich dafür bitte ebenfalls an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal.

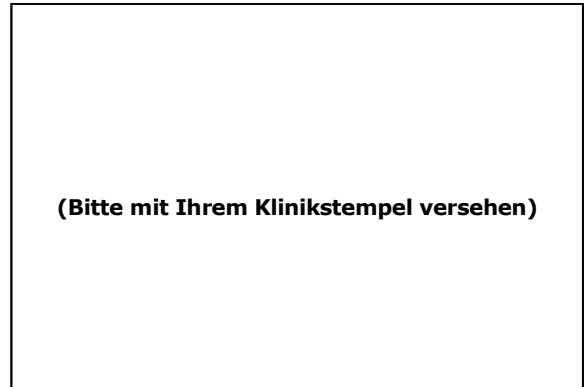
Das Einverständnis zur Mitteilung der erhaltenen Strahlenexposition an die zuständige Behörde ist jedoch unwiderruflich.

Beachten Sie, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind nicht mehr auf Ihren Wunsch gelöscht oder vernichtet werden können.

Einwilligungserklärung
FORTplus

Prüfstelle: _____

Hauptprüfer oder einziger Prüfer:



EU trial number: 2023-509278-41-00

Name und Anschrift des Sponsors:
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät
vertreten durch das Universitätsklinikum Heidelberg
und seine Kaufmännische Direktorin Katrin Erk
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

**Therapie des nodalen Follikulären Lymphoms im frühen Stadium:
Radiotherapie plus anti-CD20 Antikörper**

FORTplus-Studie
(Early Stage **F**ollicular Lymph**O**ma and **R**adio**T**herapy **PLUS** anti-CD20 Antibody)

Eine Studie der **German Lymphoma Alliance (GLA)**

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

Einwilligungserklärung
FORTplus

die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend 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.

Ergänzungen durch die aufklärende Person:
Folgende wesentliche Gesichtspunkte oder Fragen sind in dem mündlichen Aufklärungsgespräch genauer besprochen worden. Ich habe mich dabei davon überzeugt, dass der Patient alle für ihn wichtigen Fragen stellen konnte und die Aufklärung für ihn verständlich war.

Einwilligungserklärung
FORTplus

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.

Die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben und der durch die Anwendung erhaltenen Strahlenexpositionen wird der zuständigen Behörde (siehe die Einwilligungserklärung, die Ihnen zusätzlich zu dieser Informationsschrift ausgehändigt wurde) mitgeteilt.

Aufzeichnungen, die der untersuchende/aufklärende Arzt im Zusammenhang mit der Anwendung anfertigen wird, werden 30 Jahre lang nach Abgabe der Erklärung bzw. dem Zeitpunkt der Anwendung aufbewahrt und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorgelegt. Das Einverständnis zur Mitteilung der erhaltenen Strahlenexposition an die zuständige Behörde ist unwiderruflich.

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 willige ein, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

3. Ich willige ein, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten
.....
Name(n)

erhoben werden. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht.

Ich willige ein und entbinde o.g. Arzt/Ärzte von ihrer Schweigepflicht.

Ich entbinde o.g. Arzt/Ärzte nicht von ihrer Schweigepflicht. Ich kann gleichwohl an der klinischen Prüfung teilnehmen.

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

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

Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Bioproben wie beschrieben [sofern zutreffend] und von mir angegeben ein.

Einwilligungserklärung
FORTplus

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

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 25 Jahren hinaus bis zum Abschluss der Datenauswertung aufbewahrt).

JA, ich stimme zu, dass im Rahmen der **Begleitforschung** mein Tumorgewebe für genetische Untersuchungen auf Zellebene genutzt und über einen unbestimmten Zeitraum bei den Referenzpathologen der German Lymphoma Alliance aufbewahrt sowie für wissenschaftliche Fragestellungen zu Lymphomerkrankungen genutzt wird. Sollten hierbei relevante Zufallsbefunde erhoben werden, möchte ich darüber **NICHT** (*ggf. streichen*) informiert werden.

Mir ist bekannt, dass meine Daten im Falle einer HIV- oder einer Hepatitis B-Infektion an die zuständigen Stellen weitergeleitet werden (Details siehe Kapitel 12 der Patienten-information).

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

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Ort/Datum Unterschrift des **Patienten**

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

.....
Name des aufklärenden Arztes der Prüfstelle in Druckbuchstaben

.....
Ort/Datum Unterschrift des aufklärenden **Arztes der Prüfstelle**