

### Sample text #1

Your participation in this clinical trial is voluntary. You will be involved in this trial only after you have confirmed your consent in writing. If you decide that you do not wish to participate in the clinical trial or decide to withdraw from it at a later stage, you may do so without giving any reason. There will be no disadvantages to any of your further clinical care.

The planned study has already been discussed with you. The aim of the text below is to explain the goal and method of this study. A doctor (investigator) with specific training in this clinical trial will discuss the contents of this patient information packet with you. Please do not hesitate to address any point that is unclear to you. You will get time to decide whether to participate. You can discuss your decision with your friends and family. You can also discuss it with your own doctor. In this declaration of consent, "You" applies to the patient. Technical terms and foreign words have been gathered for you in an appendix where they are explained to be understood by laypersons.

The standard therapy for mantle cell lymphoma consists of an initial treatment phase, also called induction therapy, with the alternating administration of R-CHOP and R-DHAP, a combination of chemotherapy and immunotherapy. CHOP is the name of a chemotherapy combination, which consists of Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristine (Oncovin®) and Prednisone. DHAP is also a chemotherapy combination which consists of the drugs Cytarabine (Ara-C), Cisplatin and Dexamethasone.

The immunotherapy (that is combined with the chemotherapy) is an antibody called Rituximab. Rituximab is an antibody directed against a particular surface structure of lymphoma cells. In several clinical trials, it has been shown that Rituximab may lead to the regression of mantle cell lymphoma when combined with other drugs.

The standard therapy continues with the second treatment phase, also called Consolidation. This is when significantly higher dose of chemotherapy is administered. This higher dose of chemotherapy however is more harmful to the healthy somatic cells and in particular to the haematopoietic cells of the bone marrow. In order to be able to safely administer high-dosage chemotherapy, it is necessary to collect blood stem cells before the treatment and to freeze them and store them for later use. Blood stem cells are immature precursor cells, from which mature blood cells are formed in the bone marrow. They can be collected from the blood using some type of haemodialysis. The return of the collected cells to the patient occurs after thawing by way of infusion. The cells find their own way to the bone marrow, grow there and form new blood cells within 10 to 14 days. This way the tumour cells can be exposed to very high doses of chemotherapy without the risk of permanent damage to the haematopoietic stem cells of the bone marrow. The procedure for returning your own stem cells is called autologous stem cell transplantation.

The consolidation described here will be conducted in the study in study arms A and A+I. Patients in study arm I receive no consolidation and no stem cell transplantation, which is standard of care outside of clinical trials.



The following investigations must be carried out before the start of the trial treatment:

- ECG and ultrasound of the heart
- Computer tomography (CT) of neck, chest area, stomach and pelvis
- Bone marrow puncture to investigate a lymphoma involvement of the bone marrow
- Collection of about 30 ml (about 2 tablespoons) of blood for pregnancy test, virus serology (testing for infections such as HIV, hepatitis B and hepatitis C) and MRD (minimal residual disease – see glossary).
- Collection of about 20 ml (about 4 tablespoons) of blood for routine basic investigations such as blood count, kidney and liver values, and blood clotting analyses
- A sample of your tumour's tissue will be sent to the central pathology laboratory in order to determine if your diagnosis is accurate.

Your eligibility to participate in this clinical trial depends on the results of the investigations. If the investigations and interventions that have been performed show that you are suitable for participation in the study, and you decide to take part in the study, you will be invited to come back to the study centre to receive treatment.



### Sample text #1 (Deutsche Version)

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 sich nicht für eine Teilnahme an der klinischen Prüfung entscheiden oder später aus ihr ausscheiden möchten, können Sie das ohne Angabe von Gründen tun. Es erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile bezüglich der weiteren klinischen Versorgung.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Ein speziell für diese klinische Prüfung zuständiger Arzt (Prüfarzt) wird das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen und den Inhalt der vorliegenden Patienteninformation mit Ihnen besprechen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie erhalten ausreichend Bedenkzeit, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden. Sie können Ihre Entscheidung mit Ihren Bekannten und Ihrer Familie besprechen. Sie können auch mit Ihrem eigenen Arzt darüber sprechen. In dieser Einwilligungserklärung bezieht sich das „Sie“ auf den Patienten. Fachbegriffe und Fremdwörter haben wir für Sie in einem Anhang zusammengestellt und laienverständlich erklärt.

Die Standardtherapie für das Mantelzell-Lymphom besteht zunächst in der Induktionstherapie genannten ersten Behandlungsphase aus einer abwechselnden Gabe von R-CHOP und R-DHAP genannten Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie. CHOP ist die Bezeichnung für eine Chemotherapie-Kombination, bestehend aus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin®) und Prednison. DHAP ist ebenfalls eine Chemotherapie-Kombination und besteht aus den Medikamenten Cytarabin (AraC), Cisplatin und Dexamethason.

Die mit der Chemotherapie kombinierte Immuntherapie wird in Form des Antikörpers Rituximab gegeben. Rituximab ist ein gegen eine bestimmte Oberflächenstruktur von Lymphomzellen gerichteter Antikörper. In mehreren klinischen Prüfungen konnte gezeigt werden, dass Rituximab in der Kombination mit anderen Medikamenten zur Rückbildung von Mantelzelllymphomen führen kann.

Die zweite Behandlungsphase wird auch Konsolidierung genannt. Dabei erfolgt die Gabe einer wesentlich höher dosierten Chemotherapie. Diese höhere Dosis der Chemotherapie ist allerdings auch schädlicher für die gesunden Körperzellen und insbesondere für die blutbildenden Zellen des Knochenmarks. Um die hochdosierte Chemotherapie sicher verabreichen zu können, ist es notwendig vor der Behandlung Blutstammzellen zu entnehmen und durch Einfrieren aufzubewahren. Blutstammzellen sind unreife Vorläuferzellen, aus denen im Knochenmark reife Blutzellen gebildet werden. Sie können mit einer Art Blutwäsche aus dem Blut entnommen werden. Die Rückgabe erfolgt nach dem Auftauen in Form einer Infusion. Die Zellen finden von selbst den Weg in das Knochenmark, wachsen dort an und bilden innerhalb von 10-14 Tagen neue Blutkörperchen. Somit können die Tumorzellen einer sehr hohen Dosis von Chemotherapie ausgesetzt werden ohne dass die blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks geschädigt werden. Den Vorgang der Stammzellrückgabe ihrer eigenen Stammzellen nennt man auch autologe Stammzelltransplantation.



Die hier beschriebene Konsolidierung wird in der Studie in Studienarmen A und A+I durchgeführt. Die Patienten im Studienarm I erhalten keine Konsolidierung und keine Stammzelltransplantation, welches Bestandteil der bisherigen Standard-Therapie darstellt.

Die folgenden Untersuchungen sind vor Beginn der Studienbehandlung vorgesehen:

- EKG und Ultraschall des Herzens
- Computertomographie von Hals, Brustraum, Bauch und Becken
- Knochenmarkspunktion zur Untersuchung eines Lymphom-Befalls des Knochenmarks
- Entnahme von ca. 30 ml (ca. 2 EL) Blut für Schwangerschaftstest, Virusserologie (Untersuchungen auf Infektion mit HIV, Hepatitis B Virus und Hepatitis C Virus) und MRD (Minimal residual disease – siehe Glossar)
- Entnahme von ca. 20ml (ca. 4 TL) Blut für Routine-Basisuntersuchungen wie Blutbild, Nieren- und Leberwerte und Blutgerinnungsanalyse
- Eine Probe Ihres Tumorgewebes wird an das zentrale Pathologielabor geschickt, um festzustellen, ob Ihre Diagnose korrekt ist.

Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen abhängen. Falls die vorgenommenen Untersuchungen und Eingriffe ergeben, dass Sie sich für eine Teilnahme an der Studie eignen, und auch Sie sich dafür entscheiden, werden Sie wieder in die Klinik/Praxis eingeladen, um diese Therapie zu erhalten.



### Sample text #1 (Versione italiana)

La sua partecipazione a questa sperimentazione clinica è volontaria. Lei sarà quindi coinvolto in questa sperimentazione solo dopo aver confermato il suo consenso per iscritto. Se decide che non desidera partecipare alla sperimentazione clinica o se decide di ritirarsi in una fase successiva, potrà farlo senza fornire alcuna motivazione. Ciò non pregiudicherà l'eventuale ulteriore assistenza clinica.

Abbiamo già parlato con lei dello studio. Lo scopo del testo che segue è quello di illustrare l'obiettivo e il metodo dello studio. Un medico (sperimentatore), con formazione specifica in questa sperimentazione clinica le spiegherà il contenuto di queste informazioni per il paziente. Non esiti ad affrontare eventuali punti che non le sono chiari. Avrà tempo per decidere se partecipare. Potrà discutere della sua decisione con amici e familiari. Potrà anche discuterne con il suo medico. In questa dichiarazione di consenso, "lei" si riferisce al paziente. I termini tecnici e le parole straniere sono stati raccolti in un'appendice in cui sono spiegati ai non addetti.

La terapia standard per il linfoma mantellare è composta da una prima fase di cura, denominata anche terapia di induzione, che prevede la somministrazione alternata di R-CHOP e R-DHAP, una combinazione di chemioterapia e immunoterapia. La denominazione CHOP indica una combinazione di chemioterapici composta da Ciclofosfamide, Idrossidaunorubicina (Doxorubicina), Vincristina (Oncovin®) e Prednisone. Anche DHAP è una combinazione di chemioterapici composta dai farmaci Citarabina (Ara-c), Cisplatino e Desametasone.

L'immunoterapia (che si combina con la chemioterapia) prevede un anticorpo denominato Rituximab. Il Rituximab è un anticorpo diretto verso una particolare struttura della superficie delle cellule del linfoma. Diverse sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che il Rituximab può portare alla regressione del linfoma mantellare quando viene combinato con altri farmaci.

La terapia standard continua con la seconda fase di terapia, detta anche consolidamento. In questa fase viene somministrata una dose significativamente maggiore di chemioterapia. Tuttavia, questa maggiore dose di chemioterapia è più dannosa per le cellule somatiche sane e in particolare per le cellule ematopoietiche del midollo osseo. Allo scopo di somministrare in modo sicuro la chemioterapia ad alto dosaggio, è necessario raccogliere le cellule staminali ematiche prima della terapia, congelarle e conservarle per un uso successivo. Le cellule staminali ematiche sono cellule precursori immature, dalle quali si formano le cellule ematiche mature nel midollo osseo. Possono essere raccolte dal sangue utilizzando un determinato tipo di emodialisi. La reimmissione delle cellule raccolte nel paziente avviene tramite scongelamento e infusione. Le cellule arrivano quindi al midollo osseo, si sviluppano e formano nuove cellule ematiche entro 10/14 giorni. In questo modo le cellule tumorali possono essere esposte a dosi molto elevate di chemioterapico senza rischiare danni permanenti alle cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo. La procedura per la reimmissione delle proprie cellule staminali è denominato trapianto autologo di cellule staminali.

Il consolidamento qui descritto sarà condotto nei bracci dello studio A e A+I. I pazienti del braccio di studio I non saranno sottoposti al consolidamento e al trapianto di cellule staminali, che è lo standard per le cure che non fanno parte di sperimentazioni cliniche.



Prima dell'inizio della terapia sperimentale devono essere effettuati i seguenti esami:

- elettrocardiogramma ed ecografia cardiaca
- Tomografia computerizzata (CT) di collo, torace, stomaco e bacino
- Prelievo del midollo osseo con ago aspirato per accertare il coinvolgimento del linfoma a livello del midollo osseo
- Prelievo di circa 30 ml (circa 2 cucchiaini) di sangue per il test di gravidanza, sierologia virale (esami per infezioni come HIV, epatite B e C) e MRD (malattia residua minima - vedi Glossario). Per lo studio della malattia minima residua Le sarà consegnato un foglio informativo specifico e Le sarà chiesto un consenso a parte.
- Prelievo di circa 20 ml (circa 4 cucchiaini) di sangue per gli esami di base come emocromo, valori renali ed epatici e coagulazione del sangue
- Un campione di tessuto tumorale sarà inviato al laboratorio di patologia centrale al fine di determinare se la diagnosi è precisa.

La sua idoneità a partecipare a questa sperimentazione clinica dipende dai risultati di tali esami. Se gli esami e gli interventi effettuati mostrano che è idoneo alla partecipazione e lei decide di prendere parte allo studio, sarà invitato a ritornare al centro per la somministrazione della terapia.



## **Sample text #2**

A number of tests will be performed during the clinical trial. All these investigations, test or procedures listed below are performed as part of your usual medical care and are usually needed even if you do not participate in the study.

You will find in the glossary an explanation of the tests and procedures that your study doctor will perform on you while you participate in this study. The following tests and procedures are routine investigations; they are listed only one but can be performed at any time while you participate in the study:

- Medical examination, including height, weight and vital signs (several times during and after the infusions)
- Assessment of your everyday activities, capacity and general condition
- Collection of about 15 ml (about 3 teaspoons) of blood for haematology, serum chemistry including liver and kidney values, and blood clotting laboratory analysis
- Computerised tomography of neck, chest area, stomach and pelvis to determine response to the treatment (about every 6 months)
- A tissue sample should be collected as the disease progresses and sent to the central pathology laboratory (optional)
- You will be fitted with a central venous catheter. This consists of a plastic tube that is introduced in a large blood vessel on the neck or below the collarbone
- A bone marrow puncture is essential to assess the spread of the disease. This procedure is usually performed under local anaesthesia

The following tests and procedures are performed in addition to the standard investigations mentioned above. The following tests are performed approximately every 3 months during the first year and twice a year for the following 4.5 years:

- Collection of about 20 ml of blood (about 4 teaspoons) for the assessment of the minimal residual disease (MRD). During the assessment of the minimal residual disease, highly sensitive blood tests are used to analyse and establish whether there are still some elements of lymphoma in your blood.

The total amount of blood to be collected as part of the study amounts to about 260 ml, i. e. 17 tablespoons. All other controls are performed as part of clinical routine.

Since the assessment of the minimal residual disease is often more accurate from bone marrow than from blood, it is recommended that in addition to the blood collection, a bone marrow puncture should also be performed twice a year for the MRD assessment. With this in mind, about 5 ml of bone marrow blood is taken for the MRD assessment. These bone marrow punctures are not compulsory but may result in additional information that can help the investigator perform a more accurate assessment of the minimal residual disease.

It may be that you experience undesirable effects or symptoms while participating in this clinical trial with Ibrutinib. You should inform your doctor of any side effects you experience.

The side effects listed below have been reported by patients who have received Ibrutinib in clinical trials.



Below are highly common side effects experienced by 1 in 5 patients treated:

- Increased frequency of loose or watery stool (diarrhoea)
- Muscle and joint pains (musculoskeletal pains)
- Fatigue (exhaustion)
- Haematoma (bruises)
- Rash
- Nausea

The common side effects that have been seen in more than 1 in 100 patients are:

- Digestive problems (dyspepsia)
- Blurred vision
- Increased levels of uric acid in the blood (hyperuricemia)
- Dry mouth
- Not enough fluids in the body (dehydration)
- Feeling faint (asthenia)
- Irregular heartbeat (atrial fibrillation)
- Increase in the number of white blood cells (lymphocytosis and/or leukocytosis)
- Low number of white blood cells with fever (febrile neutropenia)
- Erythema
- Tumour lysis syndrome [destruction of a large amount of tumour cells]
- Increase in the number of lymphocytes
- Haemorrhage on the outside of the brains (subdural haematoma)
- Severe infection affecting the whole body (sepsis)
- Stomach ache (abdominal pains)
- Respiratory failure
- Acute kidney damage (acute kidney failure)
- Fluid accumulation in the lungs

Most of the side effects mentioned above are mild to moderately severe but some are serious side effects. Some side effects were so severe that they have led to stopping the investigational medication, to lowering the dosage, to hospitalisation, to disability and sometimes to death.

You should inform your study doctor or his colleagues of any side effects you notice. Your study doctor will be able to give you, as necessary, medication that can treat the side effects or prevent them from getting worse. Your study doctor may eventually decide to disrupt Ibrutinib for a short time or to lower the dosage, so that all side effects can subside.



## **Sample text #2 (Deutsche Version)**

Während der klinischen Prüfung werden eine Reihe von Tests durchgeführt. Alle diese Untersuchungen, Tests oder Verfahren erfolgen im Rahmen Ihrer üblichen ärztlichen Betreuung und sind in der Regel auch dann erforderlich, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen.

Im Anhang finden Sie eine Erklärung zu den Tests und Verfahren, die Ihr Arzt an Ihnen durchführt, während Sie an dieser Studie teilnehmen. Die folgenden Tests und Verfahren sind Routineuntersuchungen und werden daher hier nur einmal aufgeführt, können aber jederzeit durchgeführt werden, während Sie an der Studie teilnehmen:

- Ärztliche Untersuchung mit Messung von Körpergröße, -gewicht und Vitalzeichen (mehrmals während und nach den Infusionen)
- Einschätzung Ihrer Alltagsaktivitäten, Ihrer Leistungsfähigkeit und Ihrer allgemeinen Verfassung
- Entnahme von ca. 15 ml (ca. 3 TL) Blut für Hämatologie, Serumchemie inklusive Leber- und Nierenwerten und Blutgerinnungsanalysen
- Computertomografie von Hals, Brustraum, Bauch und Becken zur Beurteilung des Ansprechens auf die durchgeführte Therapie (ca. alle 6 Monate)
- Eine Gewebeprobe sollte bei fortschreitendem Krankheitsverlauf entnommen und an das zentrale Pathologielabor geschickt werden (optional)
- Ggf. kann es notwendig werden, einen zentralen Venenkatheter bei Ihnen anzulegen. Dabei handelt es sich um einen Plastikschauch, der in ein großes Blutgefäß am Hals oder unterhalb des Schlüsselbeins eingeführt wird
- Eine Knochenmarkpunktion ist zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung unerlässlich. Sie wird in der Regel in örtlicher Betäubung durchgeführt

Die folgenden Tests und Verfahren werden zusätzlich zu den oben aufgeführten Standarduntersuchungen durchgeführt. Folgende Messungen werden im ersten Jahr ungefähr alle 3 Monate und in den folgenden 4,5 Jahren 2-mal pro Jahr durchgeführt:

- Entnahme von ca. 20 ml Blut (ca. 4 Teelöffel) für die Bestimmung der Minimalen Resterkrankung (MRD). Bei der Bestimmung der minimalen Resterkrankung wird mittels hochempfindlicher Bluttests analysiert, ob sich bei Ihnen im Blut noch Reste von Lymphombestandteilen nachweisen lassen.

Die Gesamtmenge des studienbedingt abzunehmenden Blutes beträgt insgesamt ungefähr 260 ml, dies sind etwa ~ 17 EL). Alle anderen Kontrollen erfolgen im Rahmen der klinischen Routine."

Da die Bestimmung der minimalen Resterkrankung aus dem Knochenmark häufig genauer ist als aus dem Blut, ist empfohlen zusätzlich zur der Blutentnahme für die MRD-Bestimmung auch 2-mal pro Jahr eine Knochenmarkpunktion durchzuführen. Dabei werden für die MRD-Bestimmung etwa 5ml Knochenmarkblut entnommen. Diese Knochenmarkpunktionen sind nicht zwingend vorgeschrieben, könnten aber eventuell zu zusätzlichen Informationen führen, die es den Untersuchern ermöglichen, eine genauere Beurteilung der minimalen Resterkrankung vorzunehmen.



Es kann sein, dass bei Ihnen während der Teilnahme an dieser klinischen Studie mit Ibrutinib unerwünschte Wirkungen oder Beschwerden auftreten. Sie sollten Ihren Arzt über alle Nebenwirkungen informieren, die bei Ihnen auftreten.

Die weiter unten aufgelisteten Nebenwirkungen wurden von Patienten angegeben, die Ibrutinib in klinischen Prüfungen erhalten haben.

Sehr häufige Nebenwirkungen die bei mehr als 1 von 5 behandelten Patienten auftreten:

- Zunahme der Häufigkeit von lockeren oder wässrigen Stühlen (Durchfall [Diarrhoe])
- Muskel- und Gelenkschmerzen (Muskuloskelettale Schmerzen)
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Blutergüsse (Quetschungen)
- Ausschlag
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 100 Patienten beobachtet wurden, sind:

- Verdauungsbeschwerden (Dyspepsie)
- Verschwommenes Sehen
- Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)
- Trockener Mund
- Nicht genügend Flüssigkeit im Körper (Austrocknung)
- Schwächegefühl (Asthenie)
- Unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern)
- Anstieg der Anzahl weißer Blutzellen (Lymphozytose und/oder Leukozytose)
- Niedrige Anzahl weißer Blutzellen mit Fieber (Febrile Neutropenie)
- Hautrötung
- Tumorlyse-Syndrom [Zerstörung größerer Anzahl von Tumorzellen]
- Anstieg der Lymphozyten-Anzahl
- Blutung an der Außenseite des Gehirns (Subdurales Hämatom)
- Schwere Infektion im gesamten Körper (Sepsis)
- Bauchschmerzen (abdominelle Schmerzen)
- Lungenversagen
- Akute Nierenschädigung (akutes Nierenversagen)
- Flüssigkeitsansammlung um die Lunge

Die Mehrzahl der oben aufgelisteten Nebenwirkungen war leicht bis mittelschwer ausgeprägt; es sind jedoch auch schwere Nebenwirkungen aufgetreten. Einige Nebenwirkungen waren so schwer, dass sie zum Absetzen des Prüfmedikaments, zur Änderung oder Verringerung der Dosis, zur Krankenhausaufnahme, zu einer Behinderung und manchmal zum Tod geführt haben.

Sie sollten Ihren Prüfarzt oder seine Mitarbeiter über alle Nebenwirkungen informieren, die Sie beobachten. Ihr Prüfarzt wird Ihnen gegebenenfalls Medikamente geben können, um die Nebenwirkungen zu behandeln und um zu verhindern, dass die Nebenwirkungen schlimmer werden. Ihr Prüfarzt wird eventuell auch entscheiden, Ibrutinib für kurze Zeit abzusetzen oder dessen Dosierung zu verringern, damit alle Nebenwirkungen bei Ihnen wieder abklingen können.



## **Sample text #2 (Versione italiana)**

Durante la sperimentazione clinica verrà eseguito un certo numero di esami. Tutte le indagini, gli esami o le procedure elencati di seguito vengono eseguiti come parte delle normali cure mediche e sono di solito necessarie anche se non partecipa allo studio.

Nel glossario troverà una spiegazione degli esami e delle procedure cui il medico dello studio la sottoporrà durante la partecipazione allo studio. I seguenti esami e procedure sono indagini di routine; sono elencati solo una volta, ma potranno essere eseguiti in qualsiasi momento durante la partecipazione allo studio:

- visita medica, tra cui la rilevazione di altezza, peso e segni vitali (più volte durante e dopo le infusioni);
- valutazione delle sue attività quotidiane, capacità e condizioni generali;
- prelievo di circa 15 ml (circa 3 cucchiaini) di sangue per analisi di laboratorio ematologiche, sierologiche, compresi i valori relativi a fegato, reni e coagulazione del sangue;
- tomografia computerizzata di collo, torace, stomaco e bacino per determinare la risposta alla terapia (circa ogni 6 mesi);
- durante la progressione della patologia potrebbe essere prelevato un campione di tessuto da inviare al laboratorio centrale di patologia (opzionale)
- Le sarà applicato un catetere venoso centrale, composto da un tubo di plastica che viene introdotto in un grande vaso sanguigno sul collo o sotto la clavicola
- Un prelievo di midollo osseo con ago aspirato è essenziale per valutare la diffusione della malattia. Tale procedura viene di solito eseguita in anestesia locale

I seguenti esami e procedure vengono eseguiti in aggiunta alle indagini standard menzionate sopra. I seguenti esami saranno eseguiti circa ogni 3 mesi durante il primo anno e due volte l'anno per i seguenti 4 anni e mezzo:

- prelievo di circa 20 ml di sangue (circa 4 cucchiaini) per la valutazione della malattia residua minima (MRD). Durante la valutazione della malattia residua minima, vengono utilizzati esami del sangue di elevata sensibilità per analizzare e stabilire se sono ancora presenti elementi del linfoma nel sangue.

La quantità totale di sangue da prelevare ai fini dello studio è pari a circa 260 ml, cioè 17 cucchiaini. Tutti gli altri controlli vengono eseguiti come parte della routine clinica.

Poiché la valutazione della malattia residua minima è spesso più accurata se eseguita dal midollo osseo piuttosto che dal sangue, si consiglia, oltre alla raccolta del sangue, di eseguire due volte all'anno un prelievo di midollo osseo con ago aspirato per la valutazione della MRM. Tenendo ciò presente, per la valutazione MRM vengono prelevati circa 5 ml di sangue del midollo osseo.

Durante la partecipazione alla presente sperimentazione clinica con Ibrutinib potrebbero verificarsi effetti o sintomi indesiderati. Lei dovrebbe informare il medico dell'insorgenza di eventuali effetti collaterali.

Gli effetti collaterali elencati di seguito sono stati segnalati da pazienti che hanno assunto Ibrutinib nel corso di sperimentazioni cliniche.



Di seguito sono riportati gli effetti collaterali molto comuni segnalati da 1 su 5 dei pazienti in cura:

- aumento della frequenza di feci molli o acquose (diarrea)
- dolori muscolari e articolari (dolori muscolo-scheletrici)
- affaticamento (stanchezza)
- ematoma (lividi)
- eruzioni cutanee
- nausea

Effetti collaterali comuni che sono stati osservati in oltre 1 su 100 dei pazienti:

- problemi digestivi (dispepsia)
- offuscamento della vista
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue (iperuricemia)
- secchezza delle fauci
- insufficienza di liquidi corporei (disidratazione)
- sensazione di svenimento (astenia)
- frequenza cardiaca irregolare (fibrillazione atriale)
- aumento del numero di globuli bianchi (linfocitosi e/o leucocitosi)
- basso conteggio di globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)
- eritema
- sindrome da lisi tumorale [distruzione di un gran numero di cellule tumorali]
- aumento del numero di linfociti
- emorragia sulla parte esterna del cervello (ematoma subdurale)
- grave infezione generale (sepsi)
- mal di stomaco (dolori addominali)
- insufficienza respiratoria
- danno renale acuto (insufficienza renale acuta)
- accumulo di liquido nei polmoni

La maggior parte degli effetti collaterali di cui sopra variano da lieve a moderatamente grave, ma alcuni di essi sono gravi. Alcuni effetti collaterali si sono rivelati così gravi da portare all'interruzione della somministrazione del farmaco sperimentale, alla riduzione del dosaggio, al ricovero, alla disabilità e, a volte, al decesso.

Qualora si verificano effetti collaterali, dovrà informare il suo medico dello studio o un collega. Se necessario, il suo medico dello studio potrà prescrivere farmaci per la cura degli effetti collaterali o per impedirne il peggioramento. Il suo medico dello studio potrà eventualmente decidere di interrompere la somministrazione di Ibrutinib per un breve periodo di tempo o di ridurre il dosaggio, in modo da ottenere una diminuzione degli effetti collaterali.



### **Sample text #3**

Chemotherapy does not only affect the lymphoma cells but can also damage healthy cells in the body. These possible damages concern in particular rapidly dividing somatic cells, such as blood stem cells, blood cells, hair root cells, cells of the gonads and digestive tract.

After each treatment cycle, your blood cell values will fall below normal for a few days. When white blood cells decrease, there is an increased susceptibility to infections. You may have a viral, bacterial or fungal infection. Should you experience signs of infections (for example fever, chills, sudden deterioration of your general condition, severe diarrhoea, breathlessness), it will be necessary to seek immediate treatment (even at nights and on weekends). When red cells or platelets decrease, it may be required to increase their levels again through transfusions.

Chemotherapy almost always results in hair loss in patients, especially from the head. Hair loss will be limited to the time of the treatment; once the treatment has ended, there is usually a new hair growth.

Common side effects include nausea and vomiting during and/or after the treatment. You will receive preventive medications to help keep these side effects to a minimum. Using these medications effectively helps prevent nausea or vomiting in most patients.

The rapid reduction of cancer cells in the blood could lead to abnormally high levels of unusual chemicals from the cancer cells. This is called tumour lysis syndrome, and can lead to a change in your renal function, irregular heartbeat or seizures.

In both men and women, chemotherapy can lead to reduced procreative capacity or fertility, even sterility. For men, the potential for the collection and cryopreservation (also freezing) of sperm before treatment is something easy. For women, there are medications that are intended to protect the ovaries before chemotherapy that can be taken; or collecting your own eggs or ovarian tissue may also be considered. Discuss these options with your study doctor; as required, he can recommend suitable counselling services available.

Treatment of a malignant disease can cause a second malignant disease (for example a tumour or leukaemia), called a "secondary neoplasia", several years after treatment. Long-term examinations after intensive treatments show that the risk of secondary neoplasia ranges from 1 to 5 %.

#### Installation of central venous catheters or venous port systems

You must have a central venous catheter for the DHAP treatment and for the transplantations. This consists of a plastic tube that is inserted into a large blood vessel on the neck or below the collarbone. The fitting of a catheter may cause haematomas (<10%), and in extremely rare cases there might be some air intrusion in the gap between the pleura and the lung membrane (<5%) and some nerve damage.

Infections at the place of the insertions of the catheter can occur during the course of the treatment (<10%), in this case the catheter must be removed and antibiotic treatment started. Alternatively, a central venous port system may be installed. It consists of an implant that is completely under the skin to enable access to the vascular system. The tip of the catheter is



near the heart vena cava, where large amounts of blood flow past the tip of catheter port per unit of time and immediately dilute any medication so that no damage can be done to the vascular wall. The port is usually installed under local anaesthesia under fluoroscopy. The risks associated with the installation of a port are similar to the risks mentioned above for the fitting of a central venous catheter.

### Radiation

Computer tomography (CT) is generally used in order to detect the extent of a tumour disease in the body of a patient.

There are certain health risks associated with radiation exposure during computer tomography (CT) (for example damage to the genetic material by the X-rays in the cells, which lead to an increased risk of developing tumours or other malignant diseases), but these risks are considered to be low. Total natural exposure in Europe amounts to 2.1 Millisievert (mSv) on average per year. The average radiation exposure through the medical use of computer tomography amounts to 3.8 mSv per single dose.

As part of this clinical trial, computer tomography scans will be performed, whose type, scope and frequency depend on the standards currently applicable for your disease. The computer tomography is also usually carried out as standard of care even if you are not being treated in a study:

- Before starting treatment,
- After 4 cycles of immunochemotherapy,
- After completion of the induction therapy,
- 4-6 weeks after completion of the induction therapy (about 6 months after the study medication was first administered),
- And then about every 6 months for 2 years, and then afterwards once a year until disease progression, relapse or end of the study.



### **Sample text #3 (Deutsche Version)**

Die Chemotherapie wirkt nicht nur auf die Lymphomzellen sondern kann auch gesunde Zellen im Körper schädigen. Von diesen möglichen Schädigungen sind insbesondere sich schnell teilende Körperzellen wie Blutstammzellen, Blutzellen, Haarwurzelzellen, Zellen der Keimdrüsen und des Verdauungstraktes betroffen.

Nach jedem Therapiezyklus werden Ihre Blutzellen für einige Tage unter den Normalwert abfallen. Durch den Abfall der weißen Blutkörperchen kann es zu einer erhöhten Infektneigung kommen. Es können virale, bakterielle oder Pilzinfektionen bei Ihnen auftreten. Sollte es zu Zeichen einer Infektion kommen (zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, starker Durchfall, Luftnot) ist unverzüglich eine Behandlung notwendig (auch nachts und am Wochenende). Bei einem Abfall der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann es nötig werden, deren Anzahl durch eine Transfusion wieder anzuheben.

Die Chemotherapie wird bei nahezu allen Patienten zu Haarausfall, besonders der Kopfhaare, führen. Der Haarausfall wird auf die Zeit der Behandlung beschränkt sein; nach Beendigung der Therapie kommt es in der Regel zu einem erneuten Haarwachstum.

Eine häufige Nebenwirkung sind Übelkeit und Erbrechen während bzw. nach der Therapie. Sie werden vorsorglich Medikamente erhalten, um diese Nebenwirkungen gering zu halten. Mithilfe dieser Medikamente kann Übelkeit oder Erbrechen bei den meisten Patienten wirksam verhindert werden.

Durch den schnellen Abbau von Krebszellen im Blut können ungewöhnlich hohe Konzentrationen von Abbaustoffen der Krebszellen auftreten. Dies nennt man Tumorlyse-Syndrom, was zu einer Veränderung der Nierenfunktion, unregelmäßigem Herzschlag, oder Krampfanfällen führen kann.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen führt die Chemotherapie zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit bzw. Fruchtbarkeit bis hin zur Sterilität. Bei Männern ist die Entnahme und Kryokonservierung (also Einfrieren) von Sperma vor der Therapie unkompliziert möglich. Bei Frauen gibt es Medikamente, die die Eierstöcke vor der Chemotherapie schützen sollen, eine Entnahme von eigenen Eizellen oder Eierstockgewebe kann erwogen werden. Sprechen Sie Ihren behandelnden Arzt auf diese Möglichkeiten an, er kann Ihnen ggf. geeignete Beratungsstellen in Ihrer Nähe empfehlen.

Jede Behandlung einer bösartigen Erkrankung kann einige Jahre nach der Therapie eine zweite bösartige Erkrankung (z.B. einen Tumor oder eine Leukämie), eine sogenannte „Zweitneoplasie“ hervorrufen. Langzeituntersuchungen nach intensiven Therapien zeigen, dass das Risiko einer Zweitneoplasie bei 1-5% liegt.

#### Anlage von zentralen Venenkathetern oder venösen Portsystemen

Für die DHAP-Therapie und für die Transplantationen müssen Sie einen Zentralen Venenkatheter erhalten. Dabei handelt es sich um einen Plastikschauch, der in ein großes Blutgefäß am Hals oder unterhalb des Schlüsselbeins eingeführt wird. Bei der Anlage des Katheters kann es zu Blutergüssen kommen (<10%), außerdem äußerst selten zu einem Eindringen von Luft in den Spalt zwischen Rippenfell und Lungenfell (<5%) oder zur Verletzung von Nerven. Infektionen an



der Kathetereinstichstelle kommen im Verlauf der Behandlung vor (<10%), dann muss der Katheter entfernt und eine antibiotische Behandlung begonnen werden. Alternativ kann auch die Anlage eines zentralvenösen Portsystems erfolgen. Dabei handelt es sich um ein vollständig unter der Haut liegendes Implantat, welches einen Zugang zum Blutgefäßsystem ermöglicht. Die Katheterspitze liegt im Bereich der herznahen Hohlvene, wo große Blutmengen, die pro Zeiteinheit an der Katheterspitze vorbeiströmen, jedes Medikament sofort soweit verdünnen, dass keine Schädigungen an der Gefäßwand auftreten können. Die Portanlage wird in der Regel in örtlicher Betäubung unter Durchleuchtung durchgeführt. Die Risiken der Portanlage sind vergleichbar mit den oben genannten Risiken bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters.

### Strahlung

Computertomographien werden in der Regel angewendet, um das Ausmaß der Tumorerkrankung im Körper des Patienten zu erfassen.

Es bestehen gewisse Gesundheitsrisiken hinsichtlich der Strahlenbelastung bei Computertomographien (z.B. die Schädigung des Erbguts durch Röntgenstrahlen in den Zellen, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Tumoren oder anderen bösartigen Erkrankungen führt), die jedoch als gering gelten. Die gesamte natürliche Strahlenbelastung beträgt in Deutschland durchschnittlich 2,1 Millisievert (mSv) im Jahr. Die durchschnittliche Strahlenbelastung durch die medizinische Anwendung von (Computertomografie) beträgt 3,8 mSv pro Einzeldosis.

Im Rahmen dieser klinischen Studie werden folgende Computertomografien durchgeführt, die nach Art, Umfang und Häufigkeit dem aktuell gültigen Standards für Ihre Erkrankung entsprechen. Die Computertomographien werden in der Regel auch dann durchgeführt, wenn Sie sich nicht in einer Studie behandeln lassen:

- Vor Beginn der Therapie,
- Nach 4 Zyklen Immunochemotherapie,
- Nach Abschluss der Induktionstherapie,
- 4-6 Wochen nach Abschluss der Induktionstherapie (ca. 6 Monate nach erster Gabe der Studienmedikation)
- und danach ca. alle 6 Monate für 2 Jahre, danach jährlich bis zum Progress, Rezidiv oder Studienende



### **Sample text #3 (Versione italiana)**

La chemioterapia colpisce non solo le cellule del linfoma, ma può anche danneggiare le cellule sane del corpo. Tali possibili danni riguardano in particolare la rapida divisione delle cellule somatiche, come le cellule staminali ematiche, le cellule ematiche, le cellule della radice dei capelli, delle gonadi e dell'apparato digerente.

Dopo ogni ciclo di terapia, i valori ematici scenderanno al di sotto della norma per alcuni giorni. Quando il numero di globuli bianchi diminuisce, vi è una maggiore suscettibilità alle infezioni. Si possono verificare infezioni virali, batteriche o fungine. Qualora insorgano segni di infezione (ad esempio febbre, brividi, improvviso peggioramento delle sue condizioni generali, diarrea grave, affanno), sarà necessario prestarle cure immediate (anche di notte e durante il fine settimana). Quando il numero di globuli rossi o piastrine diminuisce, può essere necessario aumentarne nuovamente i livelli per mezzo di trasfusioni.

La chemioterapia causa quasi sempre perdita di peli nei pazienti, soprattutto di capelli. La perdita di peli sarà limitata al periodo di terapia; una volta terminata di solito i peli ricrescono.

Effetti collaterali comuni sono nausea e vomito durante e/o dopo la terapia. Le saranno somministrati farmaci preventivi per aiutare a ridurre al minimo tali effetti collaterali. L'utilizzo di questi farmaci aiuta efficacemente a prevenire nausea o vomito nella maggior parte dei pazienti.

La rapida riduzione delle cellule tumorali nel sangue potrebbe dare luogo a livelli anormalmente elevati di sostanze chimiche insolite derivanti da tali cellule. Ciò viene denominata sindrome da lisi tumorale, che può portare a una modifica della funzione renale, frequenza cardiaca irregolare o convulsioni.

Sia negli uomini sia nelle donne, la chemioterapia può portare a una riduzione della capacità procreativa o della fertilità e addirittura sterilità. Per gli uomini è possibile raccogliere lo sperma prima della terapia e crioconservarlo o congelarlo. Per le donne, è possibile assumere farmaci che hanno lo scopo di proteggere le ovaie prima della chemioterapia, oppure raccogliere gli ovuli o il tessuto ovarico. Ne parli con il suo studio medico; che potrà consigliarle i servizi di consulenza disponibili più adatti a lei.

La cura di una malattia maligna può causare una seconda malattia maligna (ad esempio un tumore o una leucemia), denominata "neoplasia secondaria", diversi anni dopo la terapia. Gli esami a lungo termine dopo terapie intensive mostrano che il rischio di neoplasia secondaria varia dall'1 al 5%.

#### Installazione di cateteri venosi centrali o cateteri venosi centrali port-a-cath

Per eseguire la terapia DHAP e i trapianti è necessario disporre di un catetere venoso centrale. È composto da un tubo di plastica che viene introdotto in un grande vaso sanguigno sul collo o sotto la clavicola. L'inserimento di un catetere può causare ematomi (<10%), e, in casi estremamente rari potrebbe verificarsi ingresso d'aria nello spazio tra la pleura e la membrana polmonare (<5%) e alcune lesioni nervose. Le infezioni nel luogo di inserimento del catetere possono verificarsi durante il corso della terapia (<10%); in questo caso il catetere deve essere rimosso ed è necessario iniziare una terapia con antibiotici. In alternativa, può essere installato



un catetere venoso centrale del tipo port-a-cath. Si tratta di un impianto completamente sottocutaneo che consente l'accesso al sistema vascolare. La punta del catetere è nei pressi della vena cava, dove oltre la punta del catetere scorrono grandi quantità di sangue per unità di tempo, diluendo immediatamente eventuali farmaci di modo che non possano essere arrecati danni alla parete vascolare. Il dispositivo viene di solito installato in anestesia locale con fluoroscopia. I rischi associati all'installazione di tale dispositivo sono simili ai rischi per l'inserimento di un catetere venoso centrale indicati sopra.

### Radiazioni

La tomografia assiale computerizzata (TAC) viene generalmente utilizzata per rilevare l'estensione della patologia tumorale nel corpo del paziente.

Sono presenti determinati rischi per la salute connessi all'esposizione alle radiazioni durante la tomografia assiale computerizzata (TAC) (ad esempio danni al materiale genetico nelle cellule da raggi X, con aumento del rischio di sviluppare tumori o altre malattie maligne), ma tali rischi sono considerati bassi. L'esposizione totale al fondo di radioattività naturale in Europa è pari a 2,1 millisievert (mSv) in media all'anno. L'esposizione media alla radiazione attraverso l'uso terapeutico della TAC è pari a 3,8 mSv per singola dose.

Nella presente sperimentazione clinica, verranno eseguite scansioni tomografiche computerizzate, il cui tipo, ambito e frequenza dipenderanno dalle norme vigenti per la sua patologia. La tomografia computerizzata viene solitamente eseguita nell'ambito della cura standard, anche se il paziente non sta partecipando a uno studio:

- Prima di iniziare la terapia,
- dopo 4 cicli di immunochemioterapia,
- dopo il completamento della terapia di induzione,
- 4-6 settimane dopo il completamento della terapia di induzione (circa 6 mesi dopo che il farmaco in studio è stato somministrato per la prima volta)
- e poi circa ogni 6 mesi per 2 anni, in seguito una volta l'anno, fino alla progressione della patologia, recidiva o termine dello studio

