

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für volljährige Patienten

<u>Titel der Studie:</u>	Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor bei Studienteilnehmern ab 12 Jahren mit Mukoviszidose, homozygot für die <i>F508del-CFTR</i> -Mutation
<u>Prüfmedikament:</u>	VX-661 und Ivacaftor
<u>Prüfplan der Studie:</u>	VX14-661-106
<u>EudraCT-Nummer:</u>	2014-004837-13
<u>Sponsor (Auftraggeber der Studie):</u>	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue Boston, MA, 02210-1862, USA
<u>Vertreter in der EU:</u>	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW Vereinigtes Königreich
<u>Auftragsforschungsinstitut:</u>	Quintiles GmbH, Hugenottenallee 167, 63263 Neu-Isenburg, Tel.: 06102 2960
<u>Einrichtung:</u>	Lungenärztliche Praxis - Pasing
<u>Prüfarzt:</u>	Prof. Rainald Fischer
<u>Adresse des Prüfarztes:</u>	Gleichmannstrasse 5, 81241 München
<u>Telefonnummer:</u>	089 / 88 03 47
<u>Patienten-Nr.:</u>	106 – 324 - _ _ _

1. EINLEITUNG

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben die Möglichkeit, an einer Forschungsstudie teilzunehmen, weil Sie Mukoviszidose (auch zystische Fibrose, ZF) haben. Bevor Sie eine Entscheidung treffen, ob Sie an dieser Forschungsstudie teilnehmen wollen, sollten Sie verstanden haben, warum diese klinische Studie durchgeführt wird und was eine Studienteilnahme erfordert. Um eine fundierte Entscheidung bezüglich Ihrer Teilnahme treffen zu können, sollten Sie also über das Ziel, den Ablauf, die Risiken und den Nutzen der Studie sowie etwaige Unannehmlichkeiten und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen informiert sein. Diese Vorgehensweise wird als „Einwilligung nach erfolgter Aufklärung“ bezeichnet.

Die Entscheidung, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen, liegt bei Ihnen. Ihre Teilnahme ist vollkommen freiwillig. Ihre Entscheidung wird keine Auswirkungen auf Ihr Vertrauensverhältnis zu Ihrem Hausarzt oder Ihre derzeitige oder zukünftige medizinische Versorgung haben.

Bevor Sie Ihre Entscheidung hinsichtlich einer Teilnahme treffen, können Sie die Studie mit Ihrer Familie, Ihren Freunden und Ihrem Arzt besprechen. Sie können zu allem Fragen stellen, was Sie nicht verstehen oder näher erklärt haben möchten. Nehmen Sie sich ausreichend Zeit zu entscheiden, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht.

Ihr behandelnder Arzt kann über Ihre Teilnahme an dieser Studie informiert werden. Wenn Sie nicht möchten, dass Ihr behandelnder Arzt informiert wird, sagen Sie dies bitte Ihrem Prüfarzt.

Bitte beachten Sie, dass diese Studie nur ein Zusatz zu Ihrer Standardbehandlung und kein Ersatz für diese ist. Das bedeutet, dass Sie weiterhin Ihre Standardbehandlung erhalten, wenn Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entscheiden.

Diese Studie wurde von Vertex Pharmaceuticals Incorporated (dem Sponsor) in Auftrag gegeben und finanziert. Der Sponsor der Studie ist das Unternehmen, das VX-661 und Ivacaftor entwickelt. Durch die Finanzierung wird die Tätigkeit der Einrichtung unterstützt. Gleichzeitig werden der Einrichtung die durch die Studientests und -verfahren entstehenden Kosten erstattet. Der Prüfarzt und das Studienpersonal ziehen keinen finanziellen Vorteil aus dieser Studie.

2. WAS IST DAS ZIEL DER STUDIE?

Diese Studie wird durchgeführt, um mehr über die Sicherheit und Wirkungen der Kombination von VX-661 und Ivacaftor bei Studienteilnehmern mit Mukoviszidose zu erfahren.

- Bei VX-661 allein oder in Kombination mit Ivacaftor verabreicht handelt es sich um Medikamente in der Erprobung (Prüfmedikamente); „in der Erprobung“ bedeutet, dass das Medikament vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland nicht zugelassen ist, und seine Sicherheit und Wirksamkeit noch untersucht werden.
- Ivacaftor, das andere in dieser Studie untersuchte Prüfmedikament, wurde in den USA und bestimmten anderen Ländern für die Anwendung bei einigen Studienteilnehmern über 6 Jahren zugelassen. Wenn Sie wissen möchten, in welchen Ländern und für welche Studienteilnehmer Ivacaftor zugelassen wurde, fragen Sie bitte den Prüfarzt.

VX-661 in Kombination mit Ivacaftor wird als in der Erprobung befindlich angesehen, und ist noch nicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland zugelassen, und die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination wird noch untersucht.

3. WIE VIELE PERSONEN WERDEN AN DER STUDIE TEILNEHMEN?

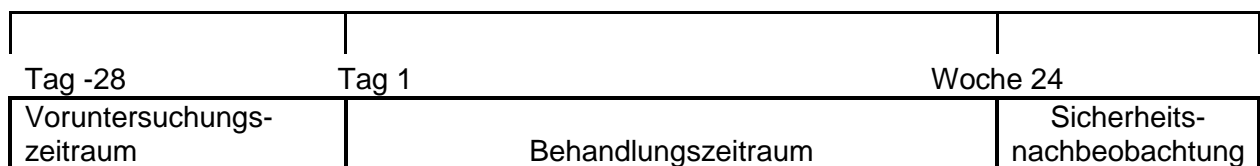
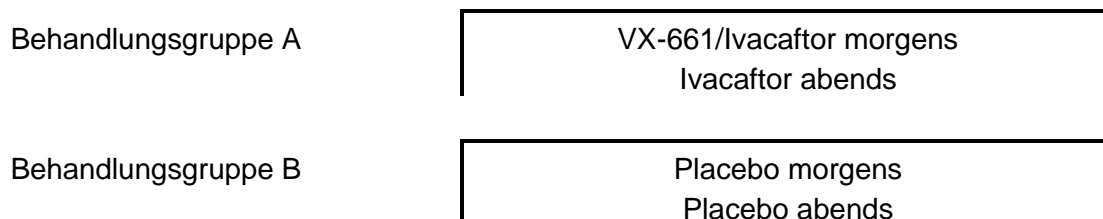
Es werden ungefähr 490 Studienteilnehmer an dieser Studie teilnehmen.

4. WAS PASSIERT WÄHREND DIESER STUDIE?

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

- **Prüfmedikament** bezieht sich auf VX-661/Ivacaftor, Ivacaftor, und/oder Placebo.
- **Randomisiert** bedeutet, dass Sie von einem Computer per Zufallsprinzip einer Gruppe zugeteilt werden, wie beim Werfen einer Münze. Es besteht für Sie die gleiche Wahrscheinlichkeit, in einer dieser Behandlungsgruppen zu sein. Niemand kann auswählen, welcher Behandlungsgruppe Sie zugeteilt werden. Wenn Sie alle Vorgaben für eine Teilnahme an der Studie erfüllen, werden Sie in eine der 2 Behandlungsgruppen aufgenommen.
- **Doppelblind** bedeutet, dass weder Sie noch irgendjemand sonst am Prüfzentrum wissen wird, welches Prüfmedikament Sie erhalten, sofern es nicht zu einem Notfall kommt.
- **Placebokontrolliert** bedeutet, dass ein Placebo angewendet wird, dies ist eine unwirksame Pille, die genauso aussieht wie VX-661 oder Ivacaftor. Es kann sein, dass Sie nur Placebo-Tabletten erhalten. Sie erhalten das Placebo zusätzlich zu Ihren Mukoviszidose-Medikamenten.
- **Parallelgruppen** bedeutet, dass 2 Behandlungsgruppen das Prüfmedikament zur gleichen Zeit einnehmen werden.

In dieser Studie gibt es 2 Behandlungsgruppen. Wenn Sie alle Vorgaben für eine Teilnahme an der Studie erfüllen, werden Sie in eine der 2 Behandlungsgruppen aufgenommen. Sie werden nicht wissen, in welche Behandlungsgruppe Sie aufgenommen werden. Wenn Sie in Behandlungsgruppe A sind, erhalten Sie eine Tablette mit 100 mg VX-661/150 mg Ivacaftor morgens und eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor abends. Wenn Sie in Behandlungsgruppe B sind, erhalten Sie morgens und abends eine Placebo-Tablette.



Einnahme des Prüfmedikaments: Sie nehmen das Prüfmedikament alle 12 Stunden innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit ein.

- Wenn Sie vergessen haben, das Prüfmedikament einzunehmen, seit dem eigentlichen Zeitpunkt der Einnahme Ihrer ausgelassenen Dosis aber nicht mehr als 6 Stunden vergangen sind, nehmen Sie Ihr Prüfmedikament so schnell wie möglich mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit ein.
- Wenn mehr als 6 Stunden seit dem eigentlichen Zeitpunkt der Einnahme Ihrer Dosis vergangen sind, lassen Sie diese Dosis aus und fahren mit der nächsten Dosis wieder gemäß dem Zeitplan fort.

Einnahme anderer Mukoviszidose-Medikamente: Wenn Sie mindestens 4 Wochen vor Tag 1 Medikamente gegen Mukoviszidose eingenommen haben, ist es erforderlich, dass Sie diese während der Studie und bis zum letzten Besuchstermin weiter einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt, bevor Sie mit der Einnahme neuer Medikamente beginnen.

Einzelheiten zu den Besuchsterminen:

Bei jedem Besuchstermin werden Tests/Untersuchungen durchgeführt um festzustellen, ob Sie weiter an der Studie teilnehmen können, und um Ihren Gesundheitszustand und die Wirkungen des Prüfmedikaments zu kontrollieren. Sie kommen zu den folgenden Terminen ins Prüfzentrum:

- Voruntersuchungstermin (um festzustellen, ob Sie an der Studie teilnehmen können). Wenn Sie mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden sind, werden Sie gebeten, diese Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu unterzeichnen, bevor Studienverfahren durchgeführt werden.
- Besuchstermine: Nach dem Voruntersuchungszeitraum kommen Sie zu Besuchsterminen an Tag 1 (erste Verabreichung des Prüfmedikaments), Tag 15 und in Woche 4, 8, 12, 16 und 24 ins Prüfzentrum. An allen Besuchsterminen mit Ausnahme von Woche 24 werden Sie das Prüfmedikament einnehmen.
- Telefonkontakte: Sie erhalten in Woche 20 einen Telefonanruf. Ein Schwangerschaftstest im Urin wird in Woche 20 durchgeführt, es sei denn, bei Ihnen wurde das Prüfmedikament abgesetzt.
- Besuchstermin bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung: Wenn Sie vorzeitig die Einnahme des Prüfmedikaments beenden, findet ein Besuchstermin bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung statt.
- Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung: Dieser findet 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis des Prüfmedikaments statt, um Ihren Gesundheitszustand zu überprüfen.

Der Voruntersuchungstermin kann bis zu 6 Stunden dauern. Die folgenden Untersuchungen und Maßnahmen werden während des Voruntersuchungstermins durchgeführt: ein Gespräch mit dem Prüfarzt zu Ihrer Krankengeschichte und augenärztlichen Vorgeschichte, eine körperliche Untersuchung, einschließlich Körpergröße und Körpergewicht, CFTR-Genotypisierung, Vitalzeichen, Spirometrie, Pulsoximetrie, Schweiß-Chlorid-Test, Blutproben und Urinprobe, Schwangerschaftstest und Ausfüllen von Fragebogen.

Die Besuchstermine an Tag 1, Tag 15 und in Woche 12 können bis zu 7 Stunden dauern und der Besuchstermin in Woche 16 kann bis zu 8 Stunden dauern. Die Besuchstermine in Woche 4, 8 und 24 können bis zu 4 Stunden dauern (mit weiteren 30 Minuten für die Abgabe einer Urinprobe), und der Telefonanruf in Woche 20 kann bis zu 30 Minuten dauern.

Falls Sie alle Besuchstermine bis Woche 24 abschließen, unabhängig davon, ob Sie die Einnahme des Prüfmedikaments abgebrochen haben, erhalten Sie das Angebot, an einer Vertex-Verlängerungsstudie teilzunehmen. Falls Sie sich entscheiden, an der Verlängerungsstudie teilzunehmen, müssen Sie den in der laufenden Studie geplanten Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung möglicherweise nicht wahrnehmen.

Einzelheiten der Studienverfahren:

Ihr Prüfarzt wird Ihnen die genauen Daten und Uhrzeiten Ihrer Besuchstermine mitteilen. Jeder Besuchstermin kann EINIGE oder ALLE der folgenden Tests/Verfahren umfassen:

- **Krankengeschichte:** Sie werden zum Gesundheitszustand sowie zu den Medikamenten, die Sie einnehmen, befragt.
- **Körperliche Untersuchung:** Hierbei handelt es sich um eine Untersuchung Ihres gesamten Körpers, einschließlich Messen von Körpergröße und -gewicht.

- **Vitalzeichen:** Ihr Blutdruck, Ihre Körpertemperatur, Ihre Herzfrequenz und Ihre Atemfrequenz werden gemessen.
- **Pulsoximetrie:** Ein Clip mit einem Licht daran wird an einem Finger, Zeh oder Ohrläppchen befestigt. Damit wird die Sauerstoffmenge in Ihrem Blut gemessen.
- **Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzströme):** Dabei wird die elektrische Aktivität Ihres Herzens gemessen. Diese Untersuchung wird bei allen Besuchsterminen durchgeführt. Zusätzliche EKG werden an Tag 1 und Tag 15 durchgeführt. Wenn Sie das Prüfmedikament an Tag 15 nicht einnehmen, wird nur ein EKG durchgeführt.
- **Schweiß-Chlorid-Test:** Einige Schweißtropfen werden gesammelt und an ein Labor gesendet, das Untersuchungen damit durchführt. Ihre Schweißprobe wird am Voruntersuchungstermin, vor der Morgendosis des Prüfmedikaments an Tag 1, Woche 4, 16 und 24 und dann wieder am Besuchstermin bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung abgenommen. Wir messen eine der Chemikalien im Salz Ihres Schweißes. Um den Schweiß zu sammeln, werden zwei klebende Gelscheiben auf der Haut eines Armes befestigt. Ein schwacher elektrischer Strom wird verwendet, um ein Medikament mit dem Namen Pilocarpin etwa 5 Minuten lang in die Schweißdrüsen eindringen zu lassen. Pilocarpin regt dann den Schweißfluss aus den Schweißdrüsen an. Danach werden die Gelscheiben entfernt und durch eine Kunststoffscheibe ersetzt, mit der Ihr Schweiß etwa 30 Minuten gesammelt wird. Das gesamte Verfahren wird auch an Ihrem anderen Arm durchgeführt.
- **Spirometrie - Messung des Lungen- und Atemvolumens:** Dieser Test wird durchgeführt, um zu sehen, wie Ihre Lunge funktioniert. Nehmen Sie nach Möglichkeit am Morgen vor jedem Besuchstermin keine Bronchodilatoren ein. Sie erhalten keine Ergebnisse für diesen Test, wenn Sie in die Studie aufgenommen werden. Dies geschieht aus Verblindungsgründen, da eine Kenntnis der Spirometrie-Ergebnisse Rückschlüsse davon zulassen könnten, ob ein Patient das Studienmedikament oder Placebo eingenommen. Deswegen hat der Sponsor im Laufe der Studie ebenfalls keinen Zugang zu den Spirometrie-Ergebnissen.
- **Augenuntersuchung:** Bevor Sie mit der Einnahme des Prüfmedikaments beginnen, wird ein Augenarzt eine Augenuntersuchung bei Ihnen durchführen.
- **Aktigraphie:** Sie werden ab dem Voruntersuchungstermin bis zum Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung ein Aktivitätsmessgerät an Ihrem Handgelenk tragen, um Ihren Schlaf und Ihre Bewegungen nachzuverfolgen.
- **Fragebogen:** Diese werden bei den meisten Besuchsterminen ausgefüllt. Sie werden darin zu Ihrem Hintergrund, allgemeinem Gesundheitszustand, der allgemeinen Lebensqualität, den täglichen Aktivitäten, Ihrer Schlafqualität und Mukoviszidose-Symptomen befragt.

Laboruntersuchungen:

- **Mukoviszidose-Genotyp:** Mukoviszidose-Untersuchung zur Überprüfung, ob Sie 2 Kopien der F508del-CFTR-Mutation haben. Dies ist ein Mukoviszidose Test, um herauszufinden, ob Sie zwei Kopien der F508del-CFTR-Mutation haben. F508del ist die häufigste Mukoviszidose Mutation und CFTR bedeutet „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ welches ein Protein ist, das fest auf der Oberfläche von Zellen fest sitzt, und als Chloridkanal funktioniert. Mutation auf dem CFTR-Gen beim Menschen führen zum Fehlen oder zur eingeschränkten Funktion des Kanals, was Ursache der Mukoviszidose ist.
- **Blutproben:** Ihnen wird bei allen Besuchsterminen Blut abgenommen, um Ihren Gesundheitszustand und Ihre Sicherheit zu kontrollieren.
- **Urinproben:** Mit diesen Untersuchungen werden Ihre Nierenfunktion und Ihr allgemeiner Gesundheitszustand kontrolliert.

- **Schwangerschaftstest:** Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie beim Voruntersuchungstermin, in Woche 24 und beim Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung einen Blut-Schwangerschaftstest durchführen. Beginnend mit Tag 1 werden Schwangerschaftstests im Urin während der Studie jeden Monat durchgeführt. In Woche 20 wird ein Schwangerschaftstest im Urin entweder zu Hause oder im Prüfzentrum durchgeführt. Wenn Sie schwanger sind, können Sie nicht an der Studie teilnehmen. Bei den Partnerinnen von männlichen Studienteilnehmern werden monatliche Schwangerschaftstests bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis des Prüfmedikaments an den männlichen Studienteilnehmer dringend empfohlen.
- **Untersuchungen des Prüfmedikaments im Blut:** Es werden Blutproben entnommen, um die Konzentration des Prüfmedikaments und anderer möglicher Abbauprodukte des Prüfmedikaments zu messen. Die Blutproben werden vor Ihrer Morgendosis des Prüfmedikaments an Tag 1 entnommen. In Woche 12 wird eine Blutprobe vor Ihrer Morgendosis des Prüfmedikaments und 0,5, 3 und 6 Stunden nach Einnahme Ihrer Morgendosis abgenommen. In Woche 16 wird eine Blutprobe vor Ihrer Morgendosis und 2, 4 und 8 Stunden nach Ihrer Morgendosis abgenommen. Am Besuchstermin bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und dem Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung wird jeweils eine Blutprobe abgenommen. Wenn Sie bei einem Besuchstermin, an dem normalerweise zwei Blutproben abgenommen werden, kein Prüfmedikament einnehmen, wird nur eine Blutprobe abgenommen.
- **Blutproben zur Untersuchung von Eiweißen (Proteinen) und anderen Molekülen in Ihrem Blut:** Proteine und ihre Bestandteile sind wesentliche Bausteine unseres Körpers, und sie sind an nahezu jedem Lebensprozess beteiligt. Andere Moleküle im Blut, wie Fette, Zucker und Vitamine sind auch für die Regulierung unserer Gesundheit wichtig. Wir können durch die Untersuchung der Proteine und anderer Moleküle in Ihrem Blut und Ihren Blutzellen möglicherweise mehr über Mukoviszidose und das Ansprechen Ihres Körpers auf das Prüfmedikament lernen. Eine kleine Menge Blut wird abgenommen, um die Proteine und andere Moleküle in Ihrem Blut und Ihren Blutzellen zu untersuchen, bevor Sie das Prüfmedikament an Tag 1, in Woche 12 und Woche 24, sowie am Besuchstermin bei frühzeitiger Beendigung der Behandlung und dem Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung einnehmen.
- **Lipidpanel:** Blutproben werden abgenommen, um Ihren Cholesterinwert und andere Fettsubstanzen, die so genannten Lipide, zu bestimmen. Sie müssen für die Abgabe dieser Blutproben nüchtern sein (dürfen 4 Stunden zuvor nichts essen). Die Proben werden an den Besuchsterminen an Tag 1, Woche 12, Woche 24 und dem Termin bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung abgenommen.
- **Entzündungsmediatoren:** Blutproben werden an Tag 1 und in Woche 24 abgenommen, um zu untersuchen, wie Ihr Immunsystem funktioniert, und ob es mögliche Veränderungen in Ihrem Immunsystem gibt, nachdem Sie mit der Einnahme des Prüfmedikaments begonnen haben.
- **Sputumproben:** Wenn Sie Sputum (Absonderungen aus der Schleimhaut der Atemwege) aushusten können, werden Proben davon an Tag 1 und in Woche 24 entnommen, um sie auf bestimmte Ursachen von Infektionen der Lunge und Luftwege zu untersuchen.
- **Optionale DNA-Proben:** Dies sind freiwillige Forschungstests, die Ihnen in einer gesonderten Einwilligungserklärung erklärt werden.

Die bei Ihnen während der gesamten Studie entnommene Blutmenge beträgt insgesamt ca. 180 ml.

Besuchstermin	Gesamte entnommene Blutmenge (in ml)
Voruntersuchung	12,7
Tag 1	33,2
Tag 15	6 +17 (zusätzliche Proben)
Woche 4	6
Woche 8	6
Woche 12	30
Woche 16	22
Woche 24	29,2
Sicherheitsnachbeobachtung	16,7

5. WAS SIND MEINE PFLICHTEN?

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Prüfarzt über alle Veränderungen Ihres Gesundheitszustands informieren, unabhängig davon, ob diese Ihrer Meinung nach mit dem Prüfmedikament zusammenhängen oder nicht.

Sie müssen Ihren Prüfarzt über alle Medikamente informieren, die Sie derzeit einnehmen. Dazu gehören sowohl von Ihrem Hausarzt verschriebene Medikamente als auch rezeptfreie Medikamente (z. B. von einer Apotheke oder aus einem Reformhaus einschließlich pflanzlicher Mittel und Vitaminergänzungsmittel). Ihr Prüfarzt wird Sie informieren, ob Sie die Einnahme dieser Medikamente fortsetzen können. Sie müssen Ihren Prüfarzt informieren, bevor Sie bei Ihren derzeitigen Medikamenten Änderungen vornehmen oder neue Medikamente nehmen.

Wenn Sie an anderen klinischen Studien teilgenommen haben oder derzeit teilnehmen, müssen Sie Ihren Prüfarzt informieren. Wenn Sie 30 Tage vor Beginn dieser Studie an einer anderen Studie mit einem Prüfmedikament teilgenommen haben, können Sie nicht an dieser Studie teilnehmen. Sie können auch nicht während Ihrer Teilnahme an dieser Studie an einer anderen Studie mit einem Prüfmedikament teilnehmen.

Es ist wichtig, dass Sie während der gesamten Studie die Anweisungen des Prüfarztes befolgen. Wenn Sie Fragen haben oder weitere Informationen wünschen, wenden Sie sich an Ihren Prüfarzt oder das Studienpersonal.

Das Prüfmedikament darf nur von den Studienteilnehmern eingenommen werden. Alle Medikamente müssen außerhalb der Reichweite anderer Personen, die nicht an der Studie teilnehmen, insbesondere von anderen Kindern, aufbewahrt werden.

6. WAS GESCHIEHT MIT DEN VON MIR ABGEGEBENEN PROBEN?

Ihr Prüfarzt und das Studienpersonal werden Proben von Ihnen abnehmen, wie in dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben. Durch die Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass Ihr Prüfarzt und das Studienpersonal dem Sponsor und Dritten, die mit dem Sponsor zusammenarbeiten, Zugriff auf diese Proben gewähren. Sie erklären sich außerdem damit einverstanden, dass Ihr Prüfarzt, das Studienpersonal, der Sponsor und Dritte, die mit dem Sponsor

zusammenarbeiten, die von Ihnen entnommenen Proben zur Durchführung der Studie nutzen können.

Alle Personen, die Zugriff auf Ihre Daten / Proben haben und diese verarbeiten, haben lediglich Zugriff auf die pseudonymisierten Daten. Nachdem die Daten weitergeleitet wurden, bleibt der Pseudonymisierungsschlüssel in Deutschland am Prüfzentrum.

7. WIE LANGE WERDE ICH AN DER STUDIE TEILNEHMEN?

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, kann Ihre Teilnahme etwa 32 Wochen dauern. Hierin enthalten sind ein Voruntersuchungszeitraum, der bis zu 4 Wochen dauert, ein Behandlungszeitraum, der bis zu 24 Wochen dauert, sowie ein Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung, der 4 Wochen nach dem Besuchstermin in Woche 24 stattfindet.

8. MUSS ICH TEILNEHMEN UND KANN ICH MEINE MEINUNG ÄNDERN?

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist völlig freiwillig. Sie können sich für oder gegen eine Teilnahme entscheiden. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, wird dies keine Nachteile für Sie haben und Sie werden keine Ihnen ansonsten zustehenden Leistungen verlieren.

Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, ein Exemplar dieser Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen oder Sie bestimmte Ansprüche verlieren, aus der Studie ausscheiden (Ihre Teilnahme beenden). Wenn Sie aus der Studie ausscheiden möchten, informieren Sie bitte Ihren Prüfarzt. Wenn Sie vorzeitig aus der Studie ausscheiden, werden Sie gebeten, das Prüfmedikament zurückzugeben und für einen Besuchstermin bei vorzeitiger Beendigung und einen Termin zur Sicherheitsnachbeobachtung ins Prüfzentrum zurückzukehren.

Außerdem müssen Sie sich möglicherweise aus Sicherheitsgründen einer Untersuchung durch Ihren Prüfarzt unterziehen, wenn Sie sich entscheiden, aus der Studie auszuschneiden. Der Sponsor kann die Proben und Daten und Proben nach Abschluss der Studie weiter verwenden, falls Sie der weiteren Verwendung Ihrer Proben zustimmen. Wenn Sie die Studienbehandlung absetzen, bleiben dann die erfassten Studiendaten und entnommenen Proben, einschließlich der während der Nachbeobachtungstermine nach dem Absetzen der Behandlung erfassten Daten und entnommenen Proben, weiterhin Bestandteil der Studie. Diese werden weiterhin verwendet, soweit dies erforderlich ist, um Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden, und der Pflicht zur Vorlage vollständiger Studienunterlagen bei den Zulassungsbehörden zu genügen. Sie können die Vernichtung von während der Studie von Ihnen entnommenen Proben verlangen, solange diese Proben als Ihre Proben identifiziert werden können.

Sie gestatten dem Sponsor, Ihre Informationen und Proben für die Erforschung und Entwicklung von VX-661 und Ivacaftor und anderer Medikamente und Diagnostika zu verwenden. Mit Überlassung der Biomaterialien an Vertex Biorepository werden diese Eigentum von Vertex. Ferner ermächtigen Sie Vertex Ihre Daten zu nutzen. Dabei haben Sie das Recht, fehlerhaft gespeicherte oder bearbeitete Daten jederzeit zu berichtigen.

Alle Personen, die Zugriff auf Ihre Daten / Proben haben und diese verarbeiten, haben lediglich Zugriff auf pseudonymisierte Daten. Nachdem die Daten weitergeleitet wurden, bleibt der Pseudonymisierungsschlüssel in Deutschland am Prüfzentrum.

9. UNFREIWILLIGES AUSSCHEIDEN UND BEENDIGUNG DER STUDIE

Ihre Teilnahme an der Studie kann jederzeit ohne Ihre Zustimmung beendet werden. Ihre Teilnahme an der Studie kann auch aus medizinischen Gründen beendet werden, wenn Sie sich nicht an die Studienanweisungen halten gemäß der Entscheidung Ihres Prüfarztes oder des Sponsors. Zudem kann der Sponsor die Studie an diesem Prüfzentrum oder die gesamte Studie jederzeit beenden. Auch Aufsichtsbehörden (staatliche Behörden) oder die Ethikkommission haben das Recht, die Studie an diesem Prüfzentrum jederzeit zu beenden.

10. KANN ICH DAS PRÜFMEDIKAMENT NACH DER STUDIE WEITERHIN ERHALTEN?

Wenn Sie sich entscheiden, aus der Studie auszuschneiden oder Sie aus der Studie ausgeschlossen werden, werden Sie das Prüfmedikament nicht weiter erhalten. Wenn die Studie vorzeitig beendet wird oder nach Abschluss der Studie wird der Sponsor Ihnen das Prüfmedikament nicht weiter zur Verfügung stellen.

11. WELCHE KOSTEN ENTSTEHEN DURCH DIE TEILNAHME AN DIESER STUDIE?

Ihnen entstehen durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keine Kosten. Alle Prüfmedikamente, Untersuchungen und die gesamte medizinische Versorgung im Rahmen der Studie werden Ihnen kostenlos zur Verfügung gestellt.

12. ERHALTE ICH FÜR MEINE TEILNAHME AN DER STUDIE EINE ENTSCHÄDIGUNG?

Ihnen werden 19 € pro Stunde als Entschädigung für die für die Besuchstermine aufgewendete Zeit erstattet. Ihnen werden Kosten für Mahlzeiten, Parkgebühren oder die Anreise zum Prüfzentrum an den Tagen Ihrer Besuchstermine entsprechend den von Ihnen vorgelegten Originalbelegen erstattet. Bitte besprechen Sie die Einzelheiten mit dem Prüfarzt.

13. GIBT ES WEITERE ENTSCHÄDIGUNGSLEISTUNGEN?

Die medizinische Forschung führt möglicherweise zu neuen Produkten, Testverfahren oder Entdeckungen. Diese haben möglicherweise einen Wert für andere Personen, Ihnen entsteht jedoch kein finanzieller Vorteil aus solchen Produkten, Testverfahren oder Entdeckungen.

14. MIT WELCHEN MÖGLICHEN RISIKEN UND BESCHWERDEN IST DIE STUDIENTEILNAHME VERBUNDEN?

Sie werden während der Studie auf mögliche Nebenwirkungen hin überprüft. Sie sollten sich so schnell wie möglich an Ihren Prüfarzt wenden, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen ein

medizinisches Problem, eine Nebenwirkung, oder eine Veränderung der Erkrankung oder des Gesundheitszustands aufgetreten ist. Mögliche Risiken und Beschwerden werden nachstehend aufgeführt; es kann jedoch andere Risiken und Nebenwirkungen geben, die noch nicht bekannt sind.

Bis heute haben mehr als 259 Studienteilnehmer (106 gesunde Probanden und etwa 153 Studienteilnehmer mit Mukoviszidose) mindestens eine Dosis VX-661 entweder allein oder zusammen mit Ivacaftor in abgeschlossenen oder noch laufenden klinischen Studien erhalten. In den klinischen Studien wurden weder bei den gesunden Probanden noch bei Mukoviszidose-Patienten bedeutsame Sicherheitsrisiken festgestellt, die auf eine VX-661-Monotherapie oder VX-661 in Kombination mit Ivacaftor zurückzuführen sind. Insgesamt wurde VX-661 allein oder in Kombination mit Ivacaftor gut vertragen.

Außerdem sind bis jetzt mehr als 31 Studien mit Ivacaftor allein als Monotherapie bei mehr als 400 gesunden erwachsenen Probanden und mehr als 730 Mukoviszidose-Patienten (Erwachsene und Kinder) abgeschlossen worden oder laufen noch.

In einer klinischen Studie mit VX-661 bei gesunden Probanden nahmen die Probanden Einzeldosen bis zu 300 mg oder Mehrfachdosen bis zu 200 mg für die Dauer von 28 Tagen ein. In der Studie musste kein Teilnehmer die Einnahme von VX-661 aufgrund einer Nebenwirkung absetzen. Ein Anstieg der Leberenzyme (ein möglicher Hinweis auf eine Leberentzündung oder -schädigung) wurde bei 9 % der Studienteilnehmer unter VX-661 beobachtet; dies war das einzige unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 3 Teilnehmern beobachtet wurde, die VX-661 erhielten, und trat häufiger auf als bei Teilnehmern, die Placebo erhielten. Bei einem Studienteilnehmer, der VX-661 erhielt, kam es auch mehrere Wochen nach Verabreichung der letzten VX-661-Dosis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis einer Rhabdomyolyse (Muskelschädigung). Dieses Ereignis wurde nicht als mit VX-661 in Verbindung stehend angesehen.

In einer weiteren laufenden Studie erhielten 153 Mukoviszidose-Patienten VX-661 allein oder VX-661 in Kombination mit Ivacaftor für die Dauer von 28 Tagen. Vorläufige Sicherheitsdaten weisen darauf hin, dass die Prüfmedikamente im Allgemeinen gut vertragen wurden. Zwei Studienteilnehmer, die mit VX-661 behandelt wurden, wiesen einen leichten Gewichtsverlust auf, der nicht schwerwiegend war und als wahrscheinlich nicht oder überhaupt nicht mit dem Prüfmedikament in Verbindung stehend angesehen wurde. Bis heute wurde keine ungewöhnliche Nebenwirkung in Verbindung mit dem Verdauungstrakt festgestellt.

Eine weitere laufende Studie befindet sich derzeit im Behandlungsabschnitt; in ihr wird die längerfristige Wirkung von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor untersucht, wobei besondere Aufmerksamkeit auf mögliche Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt gelegt wird. Eine regelmäßige Überprüfung der verblindeten Sicherheitsdaten aus dieser Studie hat bis jetzt keine neuen Sicherheitserkenntnisse oder -bedenken ergeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Studien mit Mukoviszidose-Patienten, denen VX-661, Ivacaftor oder VX-661 in Kombination mit Ivacaftor verabreicht wurde, beobachtet wurden, werden nachstehend aufgeführt:

Unerwünschte Ereignisse, die mehr als einen von 10 Mukoviszidose-Patienten betreffen können:

- Infektiöse pulmonale Verschlechterung der Mukoviszidose (vorübergehende Verschlechterung der Lungenfunktion aufgrund einer Infektion oder Entzündung)
- Husten

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Erhöhte Sputummenge
- Erschöpfung
- Normale Erkältung (Infektion der oberen Atemwege)
- Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen)
- Verstopfte Nase
- Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis)
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Hautausschlag
- Schwindelgefühl (Ohnmachtsgefühl)
- Fieber (Pyrexie)
- Bluthusten (Hämoptyse)
- Erbrechen
- Rasselgeräusch (ein anomales Geräusch, das bei der Untersuchung einer erkrankten Lunge zu hören ist)
- Bakterien im Sputum
- Nebenhöhlenverstopfung
- Nasenschleimhautentzündung (Rhinitis)

Bei Mukoviszidose-Patienten, die VX-661, Ivacaftor oder VX-661 in Kombination mit Ivacaftor erhielten, traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Form von Atemwegsproblemen oder Infektionen auf, die üblicherweise bei Mukoviszidose-Patienten erwartet werden, einschließlich Verschlechterung der pulmonalen Mukoviszidose, Infektion der oberen Atemwege und Hämoptyse.

Bei Mukoviszidose-Patienten, die VX-661, Ivacaftor, oder VX-661 in Kombination mit Ivacaftor, sowie Placebo erhielten, wurden bei wenigen Studienteilnehmern Anzeichen einer Leberschädigung beobachtet. In diesen Fällen wurde die Leberschädigung als Anomalie bei Bluttests festgestellt, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden. Die sehr hohen Werte bei diesen Tests – als ALT und AST bezeichnet – haben zu einem Absetzen des Prüfmedikaments geführt. Die abnormalen Bluttestwerte verbesserten sich nach dem Absetzen des Prüfmedikaments. Sehr schwere Fälle einer Leberschädigung können von bleibender Dauer sein oder sogar lebensbedrohlich werden. Während dieser Studie wird bei Ihnen Blut entnommen, um Sie auf Leberschädigungen hin zu überwachen.

Symptome einer Leberschädigung sind, abgesehen von abweichenden Blutwerten, unspezifisch und können z. B. in Form von Appetitverlust, Magenverstimmung, Müdigkeit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Erbrechen, dunkel gefärbtem Urin und/oder Gelbfärbung von Augen oder Haut auftreten. Informieren Sie Ihren Prüfarzt, wenn diese Symptome oder andere ungewöhnliche Veränderungen bei Ihnen auftreten.

In einer langfristigen, offenen Verlängerungsstudie mit Ivacaftor mit Mukoviszidose-Patienten wurde über zwei Todesfälle berichtet. Die Todesfälle wurden als nicht mit Ivacaftor in Verbindung stehend angesehen.

Augenuntersuchungen, die in Studien mit Teilnehmern unter 12 Jahren, die Ivacaftor erhielten, durchgeführt wurden, wiesen mehrere Teilnehmer mit seit der Geburt bestehendem oder sich nach der Geburt entwickelndem Katarakt (Trübung der Augenlinse) auf. Insgesamt belegen die Daten keinen Zusammenhang zwischen Ivacaftor und Katarakten.

Das Prüfmedikament kann eine sehr geringe Menge Laktose enthalten, eine Zuckerart, die in Milchprodukten vorhanden ist. Die Laktosemenge in einer einzelnen Tablette entspricht in etwa der Menge in einem Teelöffel Milch. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Laktosemenge bei Personen mit Laktoseintoleranz Symptome hervorruft.

Mögliche Risiken im Zusammenhang mit Tierversuchen:

VX-661 wurde an Labortieren untersucht. Ratten und Hunde, denen VX-661 in ähnlichen Dosierungen wie in dieser Studie verabreicht wurden, wiesen Veränderungen im Dünndarm auf, die als lymphatische Dilatation (erweiterte Lymphgefäße) bezeichnet werden. Lymphgefäße befinden sich in der Wand des Dünndarms und sind wichtig für die Fett- und Proteinaufnahme. Diese Veränderungen gingen 3 Monate nach Beendigung der Verabreichung nicht zurück. Außerdem wurden eine Verringerung des Körpergewichts und der Futteraufnahme sowie des Triglyceridwerts im Blut festgestellt. Diese normalisierten sich nach Beendigung der Verabreichung. Es ist nicht bekannt, ob diese Feststellungen mit einer Erweiterung der Lymphgefäße in Verbindung stehen, oder ob sie auch in Studien am Menschen beobachtet werden können. In dieser Studie wird Ihr Blut untersucht, um Ihren Ernährungszustand und Ihre Nährstoffaufnahme sowie Ihr Körpergewicht zu kontrollieren.

In einer Studie, in der Ivacaftor neugeborenen Ratten verabreicht wurde, wurden Katarakte (Trübung der Augenlinse) beobachtet. Keine Katarakte wurden in Studien mit älteren Tieren (Ratten und Hunde) beobachtet, denen Ivacaftor über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Die Bedeutung dieser Feststellungen für den Menschen ist nicht bekannt.

Obwohl Tierversuche nicht unbedingt die Nebenwirkungen für den Menschen vorhersagen, ist es wichtig, dass Sie über diese Feststellungen und ihre möglichen Auswirkungen vollständig informiert werden.

Risiken für Arzneimittelwechselwirkungen (Medikamente, die mit- oder gegeneinander wirken):

Nahezu alle Medikamente können Nebenwirkungen hervorrufen. Manche sind leicht, andere können jedoch manchmal lebensbedrohlich sein, wenn sie nicht behandelt werden. Die Kombination des Prüfmedikaments und anderer Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Naturheilmittel und Vitamine kann schädlich für Sie sein. Sie sollten daher Ihren Prüfarzt während Ihrer Studienteilnahme über alle Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Naturheilmittel und Vitamine (oder deren Änderung) informieren, die Sie einnehmen. Es gibt bestimmte pflanzliche Mittel, wie Johanniskraut, bestimmte Obstsorten und Fruchtsäfte, die Sie während der Studie nicht essen bzw. trinken dürfen. Ihr Prüfarzt wird diese mit Ihnen besprechen.

Risiken für die Fortpflanzungsfähigkeit

Da die Prüfmedikamente dieser Studie einem ungeborenen Kind schaden könnten, dürfen Sie während Ihrer Studienteilnahme nicht schwanger werden oder ein Kind zeugen. Frauen dürfen während der Teilnahme an dieser Studie nicht stillen. Männliche und weibliche Studienteilnehmer und ihre Partner(innen) müssen vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung etwa 28 Tage vor der ersten Verabreichung des Prüfmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfmedikaments erfolgreich eine für die Studie anerkannte Verhütungsmethode anwenden (es sei denn, sie sind unfruchtbar, d. h. können nicht schwanger werden bzw. eine Frau schwängern). Besprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt, welche Verhütungsmethoden anzuwenden sind und für wie lange. Einige Methoden sind in

dieser Studie eventuell nicht zugelassen. Anti-Babypillen wirken nicht, wenn Sie das Prüfmedikament einnehmen.

Sichere Verfahren der Verhütung beinhalten: sexuelle Abstinenz (Verzicht auf Geschlechtsverkehr), Sterilisation, Diaphragma, Kondome mit Spermizid sowie die Spirale.

Wenn Sie während der Studie schwanger werden (bzw. wenn Ihre Partnerin schwanger wird, wenn Sie ein Mann sind), müssen Sie hierüber umgehend den Prüfarzt verständigen. Wenn Sie schwanger werden (bzw. Ihre Partnerin schwanger wird), müssen Sie das Prüfmedikament sofort absetzen. Der Prüfarzt wird Sie bitten, die Schwangerschaft bis zu ihrem Ausgang und bis das Neugeborene ein Jahr alt ist, nachverfolgen zu dürfen. Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, wird sie um ihre Erlaubnis gefragt, dass ihre Schwangerschaft nachverfolgt werden darf.

Wenn Sie ein Mann sind und Ihre Partnerin vor Tag 1 oder während der Studienbehandlung mithilfe von gespendetem oder konserviertem Sperma schwanger wird, müssen Sie sich einverstanden erklären, eine hochwirksame Barrieremethode zur Verhütung anzuwenden, während Sie das Prüfmedikament einnehmen, sowie für die Dauer von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung des Prüfmedikaments.

Unbekannte Risiken

Es kann Nebenwirkungen geben, die bisher nicht bekannt sind. Sie sollten Ihren Prüfarzt anrufen, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen eines der oben aufgelisteten Probleme aufgetreten ist oder Sie Probleme haben, die nicht in der Liste enthalten sind.

Risiken der Studienverfahren:

Abnahme von Blutproben: Es kann zu einem Bluterguss (einem blauen Fleck) oder Schmerzen kommen, wenn die Blutproben genommen werden. Manche Personen fühlen sich bei der Blutentnahme benommen oder werden ohnmächtig. Bei Ihnen kann auch eine Infektion (selten) oder eine Blutung, Rötung oder ein Bluterguss an der Stelle, an der die Nadel eingeführt wird, auftreten. Selten kann es zu irreversiblen (nicht wiederherstellbaren) Schädigungen der Nerven kommen.

EKG: Die Klebeelektroden, die für die Untersuchung verwendet werden, können eine Hautreizung hervorrufen. Das Abnehmen der Klebeelektroden kann ähnlich unangenehm sein wie das Entfernen eines Pflasters.

Spirometrie - Messung des Lungen- und Atemvolumens Wenn Ihre Lunge untersucht wird, bekommen Sie möglicherweise einen Hustenreiz oder Sie fühlen sich während des Tests oder danach kurzatmig.

Augenuntersuchung: Die Tropfen, die verwendet werden, um Ihre Pupillen zu erweitern, können für ein paar Stunden zu verschwommenem Sehen führen. Sie können auch den Aufenthalt in hellem Licht für Sie unangenehm machen. Ihr Augenarzt wird das mit Ihnen besprechen.

Schweiß-Chlorid-Test: Beim Schweiß-Test kann es zu einem Kribbeln auf der Haut an den Stellen kommen, wo die Klebepflaster befestigt sind. In manchen Fällen können sich blasenähnliche Beulen bilden, die nach 2-3 Stunden wieder verschwinden. Es besteht das Risiko einer geringen Hautverbrennung. Dies passiert bei weniger als 1 von 50.000 Personen.

Wenn dies passiert, ist die Verbrennung meist unbedeutend und heilt in einer oder zwei Wochen mit geringfügiger oder keiner Narbenbildung.

Aktigraphie: Es kann ein geringfügiges Risiko einer Hautreizung beim Tragen des Messgeräts geben. Sollte eine Reizung auftreten, nehmen Sie das Gerät bitte ab und wenden Sie sich an Ihren Prüfarzt.

15. WAS PASSIERT, WENN NEUE INFORMATIONEN VERFÜGBAR WERDEN?

Wenn neue Informationen über das Prüfmedikament verfügbar werden, wird Ihr Prüfarzt Sie darüber informieren und mit Ihnen besprechen, ob Sie weiterhin an der Studie teilnehmen möchten bzw. sollten. Wenn Sie sich dafür entscheiden, nicht weiter teilzunehmen, wird Ihr Prüfarzt mögliche andere Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen. Wenn Sie Ihre Studienteilnahme fortsetzen möchten, werden Sie möglicherweise gebeten, eine aktualisierte Einwilligungserklärung zu unterschreiben.

Wenn sich neue Erkenntnisse ergeben, kann Ihr Prüfarzt Ihre Studienteilnahme auch ohne Ihr Einverständnis beenden. Die Gründe dafür werden Ihnen dann erläutert, und es werden Vorkehrungen für Ihre weitere Behandlung getroffen.

16. WAS IST DER MÖGLICHE NUTZEN EINER TEILNAHME?

Ihnen kann aus der Teilnahme an dieser Studie ein direkter Nutzen entstehen oder auch nicht. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse können aber für die Behandlung von Mukoviszidose oder anderer Krankheiten in Zukunft hilfreich sein und die wissenschaftlichen Erkenntnisse erweitern.

Ein potentieller Nutzen kann Ihnen jedoch nicht versprochen oder garantiert werden.

17. GIBT ES ALTERNATIVEN ZUR STUDIENTEILNAHME?

Sie müssen nicht an dieser Studie teilnehmen. Ihnen stehen eventuell andere Behandlungsoptionen für Mukoviszidose zur Verfügung. Sie sollten andere Behandlungsoptionen mit Ihrem Prüfarzt besprechen, um zu sehen, was richtig für Sie ist.

18. DARF ICH ANDEREN PERSONEN INFORMATIONEN ÜBER DIE STUDIE MITTEILEN?

Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, können Sie die Studie ruhig mit Ihrer Familie und mit anderen, Ihnen nahestehenden Personen besprechen.

19. HABE ICH ZUGRIFF AUF MEINE INFORMATIONEN?

Sie haben das Recht, Ihre medizinischen Informationen einzusehen, einschließlich der in der Studie erfassten Informationen über Sie. Sie können allerdings keine verblindeten Informationen einsehen, bevor die Studie beendet ist. Wenn verblindete Informationen für Ihre Behandlung erforderlich sind, werden diese entblindet und Ihrem Prüfarzt zur Verfügung gestellt.

20. WAS IST, WENN ICH EINEN GESUNDHEITLICHEN SCHADEN ERLEIDE?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie ausgehändigt bekommen. Die maximale Deckungssumme beträgt 500.000 Euro pro Studienteilnehmer.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder eine bestehendes Leiden verstärkt wurde, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Adresse der Versicherungsgesellschaft: Certain Underwriters at Lloyd's (Syndicat 1967 -- 100%), One Lime Street, London, EC3M 7HA
Telefon: +44 (0)20 7327 1000

Versicherungsnummer: FCT_3000058

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

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

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

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbedingungen. Bitte beachten Sie insbesondere die Abschnitte 1.4 (Ausschlüsse), 3.1 (Umfang der Leistungen), 4.3 und 4.4 (Pflichten des Versicherten).

Bitte beachten Sie auch, dass Sie auf dem Weg zum und vom Prüfzentrum nicht unfallversichert sind

Durch die Bereitstellung von medizinischer Versorgung kann dem Sponsor, Ihrem Prüfarzt oder dem Prüfzentrum kein Verschulden oder Fehlverhalten angelastet werden.

21. WIRD MEINE TEILNAHME AN DIESER STUDIE VERTRAULICH BEHANDELT?

Ihr Prüfarzt und das Studienpersonal werden Daten über Sie erfassen. Dazu gehören Informationen über Ihren früheren und derzeitigen Gesundheitszustand und Ihre Medikamente, Ihr Geburtsjahr die ethnische Herkunft und Zugehörigkeit, Ihre Erfahrung mit dem Prüfmedikament, und die Ergebnisse der Tests/Untersuchungen, die in dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben werden.

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und personenbezogene Daten von Ihnen im Prüfzentrum erhoben und in Ihrer persönlichen Akte erfasst oder elektronisch

gespeichert. Die für die klinische Studie relevanten Daten (wie z. B. Ihr Geburtsmonat und -jahr) werden in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls an Dritte weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Namensbestandteile oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode.

Diese Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur in den Fällen, die das Gesetz vorschreibt.

Durch die Unterzeichnung der vorliegenden Patienteninformation und Einwilligungserklärung erteilen Sie Ihre Erlaubnis zur Verarbeitung und Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten für diese Studie. Außerdem erlauben Sie die Weiterleitung Ihrer personenbezogenen Daten oder von Teilen davon zur Verarbeitung an (die oben genannten) Personen und Organisationen, die sich in Ländern außerhalb Ihres Landes (einschließlich außerhalb der EU) befinden, in denen die Datenschutzgesetze möglicherweise weniger streng sind als in Deutschland. Sie haben gemäß dem in Ihrem Land geltenden Datenschutzgesetz das Recht, Ihre personenbezogenen Daten einzusehen und korrigieren zu lassen oder deren Löschung zu verlangen. Sie können die weitere Verarbeitung Ihrer Informationen ablehnen, indem Sie sich an Ihren Prüfarzt wenden.

Das deutsche Arzneimittelgesetz enthält genaue Regelungen zum erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Weitere Einzelheiten, insbesondere zu Ihrem Recht, die Einwilligung zu widerrufen, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung für diese Patienteninformation.

Anstelle Ihres Namens wird eine Studiennummer in den Studienunterlagen verwendet. Alle in Verbindung mit den Studiendaten stehenden Unterlagen werden in einem sicheren Bereich aufbewahrt, und der Zugriff auf diese Informationen ist eingeschränkt.

22. WERDEN DIE ERGEBNISSE VERÖFFENTLICHT?

Die Ergebnisse dieser Studie können publiziert, der Öffentlichkeit vorgestellt und für Bildungszwecke verwendet werden. Informationen, anhand derer Sie identifiziert werden könnten (wie z. B. Ihr Name), werden in keiner Publikation oder Präsentation verwendet.

Eine Beschreibung der klinischen Studie finden Sie dem US-amerikanischen Recht entsprechend auf der englischsprachigen Website <http://www.ClinicalTrials.gov>.

Auf dieser Website werden keine Informationen veröffentlicht, die Rückschlüsse auf Personen zulassen. Die Website wird allenfalls eine Zusammenfassung der Ergebnisse enthalten. Sie können diese Website jederzeit aufrufen.

In Deutschland ergibt sich ebenfalls eine Registrierungs- und Veröffentlichungspflicht nach § 7 GCP-V und den Punkten 35 und 36 der Deklaration von Helsinki. Die Registrierung erfolgt über das EudraCT-Register, das Daten zu klinischen Prüfungen in Deutschland und den anderen EU-Mitgliedsstaaten enthält. Dieses „EU Clinical Trials Register“ kann unter www.ClinicalTrialsRegister.eu abgerufen werden.

23. WER HAT DIE KLINISCHE PRÜFUNG GEPRÜFT?

Diese klinische Studie wird in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz, dem Bundesdatenschutzgesetz und den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) durchgeführt, nachdem sie durch die zuständige Ethikkommission begutachtet und zustimmend bewertet und durch die Bundesoberbehörde genehmigt wurde. Die ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen für klinische Studien in der Europäischen Union werden eingehalten. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Studie liegt jedoch bei Ihrem Prüfarzt.

Der Sponsor, die Aufsichtsbehörden oder die Ethikkommission können die Studie jederzeit aus gutem Grund beenden.

24. AN WEN WENDE ICH MICH, WENN ICH FRAGEN HABE?

Wenn Sie eine Frage, Bedenken oder Beschwerden hinsichtlich irgendeines Teils dieser Studie haben, sollten Sie um ein Gespräch mit dem Prüfarzt oder einem Mitarbeiter des Studienpersonals bitten, die sich nach Kräften bemühen werden, Ihnen zu helfen. Wenn Sie während dieser Studie eine schwere Erkrankung oder Gesundheitsschädigung erleiden, teilen Sie dies bitte umgehend dem Prüfarzt Ihres Kindes mit.

Name: Prof. Rainald Fischer

Telefon: 089 / 88 03 47

Wenn Sie Fragen zu Ihren Rechten als Studienteilnehmer oder Anliegen oder Beschwerden in Bezug auf die Studie haben, die Sie nicht mit dem Prüfarzt oder dem Studienteam besprechen möchten, können Sie sich gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wenden; Sie erhalten dort weitere Informationen über die klinische Studie. Telefonnummer BfArM: 0228/207-4318; Fax: 0228/207-4355; E-Mail: klinpruefung@bfarm.de

Bitte beziehen Sie sich auf die folgende EudraCT-Nummer bei der Kontaktstelle der Bundesoberbehörde: 2014-004837-13

Vielen Dank, dass Sie diese Patienteninformation gelesen haben und eine Studienteilnahme in Erwägung ziehen.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

<u>Titel der Studie:</u>	Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor bei Studienteilnehmern ab 12 Jahren mit Mukoviszidose, homozygot für die <i>F508del-CFTR</i> -Mutation
<u>Prüfmedikament:</u>	VX-661 und Ivacaftor
<u>Prüfplan der Studie:</u>	VX14-661-106
<u>EudraCT-Nummer:</u>	2014-004837-13
<u>Sponsor (Auftraggeber der Studie):</u>	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue Boston, MA, 02210-1862, USA
<u>Vertreter in der EU:</u>	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW Vereinigtes Königreich
<u>Auftragsforschungsinstitut:</u>	Quintiles GmbH, Hugenottenallee 167, 63263 Neu-Isenburg, Tel.: 06102 2960
<u>Einrichtung:</u>	Lungenärztliche Praxis - Pasing
<u>Prüfarzt:</u>	Prof. Rainald Fischer
<u>Adresse des Prüfarztes:</u>	Gleichmannstrasse 5, 81241 München
<u>Telefonnummer:</u>	089 / 88 03 47
<u>Patienten-Nr.:</u>	106 – 324 - _ _ _

Mit der Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung bestätige ich Folgendes:

- Mein Prüfarzt hat mich in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament sowie über Art, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt.
- Ich habe die Patienteninformation zur oben genannten Studie gelesen und verstanden und hatte genügend Zeit, über eine Teilnahme nachzudenken.
- Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.
- Ich stimme der Teilnahme an der vorliegenden Forschungsstudie freiwillig zu und bin dazu bereit, mich an den Studienablauf zu halten und dem Prüfarzt, dem Studienpersonal oder dem übrigen Pflegepersonal die erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen.

Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Internist, Pneumologe, Mukoviszidose-Sprechstunde, Allergologie, Schlaf- und Höhenmedizin, klinische Studien

- Ich verstehe, dass ich das Recht habe, jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen, und dass diese Entscheidung keinen Einfluss auf meine medizinische Versorgung oder meine gesetzlichen Rechte hat.
- Ich habe ein datiertes und unterschriebenes Exemplar dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie der Versicherungsbedingungen für meine Unterlagen erhalten. Ein Exemplar verbleibt am Prüfzentrum.
- Ich stehe in keinem Abhängigkeitsverhältnis zum Prüfarzt/Sponsor der Studie.
- Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt, sofern er nicht mein Prüfarzt ist, über meine Teilnahme an dieser Studie informiert und um medizinische Informationen über mich gebeten wird.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Proben, wie in dieser Patienteninformation beschrieben, entnommen und verwendet werden.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten, wie in dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben, auch außerhalb Deutschlands verarbeitet werden dürfen, in Ländern, in denen die Datenschutzgesetze möglicherweise weniger streng sind.

DATENSCHUTZ

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten (wie z. B. mein Geburtsmonat und -jahr) und insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Prüfzentrum aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (d. h. verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a. an den Sponsor der Studie oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
 - b. im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (innerhalb und außerhalb der EU).
 - c. im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor, an die zuständige Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde; letztere darf die Daten ihrerseits an die Europäische Datenbank, ausländische Behörden (innerhalb und außerhalb der EU) sowie die beteiligten Prüfarzte weitergeben.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Vertreter des Sponsors der Studie sowie die zuständigen Aufsichtsbehörden oder die Bundesoberbehörde und/oder Vertreter vergleichbarer Behörden in anderen Ländern (innerhalb und außerhalb der EU, z. B. die US-amerikanische Food and Drug Administration [FDA]) in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht.
3. Diese Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich wurde darüber informiert, dass ich die Teilnahme an der klinischen Studie jederzeit abbrechen kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an dieser klinischen Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a. die Wirkungen des Prüfmedikaments festzustellen,
 - b. sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Studienunterlagen bei den Zulassungsbehörden zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens 10 Jahre lang aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht. In Übereinstimmung mit dem Prüfarztvertrag erklärt sich das Prüfzentrum jedoch damit einverstanden, alle Studiendokumente, einschließlich der Ursprungsdaten, der Dokumente mit den Patientennummern, der Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen und der Prüfbögen, mindestens 15 Jahre lang aufzubewahren.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten,

insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch für die in Abschnitt 3 a) bis c) genannten Zwecke erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Außerdem wird der Auftraggeber der Studie sicherstellen, dass die genetische Beurteilung meiner Blutproben ausschließlich auf die in dieser Patienteninformation aufgeführten Zwecke beschränkt ist. Diese Daten dürfen nicht anderweitig an Dritte (z. B. Versicherungsunternehmen) weitergeleitet oder verarbeitet werden (z. B. in Gentechnik-Datenbanken aufgenommen werden, die nicht mit dem Ziel dieser Studie in Zusammenhang stehen).

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/überweisender Arzt Herr/Frau Dr.

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird und dass personenbezogene Gesundheitsdaten über mich eingeholt werden können. Für diesen Zweck entbinde ich den Prüfarzt/Hausarzt/überweisenden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ja Nein

I

ch stimme zu, dass ich auch zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werden kann, um meine Zustimmung zu dieser Studie oder anderen damit verbundenen Zusatzstudien einzuholen.

Ja Nein

Hiermit stimme ich explizit der Übereignung meiner Proben zugunsten des Sponsors zu, im Falle dass ich mich entscheide aus der Studie auszuschneiden und von meinem Recht auf Datenlöschung Gebrauch mache, sodass der Sponsor dennoch meine Proben nutzen kann.

Ja Nein

Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Internist, Pneumologe, Mukoviszidose-Sprechstunde, Allergologie, Schlaf- und Höhenmedizin, klinische Studien

Mit Unterzeichnung dieses Dokuments stimme ich der Teilnahme an dieser Studie, wie in dieser Patienteninformation und der Einwilligungserklärung beschrieben, zu.

Name des Studienteilnehmers (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Studienteilnehmers

Datum (der Studienteilnehmer muss persönlich datieren)

Prüfarzt:

- Ich habe die oben genannte Person vollständig und ausführlich über die Studie aufgeklärt und bestätige nach meinem besten Wissen, dass der Studienteilnehmer die Art der Studie sowie die Risiken und den Nutzen einer Teilnahme an dieser Studie genau verstanden hat.
- Ich bestätige, dass der Studienteilnehmer die Gelegenheit hatte, Fragen zur Studie zu stellen, und dass ich alle vom Studienteilnehmer gestellten Fragen richtig und nach meinem besten Wissen beantwortet habe.
- Ich bestätige, dass der Studienteilnehmer ein Exemplar der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erhalten hat.

Name des Prüfarztes (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Prüfarztes

Datum (der Prüfarzt muss persönlich datieren)

Nur für Studienteilnehmer auszufüllen, die nicht schreiben können:

Ich bestätige, dass ich während des Aufklärungsgesprächs mit dem Studienteilnehmer anwesend war und dass ich Zeuge seiner mündlichen Einwilligungserklärung war. Der Studienteilnehmer hat seine Einwilligung nach erfolgter Aufklärung mündlich erteilt.

Name des Zeugen in Druckbuchstaben*

Unterschrift des Zeugen

Datum (der Zeuge muss persönlich datieren)

* (Bei dem Zeugen darf es sich weder um einen Angestellten des Prüfzentrums noch um einen Teilnehmer an dieser klinischen Studie handeln.)