

Clinical Study Report
LCH-IV-G 2016
31.01.2025

Treatment Optimization for Children with De Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV

EudraCT Nr.: 2016-003568-38

Protocol Version 2.0

Study initiation: 05.01.2018
Early study termination: 15.05.2022
End of study: 31.01.2025

J.W.Goethe University
Theodor-W.-Adorno Platz
1 60323 Frankfurt am
Main Germany

Prinzipal Investigator
Dr. med. Thomas Lehrnbecher
J.W.Goethe University, Frankfurt

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt
GPOH gGmbH
Office: Holsterhauser Platz 2
45147 Essen
Tel.: +49 (0) 201 74 94 96 0
Fax: +49 (0) 201 8 777 54 84

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, ICH-GCP and all applicable laws and legislations. The documents are archived accordingly.

Name of the study

Treatment Optimization for Children with *De Novo* and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV

Name of test drug/ investigational product

Indometacin, Mercaptopurin, Methotretax, Prednison, Vinblastin.

Indication studied

Langerhans cell Histiocytosis:

1. *De novo* LCH – Stratum I
2. Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs) – Stratum

Brief description of study design

The trial LCH-IV-G-2016 was designed as a multi-center, randomized, controlled, open label, phase III treatment optimization-study in children aged 0-18 years with *de novo* Langerhans-cell histiocytosis (LCH) (Stratum I) or in non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (Stratum II).

Objectives

Stratum I - *de novo* LCH:

To determine in a randomized fashion whether prolongation (+/- intensification) or intensification without prolongation of maintenance therapy reduces the relapse rate/percentage of permanent consequences in patients with *de novo* LCH (Stratum I, groups 1 and 2)

- Group 1: Multisystem LCH, e.g. involvement of lung, lymph nodes, hematopoietic system or liver
- Group 2: Single system LCH, e.g. uni- or multi-focal bone lesions

To determine in a randomized fashion the efficacy of a new drug (indomethacin) given in maintenance therapy to prevent further reactivation/permanent consequences compared to the standard 6-mercaptopurine (6-MP) + methotrexate (MTX) combination.

Stratum II – Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs)

Sponsor

J.W.Goethe University
Theodor-W.-Adorno Platz 1
60323 Frankfurt am Main
Germany

Protocol identification

EudraCT Nr.: 2016-003568-38

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701

Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

Development phase of study

Multi-center, randomized, controlled, open label, phase III study

Notably, the proposed trial for Germany is closely associated to the international collaborative trial LCH-IV, and Germany is expected to enroll >20% of the total number of patients.

Study initiation date

5.1.2018; first patient enrolled June 26, 2018

Early study termination

May 15, 2022, due to low recruitment

Study completion date

(last patient completed) November 11, 2024

Principal investigator

Prof Dr Thomas Lehrnbecher

Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University

The study was performed in compliance with Good Clinical Practices (GCP), including the archiving of essential documents.

Date of the report

23.01.2025

Synopsis

The trial LCH-IV-G-2016 was designed as a multi-center, randomized, controlled, open label, phase III study in children aged 0-18 years with *de novo* Langerhanscell histiocytosis (LCH) (Stratum I) or in non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (Stratum II). In Stratum I, the study determined whether prolongation (+/- intensification with 6-mercaptopurine (MP) or intensification with 6-MP without prolongation of maintenance therapy reduces the relapse rate/percentage of permanent consequences in patients with *de novo* LCH (Stratum I, groups 1 and 2; Group 1: Multisystem LCH, e.g. involvement of lung, lymphnodes, hematopoietic system or liver; Group 2: Single system LCH, e.g. uni- or multifocal bone lesions). The objective in Stratum II was to determine the efficacy of a new drug (indomethacin) given in maintenance therapy to prevent further reactivation/permanent consequences compared to the standard 6-MP + methotrexate (MTX) combination. Stratum I, group 1, consisted of three experimental arms [intensified (+ 6-MP) standardized maintenance therapy (12 months; continuation therapy (CT)-B) or prolonged standardized maintenance therapy given for 24 months [without intensification (6-MP) (CT-C), with intensification (6-MP) CT-D]. Stratum I, group 2, consisted of one experimental arm (prolonged standardized maintenance therapy given for 12 months; CT-A); Stratum II had indomethacin in maintenance therapy as experimental arm. Control intervention/reference test were standardized maintenance therapy with prednisolone/vinblastine (without 6-MP) given for 12 months (Stratum I, group 1, CT-A) and 6 months (group 2, CT-E), respectively. In Stratum II, standardized maintenance therapy consisted of 6-MP/MTX given for a total treatment duration of 24 months. All experimental arms only refer to maintenance therapy (initial chemotherapy was identical for all patients in each stratum, and were not part of the proposed trial).

It is important to note that, despite the significant medical problem in many patients with LCH, LCH is a relatively rare disease. Therefore, improvement of therapy can only be reached in a multi-international, multi-center setting. As Germany alone did not have enough patients for sufficiently powered and meaningful results in a study, LCH-IV-G-2016 was closely related to the international study LCH-IV. Therefore, the statistical analysis and calculation of sample size referred to the overall international collaborative study LCH-IV.

Toxicity data were evaluated both for Germany and for the international study LCH-IV including the German toxicity data by a Data Safety Monitoring Board (DSMB).

The study LCH-IV-G-2016 was opened in Germany January 5, 2018, with Frankfurt as the first center, and randomized the first patient June 26, 2018. It was planned that Germany will be able to analyze about 250 patients which should be recruited over 72 months. Five patients each were randomized in 2018 and 2019, 11 patients in 2020, 14 in 2021, and 1 in 2022, when the study was prematurely closed on demand by the DFG. Recruitment was stopped May 15, 2022. Overall, 36 patients were enrolled and randomized in the clinical trial LCH-IV-G-2016. The patients were recruited in 14 pediatric oncology centers in Germany, and centers enrolled between one and seven patients. Patients' age was between 1 month and 16 years 5 months, with a median age of 4 years 9 months. Thirteen girls and 23 boys were enrolled. There were 8 pa-

tients stratified in Stratum I, group 1, 27 in Stratum I, group 2, and 1 patient in Stratum II.

All patients met the inclusion criteria, and patients were randomized between June 26, 2018, and February 2, 2022. All patients/caregivers accepted the result of the randomization.

All but three patients (91.7%) received and completed the maintenance therapy as randomized. Taken together, 8.3% (n=3) patients have discontinued the therapy early: each one because of progression of the disease, adverse event (not listed as SAE), and parents' decision not based upon medical problems.

Out of the 34 patients analyzed for efficacy (omitted were patients who prematurely stopped randomized therapy except for progression/relapse), 7 patients experienced a relapse within the study period and during follow-up of two years (20.6%). Among those patients, there were 3 girls and 4 boys, with a median age of 6 years 3 months (range, 3 months to 15 years). One patient was stratified I Stratum I, group 1, the other 6 in Stratum I, group 2. Whereas one relapse occurred during maintenance therapy, all other occurred between 3 and 6 months (n=2) and 6 and 12 months (n=4) after the end of maintenance therapy, respectively.

Overall, as expected, the study medication was well tolerated, both in the German cohort and in the international study. No safety concerns have been expressed by the DSMB

The study collected all clinical and laboratory adverse events grade 3 and higher. No death occurred, and no clinical SAE 3/4 was observed. Hematologic toxicity grade 3/4 was seen in two patients (one patient with one SAE grade 3, one patient with 3 episodes grade 3 and one episode grade 4, respectively). None of the episodes, any clinical complication occurred, no sequelae were observed.

Overall the number of enrolled patients (n=36) is way too small to make any analysis possible regarding efficacy. In addition, these 36 patients were stratified in one of the 3 Strata, which consisted of 2 or 4 arms, respectively.

The 36 patients do not allow either for any solid conclusion regarding safety. However, no clinical SAEs grade 3/4 have been observed, and only 2 out of 36 patients experienced hematologic toxicity grade 3/4. However, there were no clinical consequences, and no sequelae remained.

The discussion on efficacy and safety can only be done when the data of the international study are available. Nevertheless, even if the study was prematurely stopped, the German patients will be included in the results of the international study (as planned) and will help to have evidence based data whether prolongation/intensification of maintenance therapy in children and adolescents with LCH have a benefit.

Signature

The clinical trial was conducted under the auspices of the Goethe-University acting as legal sponsor of the study according to the local und European law.

J.W.Goethe University

Theodor-W.-Adorno
Platz 1 60323 Frankfurt
am Main Germany

**Managing Director,
Principal Investigator**

Prof. Dr. med. Thomas
Lehrnbecher

J.W.Goethe University
Theodor-W.-Adorno
Platz 1 60323 Frankfurt
am Main Germany

By my signature, I indicate I have reviewed the final study report and find its content to be acceptable.

Place, Date

Signature

Table of Contents

Synopsis.....	5
Signature.....	7
List of Abbreviations and Definitions of Terms	11
List of Tables	12
1. Ethics	13
1.1 Independent Ethics Committee (IEC) or Institutional Review Board (IRB).....	13
1.2 Ethical Conduct of the Study	13
1.3 Patient Information and Consent	13
1.4 Investigators and Study Administrative Structure.....	13
2. Introduction	15
3. Study Objectives	16
4. Investigational Plan.....	16
4.1 Overall Study Design and Plan-Description	16
4.2 Discussion of Study Design, including the Choice of Control Groups	20
4.3 Selection of Study Population.....	20
4.3.1 Inclusion and Exclusion criteria	20
4.3.2 Removal of patients from therapy or assessment	21
4.4 Treatments	22
4.4.2 Identity of investigational product(s).....	23
4.4.3 Method of assigning patients to treatment groups	23
4.4.4 Selection of doses in the study	24
4.4.5 Selection and timing of dose for each patient.....	24
4.4.6 Blinding	24
4.4.7 Prior and concomitant therapy.....	25
4.4.8 Treatment compliance	26
4.5 Efficacy and Safety Variables.....	27
4.5.1 Efficacy and safety measurements assess and flow chart.....	27
4.5.2 Appropriateness of measurements	27

4.5.3 Primary efficacy variable(s).....	27
Primary efficacy endpoint	27
4.6 Data Quality Assurance	28
4.7 Statistical Methods and Planned in the Protocol and Determination of Sample Size	29
4.7.1 Statistical and analytical plans.....	29
4.7.2 Determination of sample size	30
4.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analysis.....	31
4.8.1 Changes in the Conduct of the German Study LCH-IV-G-2016	31
4.8.2 Changes in the Conduct of the International Trial LCH-IV.....	32
5.Study Patients	33
5.1 Disposition of Patients	33
5.2 Protocol Deviations	36
6. Efficacy Evaluation.....	36
6.1 Data Sets Analysed.....	36
6.2 Demographic and Other Baseline Characteristics	36
6.3 Measurements of Treatment Compliance.....	36
6.4 Efficacy results and Tabulation of Individual Patient Data	37
6.4.1 Analysis of efficacy.....	37
6.4.2 Statistical/analytical issues	37
6.4.2.1 Adjustments for Covariates	37
6.4.2.2. Handling of Dropouts or Missing Data	38
6.4.2.3 Interim Analyses and Data Monitoring	40
6.4.2.4. Multicentre Studies	40
6.4.2.5 Use of an “Efficacy Subset” of Patients	40
6.4.2.5 Active-Control Studies Intended to Show Equivalence	40
6.4.2.6 Examinations of Subgroups.....	41
6.4.3 Tabulation of individual response date.....	41
6.4.4 Drug dose, drug concentration, and relationship to response.....	42
6.4.5 Drug-drug and drug-disease interactions.....	42
6.4.6 By-patient displays.....	42
6.4.7 Efficacy conclusions.....	43

7.Safety Evaluation.....	43
7.1 Extent of Exposure	46
7.2 Adverse Events (AEs)	46
7.2.1 Brief summary of adverse events	46
7.2.2 Display of adverse events.....	46
7.2.3 Analysis of adverse events	49
7.2.4 Listing of adverse events by patient	49
7.3 Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events	49
7.3.1 Listing of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	50
7.3.1.1 Deaths.....	50
7.3.1.2 Other Serious Adverse Events.....	50
7.3.1.3 Other Significant Adverse Events	50
7.3.2 Narratives of death, other serious adverse events, and certain other significant adverse events	50
7.3.3 Analysis and discussion of deaths, other serious adverse events and other significant adverse events	50
7.4 Clinical Laboratory Evaluation	50
7.4.1 Listing of individual laboratory measurements by patient and each abnormal laboratory value.....	50
7.4.2 Evaluation of each laboratory parameter.....	51
7.4.2.1 Laboratory Values Over Time.....	51
7.4.2.2 Individual Patient Changes.....	51
7.4.2.3 Individual Clinically Significant Abnormalities.....	51
7.5 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety	51
7.6 Safety Conclusions	51
8.Discussion and Overall Conclusions.....	52
9 References	53
10 Appendices	55
10.1 Study Information	55
10.2 Patient Data Listings	56

List of Abbreviations and Definitions of Terms

LCH	Langerhanscell histiocytosis
MS	multi-system
SS	single system
CT	continuation therapy
6-MP	6-mercaptopurine
MTX	methotrexate
DSMB	Data Safety Monitoring Board
IC	Initial treatment course

List of Tables

Table 1: Recruitment of the international trial LCH-IV 2013-2021.....	32
Table 2: Demographics of 36 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016.....	33
Table 3: Data of 34 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016 and suitable for efficacy analysis	38
Table 4: Safety data of 36 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016.....	43

1. Ethics

1.1 Independent Ethics Committee (IEC) or Institutional Review Board (IRB)

We hereby confirm that the study and any amendments were reviewed by an Independent Ethics Committee or Institutional Review Board. The clinical trial was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Goethe-University of Frankfurt on the 14th of November 2017.

1.2 Ethical Conduct of the Study

We hereby confirm that the study was conducted in accordance with the ethical principles that have their origins in the Declaration of Helsinki.

1.3 Patient Information and Consent

For Stratum I, written informed consent was obtained ≤ 9 weeks (for patients receiving IC-1 only) or ≤ 17 weeks (for patients receiving IC-1 and IC-2) after start of therapy, respectively (see flowchart, appendix 10.1. subsection informed consent). For Stratum II, written informed consent was obtained ≤ 27 weeks after start of second-line intensive therapy. Patients, however, could only be enrolled in the study after treatment response was centrally referenced (University of Frankfurt). A sample patient consent form is provided in appendix 10.1 Info_12- 16_Jahre_Stratum_1_Gruppe_2_LCH.

1.4 Investigators and Study Administrative Structure

The Coordinating Investigator of the study was Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Co-Chair Dr. Jan Sörensen, both Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University

Stefan Schöning and Dr. Angela Hassler worked in the study office, later replaced by Dr Anke Barnbrock and PD Dr. Konrad Bochennek both Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University

The administration was done by Sandra Kunz, later by Maxx Weger, both Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University

The sponsor of the study was the Johann Wolfgang Goethe-University represented by the President; Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno Platz 1

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt and Katharina Waack-Buchholz, both GPOH gGmbH, Essen, were responsible for the Regulatory Team, Medical Monitoring, and Safety Management.

Mag. Elfriede Thiem and Mag. Ulrike Pötschger, both St. Anna Kinderkrebsforschung, Vienna, Austria, were responsible for the Data Management and the statistics of the international LCH- IV Study. Although the LCH-IV-G-2016 study is formally a separate study, the results will be integrated in the 14 international study LCH-IV.

Toxicity data were evaluated both for Germany and for the international study LCH-IV by a Data Safety Monitoring Board (DSMB) consisting of Thomas G. Gross, MD, PhD; Professor of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, Columbus OH 43210, USA, Pamela Kearns, MB ChB, PhD, FRCPCH, Consultant Senior Lecturer in Paediatric Oncology, Cancer Research UK Clinical Trials Unit (CRCTU), School of Cancer Sciences, University of Birmingham, UK, and Richard Sposto, PhD, Director, Biostatistics/Bioinformatics, Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, 90027-6016, USA.

2. Introduction

Langerhans cell Histiocytosis (LCH) is a malignant disorder with highly variable clinical presentation and biological behaviour affecting 3-5/1 million children. The first meaningful trials in pediatric LCH have been performed by the Histiocyte Society, namely the studies LCH-I, II, and III [1-3]. These clinical trials have successfully focused on increasing survival in patients with “multi-system” LCH (MS-LCH) who have risk-organ involvement, and mortality declined from 40% in study LCH-I to 20% in study LCH-III. Although current survival rates in patients with LCH are high, patients have a high risk of relapse and of permanent medical problems, both of which have a major impact on the quality of life and on social-economic burden [4]. The recurrence rate of LCH is approximately 40% in both patients with “single-system” LCH (SS-LCH) and patients with MS-LCH, and each relapse increases the risk of permanent consequences [2, 3]. In this regard, it has been demonstrated that up to 50% of the patients suffer from permanent sequelae of the disease, such as endocrine disorders (mostly diabetes insipidus, less often growth hormone deficiency), hearing loss or orthopedic problems [5-7].

This phase III open-label multicenter randomized trial LCH-IV-G-2016 was designed to evaluate strategies of maintenance therapy in patients with *de novo* LCH (Stratum I) and will evaluate a new compound (indomethacin) in patients with relapsed LCH (Stratum II). Specifically, Stratum I of the study evaluated whether further prolongation (with or without intensification) or intensification without prolongation of maintenance therapy [12 versus 24 months in patients with MS-LCH (group 1), and 6 versus 12 months for patients with SS-LCH (group 2)] which follows the standard induction chemotherapy with steroids and vinblastine will reduce reactivation and will also decrease the incidence of permanent sequelae. The rationale of intensifying/extending maintenance therapy is the observation that prolongation of maintenance therapy (e.g., from 6 to 12 months) has resulted in a lower reactivation rate (54% versus 37%) in a subset of patients with LCH (only patients without involvement of risk organs) [3]. Previous studies in children and adults have also successfully integrated 6-MP in the therapeutic concept [2, 3, 8], which makes the compound promising in order to decrease the reactivation rate in LCH.

In addition to a substantial decrease of the reactivation rate after first-line therapy [4], an optimized concept of second-line treatment was urgently needed, which was addressed in Stratum II. Whereas the standardized induction therapy of Stratum II will be given to non-responding patients of Stratum I and relapsed patients (patients with risk organ involvement excluded) [9], the study tries to optimize maintenance therapy by randomly comparing indomethacin, for which promising results have been reported in the treatment of LCH, to the standard regimen consisting of 6-MP and MTX [10]. Taken together, the two strata of the planned study specifically address for the first time the optimization of maintenance therapy for all patients responding to first-line therapy (patients with SS-LCH or MS-LCH, patients with or without risk-organ involvement).

Although many patients suffer from significant morbidity, LCH is a rare disease. Germany

alone does not have enough patients for a sufficiently powered study, which has therefore to be done in an international setting. A collaborative trial (LCH-IV) had already started in several countries, and the participation of Germany in the frame of the proposed study is necessary, as Germany is expected to enrol >20% of all patients, which was the fact in the previous studies LCH I-III [1-3]. This trial may ultimately decrease the risk of relapse and permanent sequelae, thus improving quality of life and reducing socio-economic burden in patients with LCH.

3. Study Objectives

The study objectives were as follows:

Stratum I - *de novo* LCH:

To determine whether prolongation (+/- intensification with 6-MP) or intensification with 6-MP without prolongation of maintenance therapy reduces the relapse rate/percentage of permanent consequences in patients with *de novo* LCH (Stratum I, groups 1 and 2)

- Group 1: Multisystem LCH, e.g. involvement of lung, lymphnodes, hematopoietic system or liver
- Group 2: Single system LCH, e.g. uni- or multi-focal bone lesions

Stratum II – Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs)

To determine the efficacy of a new drug (indomethacin) given in maintenance therapy to prevent further reactivation/permanent consequences compared to the standard 6-mercaptopurine (6-MP) + methotrexate (MTX) combination.

4. Investigational Plan

4.1 Overall Study Design and Plan-Description

The trial was a multi-center, randomized, controlled, open label, phase III study (appendix 10.1 Protocol LCH-IV-2016 Version 2.0).

It is important to note that, despite the significant medical problem in many patients with LCH, LCH is a relatively rare disease. Therefore, improvement of therapy can only be reached in a multi-international, multi-center setting. Importantly, Germany was expected to play a major role in the planned study enrolling a high percentage (>20%) of the expected number of patients as it was the fact in the previous LCH-trials (LCH-I, II, III). Without the participation of Germany, the multi-national trial LCH-IV was considered to fail. On the other hand, Germany alone did not have enough patients for sufficiently powered and meaningful results. Therefore, the statistical analysis and calculation of sample size as detailed below refer to the overall in-

ternational collaborative study LCH-IV, but will also detail the expected numbers for Germany separately. Other strata than Stratum I and II (Strata III-VII, e.g. salvage treatment or observation only) of the international collaborative trial LCH-IV were not randomized and were already implemented in the “Deutsches Register für Langerhanszell Histiocyosen im Kindes- und Jugendalter LCH-REG-DE 2013“.

The trial included patients with confirmed Langerhans cell Histiocytosis: Patients with *de novo* LCH were candidates for Stratum I, non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs) candidates for Stratum II. Key inclusion criteria were for Stratum I: < 18 years of age, histologically confirmed LCH, no pre-treatment, signed informed consent and for Stratum II: Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs), signed informed consent. Key exclusion criteria were for Stratum I pregnancy and systemic pre-treatment and for Stratum II pregnancy and involvement of risk organs.

The sample size of the International Study and in parentheses the sample size in Germany was calculated as follows:

To be assessed for eligibility: (n = 1700)

1700 for all international sites: 1200 Stratum I, 500 Stratum II, (n =350 for Germany: 250 Stratum I, 100 Stratum II),

To be assigned to the trial: (n = 1500)

total of 1500 for all international sites (n =300 for Germany)

To be analyzed: (n = 1200)

total of 1200 for all international sites (n = 250 for Germany)

The objectives of the study were as follows:

Stratum I - *de novo* LCH:

To determine whether prolongation (+/- intensification) or intensification without prolongation of maintenance therapy reduces the relapse rate/percentage of permanent consequences in patients with *de novo* LCH (Stratum I, groups 1 and 2)

- Group 1: Multisystem LCH, e.g. involvement of lung, lymphnodes, hematopoietic system or liver
- Group 2: Single system LCH, e.g. uni- or multi-focal bone lesions

Stratum II – Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion of Stratum I (no involvement of risk organs): To determine the efficacy of a new drug (indomethacin) given in maintenance therapy to prevent further reactivation/permanent consequences compared to the standard 6-mercaptopurine (6-MP) + methotrexate (MTX) combination.

Primary efficacy endpoint was for Stratum I and II reactivation-free survival. Key secondary endpoint(s) were for Stratum I: cumulative incidence of reactivation in risk organs, incidence of permanent consequences, proportion of patients alive, disease-free and without permanent consequences; overall survival and for Stratum II: incidence of reactivation of disease in the experimental arm, proportion of patients alive, disease-free and without permanent consequences. For both Strata, assessment of safety was performed (Treatment-related toxicity).

Detailed study design:

Stratum I, group 1 and 2 (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii): patients with a sufficient response to initial treatment (initial course 1 \pm initial course 2, see details appendix 10.1)) were eligible for the proposed clinical trial evaluating different strategies of maintenance therapy. Note: both initial courses and the evaluation of response are regular patient care and were NOT part of the proposed clinical trial. For Stratum I, group 1, 4 different arms of maintenance therapy will be evaluated (arms A-D): Oral PRED 40 mg/m² in three doses, day 1-5 every three weeks, and VBL 6 mg/m²/dose i.v. on day 1 every three weeks for a duration of 12 months (arm A) or 24 months (arm C) (calculated from the start of initial course 1), or maintenance therapy with PRED and VBL (as described above) intensified with continuous oral 6-MP at a dosage of 50 mg/m² daily, given for 12 months (arm B) or 24 months (arm D). For group 2, two arms of maintenance therapy were evaluated (arms A and E): Patients should receive maintenance therapy with PRED and VBL in the dosage outlined above for 6 (arm E) or 12 months (arm A). The dosage of PRED and VBL is identical to maintenance therapy given in LCH-III, which was associated with a relatively mild toxicity [3]. The dose of PRED may be reduced during severe infection, severe psychosis, hemorrhagic pancreatitis etc. Similarly, the dose of VBL should be reduced when severe neuropathic complications occur. Extensive experience also exists with 6-MP given in addition to PRED and VBL, which was the standard maintenance regimen in LCH-II given for a total treatment duration of 24 weeks [2]. Again, similar to PRED and VBL, criteria such as significant hematologic and hepatic toxicity should lead to reduction of the dosage of 6-MP (established criteria are given in the protocol).

Stratum II (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii): Patients with sufficient treatment response after second-line initial therapy with PRED, vincristine and Ara-C were eligible for maintenance therapy which is given for a total treatment duration of 24 months. Note: initial second-line therapy and evaluation of response were regular patient care and were NOT part of the proposed clinical trial. The standard maintenance therapy arm consists of daily oral 6-MP at a dosage of 50 mg/m² and oral MTX once a week at a dosage of 20 mg/m². This regimen is being used since decades as maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia, and side effects are usually mild. Dose modification is mandated in patients with significant hematologic and hepatic toxicity. Indomethacin as investigated therapy will be given at 2 mg/kg daily in two divided doses, and monitoring of liver function is advised, although there are no established criteria for dose-reduction. However, the drug has demonstrat-

ed efficacy without significant toxicity in a pilot study in patients with *de novo* or refractory LCH (dose of indomethacin between 1 and 2.5 mg/kg) [10].

All experimental arms therefore only refer to maintenance therapy (initial chemotherapy identical for all patients in each stratum, not part of the proposed trial):

Stratum I, group 1, three experimental arms:

Intensified (+ 6-MP) standardized maintenance therapy (12 months, CT-B) or prolonged standardized maintenance therapy given for 24 months [without intensification (6-MP), CT-C, with intensification (6-MP, CT-D)]

Stratum I, group 2, one experimental arm:

Prolonged standardized maintenance therapy (PRED/VBL) given for 12 months (CT-A)

Stratum II: Indomethacin in maintenance therapy

Control intervention/reference test:

Stratum I: Standardized maintenance therapy consists of prednisolone/vinblastine (without 6-MP) given for 12 months (group 1, CT-A) and 6 months (group 2, CT-E), respectively.

Stratum II: Standardized maintenance therapy consists of 6-MP/MTX given for a total treatment duration of 24 months.

Medication for the experimental and/or control off-label or on-label in Germany: All drugs administered in this clinical trial are approved for children (prednisolone, vinblastine, 6-MP, MTX, indomethacin); however, only vinblastine (used in both control-arm and experimental arm of Stratum I) is approved for the use in children with LCH, whereas all other compounds (prednisolone, MTX, 6-MP in both control-arm and experimental-arm of Stratum I) and indomethacin (experimental-arm in Stratum II) are not approved for this indication

Duration of intervention per patient was for Stratum I: 12 or 24 months (group 1) and 6 or 12 months (group 2), respectively, and for Stratum II: 24 months

The follow-up per patient was a minimum of two years.

4.2 Discussion of Study Design, including the Choice of Control Groups

LCH is a relatively rare disease. As randomized studies are clearly superior than studies with historical control groups, the setting of randomized trials in LCH can only be multi-international and multi-center. The Histiocyte Society initiated the multi-national clinical trial LCH-IV, which, for administrative reasons, could not be performed as such in Germany (e.g., LCH-IV included VII Strata, ranging from observation only to randomized Strata (I and II) and hematopoietic stem cell transplantation – implementing this trial in Germany seemed not to be feasible). On the other hand, based upon the experience of previous studies (LCH-I, II, III), Germany was expected to play a major role in the planned study enrolling a high percentage (>20%) of the expected number of patients. Without the participation of Germany, the multi-national trial LCH-IV was considered to fail. On the other hand, Germany alone did not have enough patients for sufficiently powered and meaningful results. Therefore, the German trials LCH-IV-G-2016 included only the randomized Strata I and II of the international study LCH-IV. The study LCH-IV-G-2016 entered the data in the same data base as LCH-IV, hat the same DMSB, but has to be considered as a distinct study with a distinct EUDRA-CT number.

The control groups consisted of patients receiving the standard therapy. Specifically, “control” patients in Stratum I, groups 1 and 2, received an overall therapy of 12 and 6 months, respectively, according to the results of randomization. Similarly, “control” patients in Stratum II received maintenance therapy with the current standard of 6-MP/MTX.

Blinding of medication or the use of placebo was not feasible, but at the same time not necessary, as compliance in clinical trials involving pediatric cancer patients is usually high, and outcome results are unaffected by bias by both patients, patient parents, and treating physicians.

4.3 Selection of Study Population

4.3.1 Inclusion and Exclusion criteria

LCH is mostly diagnosed in children, in whom the disease has a different clinical course as compared to adults. Therefore, only patients <18 years will be included, and signed informed consent and confirmation of the diagnosis of LCH by reference histology is mandatory. Although patients with LCH have a high survival rate, a high percentage of patients have significant long-term morbidity and a high risk of permanent clinical problems. The proposed study will include the vast majority of patients with *de novo* LCH (Stratum I, independent of SS-LCH or MS-LCH, and independent of risk organ involvement or not), but not patients with prior systemic therapy, or pregnant patients. For Stratum II, the study will include about two third of patients with relapse of disease and patients not sufficiently responding to therapy in Stratum I. Patients with involvement of risk organs, however, are excluded from Stratum II.

Thus, the proposed clinical trial will include almost all patients with *de novo* LCH and the majority of patients with relapsed LCH and will help to optimize treatment for both populations in order to reduce the risk of reactivation and permanent medical problems.

4.3.2 Removal of patients from therapy or assessment

The predetermined reasons for removing patients from therapy or assessment observation were as follows:

- Refusal of randomization
- Stratum I: Delayed time point of randomization or start of continuation therapy (latest at week 9 after start of intensive treatment for patients receiving IC-1 only and at week 17 after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively)

Stratum II: Delayed time point of randomization/start of continuation therapy (latest time point for randomization/start of continuation therapy at week 27 after start of intensive second-line treatment or at week 3 after a switch from IC-1 or IC-2, respectively).

Major deviation from treatment protocol (e.g., response assessment not within 2 weeks after completion of respective intensive treatment; treatment intensification with other immunosuppressive drugs; cumulative treatment dosage deviates¹ more than 10% from treatment protocol)

- Pregnancy
- Excessive toxicity (after discussion with the Chair of the study group)
- Progressive disease (after discussion with the Chair of the study group)
- Death
- Diagnosis of a malignant neoplasm
- Refusal of further protocol therapy by patient/ parent/ guardian or withdrawal of consent for any further data submission

¹ Treatment reduction is accepted for medical reasons, such as toxicity or infectious complications.

4.4 Treatments

4.4.1 Treatments administered

Stratum I, group 1 and 2: patients with a sufficient response to initial treatment (initial course 1 \pm initial course 2) are eligible for the proposed clinical trial evaluating different strategies of maintenance therapy. Note: both initial courses and the evaluation of response are regular patient care and are NOT part of the proposed clinical trial. For Stratum I, group 1, 4 different arms of maintenance therapy will be evaluated (arms A-D): Oral PRED 40 mg/m² in three doses, day 1-5 every three weeks, and VBL 6 mg/m²/dose i.v. on day 1 every three weeks for a duration of 12 months (arm A) or 24 months (arm C) (calculated from the start of initial course 1), or maintenance therapy with PRED and VBL (as described above) intensified with continuous oral 6-MP at a dosage of 50 mg/m² daily, given for 12 months (arm B) or 24 months (arm D) (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii). For group 2, two arms of maintenance therapy will be evaluated (arms A and E): Patients will receive maintenance therapy with PRED and VBL in the dosage outlined above for 6 (arm E) or 12 months (arm A) (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii). The dosage of PRED and VBL is identical to maintenance therapy given in LCH-III, which was associated with a relatively mild toxicity [3]. The dose of PRED may be reduced during severe infection, severe psychosis, hemorrhagic pancreatitis etc. Similarly, the dose of VBL should be reduced when severe neuropathic complications occur. Extensive experience also exists with 6-MP given in addition to PRED and VBL, which was the standard maintenance regimen in LCH-II given for a total treatment duration of 24 weeks [2]. Again, similar to PRED and VBL, criteria such as significant hematologic and hepatic toxicity should lead to reduction of the dosage of 6-MP (established criteria are given in the protocol).

Stratum II: Patients with sufficient treatment response after second-line initial therapy with PRED, vincristine and Ara-C are eligible for maintenance therapy which is given for a total treatment duration of 24 months. Note: initial second-line therapy and evaluation of response are regular patient care and are NOT part of the proposed clinical trial. The standard maintenance therapy arm consists of daily oral 6-MP at a dosage of 50 mg/m² and oral MTX once a week at a dosage of 20 mg/m² (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii). This regimen is being used since decades as maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia, and side effects are usually mild. Dose modification is mandated in patients with significant hematologic and hepatic toxicity. Indomethacin as investigated therapy will be given at 2 mg/kg daily in two divided doses, and monitoring of liver function is advised, although there are no established criteria for dose-reduction. However, the drug has demonstrated efficacy without significant toxicity in a pilot study in patients with *de novo* or refractory LCH (dose of indomethacin between 1 and 2.5 mg/kg) [10].

4.4.2 Identity of investigational product(s)

All the compounds given in the proposed trial, such as VBL, PRED, MTX, and 6-MP have been used in large clinical trials in patients with LCH without a signal of major adverse events. In addition, case series reporting on the use of indomethacin in patients with LCH demonstrated safety of this compound in this setting. All drugs are widely used in pediatric patients with other diseases which are more common than LCH, such as acute lymphoblastic leukemia or juvenile idiopathic arthritis. Indomethacin is also widely used in neonates with patent ductus arteriosus, although the drug is not licensed for this indication. Therefore, the use of these compounds in the setting of the proposed clinical trial seems ethically justified and necessary. For further protection of the research participants, stopping rules for each randomization are included in the protocol (see above, section 4). The informed consent process will be performed according to GCP standards, and patients and/or caregivers may withdraw from the clinical trial at any time.

For a detailed description of the study drugs including mechanism of action, clinical experience in pediatric patients, pharmacokinetics, contraindications, adverse events and clinical toxicity see study protocol (appendix 10.1 Protocol LCH-IV-2016 Version 2.0).

Blinding of medication or the use of placebo was not feasible, but at the same time not necessary, as compliance in clinical trials involving pediatric cancer patients is usually high, and outcome results are unaffected by bias by both patients, patient parents, and treating physicians.

4.4.3 Method of assigning patients to treatment groups

Stratum I, group 1 and 2: patients with a sufficient response to initial treatment (initial course 1 \pm initial course 2) are eligible for the proposed clinical trial evaluating different strategies of maintenance therapy. Note: both initial courses and the evaluation of response are regular patient care and are NOT part of the proposed clinical trial. “Sufficient response to initial treatment” is centrally reviewed in the University of Frankfurt.

Stratum II: Patients with sufficient treatment response after second-line initial therapy with PRED, vincristine and Ara-C are eligible for maintenance therapy which is given for a total treatment duration of 24 months. Note: initial second-line therapy and evaluation of response are regular patient care and are NOT part of the proposed clinical trial. “Sufficient response to initial treatment” is centrally reviewed in the University of Frankfurt.

For both strata investigated, randomization will be managed through the web-based central clinical database on [www.https://hs-ctp.ehealth-systems.at](https://hs-ctp.ehealth-systems.at) and will be done by random permuted blocks stratified according to 1) national group 2) age at diagnosis (≤ 2 years vs. > 2 years) (Stratum I and Stratum II) 3) application of initial course 2 (only Stratum I) and 4) risk-organ involvement at diagnosis/ initial evaluation (only Stratum I, gr

4.4.4 Selection of doses in the study

All dosages of drugs given in the trial are detailed in section 5.4.1 (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii). All the compounds, such as VBL, PRED, MTX, and 6-MP have been used in comparable doses in large clinical trials in patients with LCH without a signal of major adverse events [1-3]. In addition, case series reporting on the use of indomethacin in patients with LCH demonstrated safety of this compound in this setting [11].

In Stratum I, the effect of prolongation of maintenance therapy will be evaluated. In other word, both drugs VBL and PRED will be evaluated in these patients in the same dosage they had received before. Adding 6-MP to the maintenance with VBL and PRED is not expected to increase toxicity, as it has been demonstrated in the clinical trial LCH-II [1]

In Stratum II, maintenance consists of daily 6-MP and weekly MTX in a dosage which has been used for maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia [12]. Indomethacin, the other drug used for maintenance, has been used in smaller series for pediatric patients with LCH [11], but also for decades for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis in the same dosage as given in the current trial [13].

Taken together, the drugs and dosages used have been used before for both children with LCH as well as in other pediatric settings without major toxicities observed.

4.4.5 Selection and timing of dose for each patient

The timing of doses, both for the three-weekly courses of PRED/VBL in Stratum I as well as for daily 6-MP/weekly MTX or daily indomethacin are standard in LCH and/or other pediatric settings such as acute lymphoblastic leukemia or juvenile rheumatoid arthritis. References are given in 5.4.4.

4.4.6 Blinding

As 1) there is no significant risk of bias as response categories are clearly defined in the study protocol of the international collaborative study LCH-IV, and as 2) central review of imaging was mandatory (performed at the University of Frankfurt), blinded assessment of primary and secondary endpoints was not necessary. Results will therefore be unaffected by bias (e.g., relapse of disease, endocrine disorders, survival, etc).

Blinding of medication or the use of placebo was not feasible, but at the same time not necessary, as compliance in clinical trials involving pediatric cancer patients is usually high, and outcome results are unaffected by bias by both patients, patient parents, and treating physicians.

4.4.7 Prior and concomitant therapy

All patients have received induction therapy as described above. Details of the induction therapy are as follows:

Stratum I, group 1 (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii): All patients receive initial course 1 (IC-1) consisting of prednisone (PRED) and vinblastine (VBL), which is NOT part of the trial, but of regular patient care (blue box). Further therapy depends on response evaluation at week 6 (green arrow, evaluation point EP1, which is NOT part of the proposed clinical trial but of regular patient care, as indicated by the blue box). To avoid bias, all evaluation points (EP1, eventually EP2, are referenced in the University of Frankfurt). Depending on the therapy response assessed at EP1, patient will either immediately proceed to group 1 continuation (maintenance) therapy (CT) and will be eligible for randomization as part of the proposed trial (red box), will receive another initial treatment course (IC 2), which is NOT part of the proposed study (indicated by the blue box), or will be taken off Stratum I. Patients receiving initial course 2 will be re-evaluated at week 13 (green arrow EP2, which is not part of the proposed study as indicated by the blue box), and, depending on the result, will proceed to group 1 continuation therapy or will and be taken off Stratum I. In other words, only patients with sufficient treatment response at evaluation time point 1 or at evaluation time point 2 after initial course I and/or II, both of which are NOT part of the proposed trial (indicated by the blue box) will be eligible for the proposed clinical trial (optimization of continuation therapy, indicated by the red box). These patients can proceed to maintenance therapy and are therefore eligible for being randomly assigned to the one of the four continuation therapy arms

Stratum I, group 2 (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii): Patients with single-system (SS)- LCH (isolated CNS-risk or multifocal bone lesions) are eligible for Stratum I, group 2. All patients receive initial course 1 (IC-1) consisting PRED and VBL, which is NOT part of the trial (as indicated by the blue box). Further therapy depends on treatment response evaluated at week 6 (green arrow EP1, which is NOT part of the proposed trial but of regular patient care, as indicated by the blue box): Patients will either immediately proceed to group 2 continuation therapy, will receive another initial treatment course (IC 2), which is NOT part of the study (as indicated by the blue box), or will be taken off Stratum I. Patients receiving initial course 2 will be re-evaluated at week 13 (green arrow EP2), and, depending on the result, will proceed to group 2 continuation therapy or will be taken off Stratum I. To avoid bias, all evaluation points (EP1, eventually EP2, are referenced in the University of Frankfurt). That means that only patients who sufficiently respond to treatment at evaluation time point 1 or at evaluation time point 2 after initial course I and/or II, which are NOT part of the proposed trial will be eligible for the proposed clinical trial (optimization of continuation therapy, red box). These patients can proceed to maintenance therapy and will be randomly assigned to the continuation therapy

with PRED/VBL given for a total therapy duration of 6 or 12 months (CT-arm E or CT-arm A, respectively; calculated from start of the Initial Course 1, red box).

Stratum II (see appendix 10.1 Protocol Version 2.0 overview stratum i and ii): Non-responders in Stratum I or patients with relapse of LCH after completion of Stratum I are eligible for Stratum II, if risk organs are not involved. All patients will receive a 24-week second-line initial course (SL-IT) consisting of PRED, vincristine, and Ara-C, which is NOT part of the proposed clinical trial (as indicated by the blue box)! After the initial course response assessment will be performed (green arrow, evaluation point EP, which is NOT part of the proposed trial but of regular patient care, as indicated by the blue box)). To avoid bias, EP will be centrally referenced at the University of Frankfurt. Only those patients who have sufficiently responded to treatment are eligible for the proposed trial (red box) and will be randomly assigned to one of the two continuation arms (CT-arm Indo with indomethacin or CT arm 6MP/MTX with 6-MP and MTX) and will be treated to total treatment duration of 2 years (red box, calculated from start of second-line initial treatment (104 weeks)). Notably, the initial course and the evaluation are part of the regular patient care and are NOT included in the proposed clinical trial (as indicated by the blue box). The trial flow of Stratum 2 is shown in Figure C (for legends see below Figure A):

All patients, independent of the Stratum, will receive *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis with oral trimethoprim/sulfamethoxazole at a dosage of 5 mg/kg/day administered on 2 or 3 days per week. Gastric protection will be regularly given concomitant to steroids (e.g., using H-2 inhibitors). Additional supportive treatment such as antiemetics or analgesics is permitted and will be given in patient's best interest. In the case of disease progression, patients will be taken off study protocol and receive intensification of chemotherapy (e.g., 2-CDA).

4.4.8 Treatment compliance

At each regular visit, medical history will be taken which includes medication compliance and adverse events. In addition, patients have received a diary in which the parents/patients need to report on both medication compliance and adverse events as well; these diaries are regularly double-checked by the treating physician (appendix E example patient's diary).

4.5 Efficacy and Safety Variables

4.5.1 Efficacy and safety measurements assess and flow chart

The primary endpoint in both strata is reactivation-free survival. Secondary endpoints in both strata include toxicity of treatment, and the proportion of patients alive, free of disease, and without permanent consequences. In addition, secondary endpoints of Stratum I are time to reactivation, incidence of permanent consequences, and overall survival, of Stratum II the rate of disease reactivation in the experimental arm. All outcomes can be assessed relatively easy at the regular visits during treatment and follow-up. Reactivation-free survival is defined as the time from randomization to reactivation or death. Patients without events are censored at their last follow-up evaluation. The cumulative incidence of permanent consequences will be calculated from the date of randomization to the diagnosis of permanent consequences. Death without permanent consequences will be considered as competing event. For all other censored patients the interval will be calculated until the date of the last response evaluation. For the comparison of treatment arms, patients with permanent consequences which are already present at start of therapy will not considered in the analysis.

Assessment of safety: Stratum I and II: Treatment-related toxicity (grade III-V).

For details of visit schedule and examinations performed, please see appendix 10.1 Protocol LCH-IV-2016 Version 2.0, page 61-64 (Stratum I) and page 90-03 (Stratum II).

4.5.2 Appropriateness of measurements

All primary and secondary endpoints, e.g., survival, reactivation-free survival, permanent consequences, as well as toxicity of treatment, can be assessed relatively easy at the regular visits during treatment and follow-up (physical examination, laboratory tests, and potentially imaging) (see also section 5.5.1.).

4.5.3 Primary efficacy variable(s)

Primary efficacy endpoint:

Stratum I and II: Reactivation-free survival

Key secondary endpoint(s):

Stratum I: cumulative incidence of reactivation in risk organs, incidence of permanent consequences, proportion of patients alive, disease-free and without permanent consequences; overall survival

Stratum II: incidence of reactivation of disease in the experimental arm, proportion of patients alive, disease-free and without permanent consequences

For details, please see also 5.5.1

4.6 Data Quality Assurance

Although the proposed study was closely associated with the international collaborative study LCH-IV, the study was performed in Germany as an investigator-initiated clinical trial (IIT). In line with the proposals by the ADAMON project group regarding guidelines on non-commercial studies, limited monitoring was performed. The monitor was responsible for overseeing the progress of the study and ensuring conformity with GCP, regulatory requirements and Standard Operating Procedures (SOPs). Therefore, the following monitoring visits were planned: 1 initiation visit per trial site (may be performed as an initiation telephone conference or during an Investigator Meeting), 1 periodic monitoring visit per year per trial site (additional visits in case of unexpected events), 1 close out visit per trial site (eventually performed by telephone). In case of unexpected events, periodic telephone visits were performed in addition to the periodic on site visits. During the periodic monitoring visits, Source Data Verification (SDV) was performed according to the Monitoring Plan of the study. In this regard, 100% SDV was performed for patient existence, informed consent, randomization, serious adverse events. The following criteria had to be verified at a 20% level: inclusion and exclusion criteria, adverse events, concomitant illnesses. The monitoring will be performed by “Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt” (UCT), Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität according to their SOPs (http://www.uct-frankfurt.de/content/uct_home/index_ger.html). The CRF contained a maximum of 250 items per visit, but the number of items strongly depended on disease extent. The feasibility of the CRF has already been proven by sites which are open for the international trial LCH-IV.

Audits: In addition to the monitoring, independent auditors of the sponsor were allowed to conduct audits of the participating study centers.

Inspections: An inspection of the clinical study according to the German drug law may be performed by civil servants (Inspectors) of the responsible health authorities of the states.

According to the “Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologischen Erkrankungen“, centers certified for Pediatric Hematology/Oncology need to meet certain standards, such as employing at least three physicians board certified for „Pediatric Hematology/Oncology“, daily ward rounds and a 24-hour on-call service by one of these physicians, and a multi-professional team including specialized nurses, psychologists and social workers. In addition, pediatric intensive care unit, laboratories for hematology and blood chemistry, transfusion medicine, surgery, pediatric surgery and neurosurgery have to be available every day for 24 hours, pharmacy, institute for microbiology, cardiology, nephrology including dialysis daily including holidays and weekends, and pathology, radiotherapy, orthopedics and nuclear medicine all working days. The centers also have to employ a sufficient number of people for documentation. All these preconditions have to be documented on a regular basis, and guarantee the high standard of these centers certified for Pediatric Hematology/Oncology. These centers are extremely well connected in the GPOH and participate for

many years in collaborative studies in order to optimize therapy, and all these centers are for the reasons detailed above potential candidates for the proposed clinical trial. However, as LCH is a relatively rare disease, only the largest centers were suitable for the trial, as they are able to include a relevant number of patients and meet all the standards described above. For these reasons, pre-study visits were not necessary.

In addition, data of the German study were presented to the international Data Safety Monitoring Board (DSMB) of the international study LCH-IV (details are given in section 4.7.1.).

^ 4.7 Statistical Methods and Planned in the Protocol and Determination of Sample Size

4.7.1 Statistical and analytical plans

The design of Stratum I, group 1 (MS-LCH) is 2x2 factorial, aiming to investigate two research questions: 1) the role of prolongation of continuation therapy from a total treatment duration of 12 months to 24 months and 2) the role of the addition of continuous oral 6-MP on the rate of patients, who will survive without reactivation of disease (=cured individuals). Stratum I, group 2 will investigate the impact of prolongation of total continuation therapy from treatment duration of 6 months to 12 months on the rate of cured patients in SS-LCH. Similarly, Stratum II will investigate in a randomized way the role of indomethacin versus 6-MP/MTX in continuation therapy. The primary end-point in Stratum I and II is the reactivation free survival. Reactivation or progression in any organ and death will be considered as event. Patients without event are censored at their last follow-up evaluation. For each randomized question, the primary statistical evaluation of the treatment effect will be done with a proportional hazard mixture cure model with a logistic link function for the proportion of cured individuals, e.g., survivors without reactivations [14, 15]. The primary analysis will be done adjusted for defined stratification factors, i.e. age-group, the addition of the initial course 2, national group and, for group 1, initial risk organ involvement. For Stratum I group 1, the main effects for the assigned treatment, e.g., assigned treatment duration and whether or not the patient is randomized to receive 6-MP are included in the model. Additionally, appropriate interaction terms between 1) treatment duration and the addition of 6-MP 2) risk-organ involvement at diagnosis and 6-MP will be included in the cure model in a secondary analysis. For power calculation and sample size please see 5.7.2.

For each randomized question, the analysis of the primary and secondary endpoints will be done according to the intention-to-treat principle. The statistical analysis of the primary endpoint will be done with a two-sided significance level of 5 %. The statistical analyses of the secondary endpoints are exploratory. Regarding treatment-related toxicity, pre-specified adverse events (AEs) will be documented according to CTC 4.0 for each cycle and course. These AEs will be summarized using descriptive statistical methods and the incidence of grade 3/4 toxicity will be compared for the randomized groups. The primary aims of all groups will be monitored according to a group sequential plan. In addition to the final analysis, one interim-analysis for futility will be done after 4 years.

Importantly, the proposed trial in Germany is part of the international collaborative trial LCH-IV. The proposed sample size as detailed above can never be reached by one country alone; however, as it was the fact in the previous studies LCH-I II and III, Germany will play a major role enrolling a high percentage (>20%) of patients. Therefore, the participation of Germany is essential for the overall success of the study. The results of the German patients were planned to be presented in a descriptive way, without formal statistical analysis.

Toxicity data were evaluated both for Germany and for the international study LCH-IV including the German toxicity data by a Data Safety Monitoring Board (DSMB). The DSMB will evaluate annually the progress of the study and safety data, and will perform an assessment of primary parameters, which guarantees a continuous risk-benefit assessment. According to their assessment, the study could be changed or even be stopped. The DSMB will be chaired by Thomas G. Gross, MD, PhD; Professor of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, Columbus OH 43210, USA; other members of the DSMB will be Pamela Kearns, MB ChB, PhD, FRCPCH, Consultant Senior Lecturer in Paediatric Oncology, Cancer Research UK Clinical Trials Unit (CRCTU), School of Cancer Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK, and Richard Sposto, PhD, Director, Biostatistics/Bioinformatics, Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, 4650 Sunset Boulevard, Mail Stop #54, Los Angeles, California, 90027- 6016, USA.

4.7.2 Determination of sample size

According to the experience of previous trials by the Histiocyte Society, 100 MS-LCH patients per year were anticipated for the international trial LCH-IV (Stratum I, group 1, number for all participating countries). Of those, 70 patients will respond to initial treatment (course 1± 2) and will be eligible for randomization. With a randomization rate of 90%, we expected that 65 randomizations per year will be performed. Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and deaths) with 12 months of continuation therapy without 6-MP is 40%. Similarly, according to previous experience, we expected 100 patients with SS-LCH per year for the international trial LCH-IV (Stratum I, group 2). With an 80% response rate and a randomization rate of 80%, 65 randomizations of patients with SS-LCH will be performed per year. Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and deaths) with 6 months of continuation therapy without 6-MP is 40%. With about 400 randomized patients for each of the groups, the study is able to demonstrate effects with odds ratios of 0.5 with a power of 80% or more (Monte-Carlo simulations).

Monte Carlo methods was also used to estimate the statistical power in Stratum II. According to previous experiences of studies performed by the Histiocyte Society, about 90 patients per year will eligible resulting in 65 randomizations per year (international trial LCH-IV involving all countries). Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and

deaths) after a first reactivation is similar as for patients in first remission, and was anticipated to be about 40%. With 400 randomized patients and the minimum follow up of 2 years, the study is able to demonstrate main effects with odds ratios of 0.5 with a power of 80%.

Based on the experience of previous studies, Germany was expected to include at least 20% of the patients (a total of 80 randomized patients each for Stratum I, group 1 and 2, and 80 patients for Stratum II). Therefore, the participation of Germany was considered to be essential for the overall success of the international collaborative study LCH-IV.

4.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analysis

4.8.1 Changes in the Conduct of the German Study LCH-IV-G-2016

Regarding the German study LCH-IV-G-2016, the enrollment of the patients was slower than expected and considered to be insufficient by the DFG. This was particularly the problem for Stratum I, group 1, and Stratum II. The reasons for the insufficient recruitment will be discussed below. As a consequence, the DFG suggested despite extensive discussions to stop the study LCH-IV-G-2016 (final decision July 21, 2021). Recruitment was therefore stopped May 15, 2022.

The study was opened in Germany January 5, 2018, with Frankfurt as the first center. The first patient was randomized June 26, 2018 (see Table 2). It was planned that Germany will be able to analyze about 250 patients which should be recruited over 72 months. This seemed absolutely feasible, in particular as a survey prior to planning, which was signed by the head to the potential trials sites, demonstrated that between 300 and 350 patients could be expected (see appendix 10.1 Recruiting centres overview). Overall, 5 patients were enrolled in the trial in 2018, but unfortunately, the low recruitment did not significantly increase which was most likely due to several factors:

- The SARS-CoV-2 pandemia most likely had a negative impact on enrollment rates, which was also seen in the international study LCH-IV (see below).

More importantly, however, a significant number of centers, who declared to actively enroll patients into the study, did not enroll a single patient from 2018 until mid 2022, when the study was prematurely stopped. Specifically, in contrast to 14 centers enrolling at least one patient, 12 centers did not enroll any patient (these centers had declared that they plan to include an overall of almost 150 patients!) (see appendix 10.1 Recruiting centres overview and Table 2). Active communication with the centers and regular inquiries regarding potential patients unfortunately did not have any effect on enrollment rates.

- A comparison with the numbers of the German Childhood Cancer Registry clearly demonstrated that most of the patients registered in the time period when the study was opened was treated in the centers participating in the trial. Even some were patients not suitable for the study (e.g., watch-and-wait patients) and some patients did not want to be enrolled, the lack of patients cannot be the explanation for the insufficient patient

recruitment.

4.8.2 Changes in the Conduct of the International Trial LCH-IV

Overall, 24 countries participate in the clinical trial LCH-IV. The study was first opened in Austria (2012), and the first patient was enrolled 2013. It was expected that around 170 patients will be enrolled annually, 60 patients each in Group 1 and 2 of Stratum I, and 50 patients in Stratum II. Despite the fact that Russia was initiated 2013 as well as 8 countries in 2014, only 4 patients were enrolled in 2013, 25 in 2014, 38 in 2015 and 65 in 2016 (Table 1). Seven years after the start of the study (2019) the anticipated number of patients was reached for the first time (n=172). This number dropped in 2020 to 127 patients, most likely due to SARS-CoV-2.

Similarly to the Germany trial LCH-IV-G-2016, the best rates for recruitment were reached for Stratum I, group 2. Therefore, this group has been closed for randomization July 2022. Recruitment was significantly slower in Stratum I, Group 2, which is still open. Insufficient recruitment was observed for Stratum II, which in contrast to Stratum I did not improve over time. Therefore, in line with the DSMB, an amendment was made that a phase III study was not longer feasible, and the Stratum was switched to a phase II study with the aim of 100 patients being enrolled (see appendices 10.1 Stratum II amended, in Protocol V2.0, statistical considerations and LCH-IV Data Saf. Monitoring Report 2021). Although this change does not directly affect the German study LCH-IV-G-2016, it needs to be mentioned here as the German results will be included in the international trial. Overall, this change will clearly weaken the results of Stratum II.

Table 1: Recruitment of the international trial LCH-IV 2013-2021

All countries										
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Stratum I - Group 1										
CT Arm A	1	1	2	5	8	12	13	16	1	59
CT Arm B	0	2	9	2	6	8	16	11	2	56
CT Arm C	0	2	1	5	6	8	12	20	0	54
CT Arm D	0	4	5	5	7	9	14	13	4	61
Total	1	9	17	17	27	37	55	60	7	230
Stratum I - Group 2										
CT Arm A	0	6	7	18	19	38	50	35	7	180
CT Arm E	0	3	8	22	21	39	48	32	9	182
Total	0	9	15	40	40	77	98	67	16	362
Stratum II										
CT Arm "6-MP/MTX"	2	0	2	4	4	8	11	0	0	31
CT Arm "Indomethacin"	1	7	4	4	4	7	8	0	1	36
Total	3	7	6	8	8	15	19	0	1	67
Gesamtrecrutierung	4	25	38	65	75	129	172	127	24	659

5. Study Patients

5.1 Disposition of Patients

Overall, 36 patients were enrolled and randomized in the clinical trial LCH-IV-G-2016 (Table 2). The patients were recruited in 14 pediatric oncology centers in Germany, and centers enrolled between one and seven patients. Specifically, 4 centers enrolled 1 patient each, 4 centers 2 patients each, 3 centers 3 patients each, 2 centers 4 patients each and 1 center 7 patients. Patients' age was between 1 month and 16 years 5 months, with a median age of 4 years 9 months. Thirteen girls and 23 boys were enrolled. There were 8 patients stratified in Stratum I, group 1, 27 in Stratum I, group 2, and 1 patient in Stratum II (Table 2).

All patients met the inclusion criteria, and patients were randomized between June 26, 2018, and February 2, 2022. Specifically, 5 patients each were randomized in 2018 and 2019, 11 patients in 2020, 14 in 2021, and 1 in 2022, when the study was prematurely closed. All patients/caregivers accepted the result of the randomization (Table 2).

All but three patients (91.7%) received and completed the maintenance therapy as randomized.

Patient-ID	Center	Ran- dom. Stra- tum I group 1	Ran- dom. Stra- tum I group 2	Ran- dom. Stra- tum II	Age (di- agn.) (y/mo)	Sex	Inclus. criteria met	Date of randomi- zation	Ran- dom. accept- ed
DE-0629-LE	Bremen	NA	CT-A	NA	15y	m	yes	26.06.2018	yes
DE-0696-MS	Münster	NA	CT-A	NA	6y3mo	f	yes	17.07.2018	yes
DE-0701-RB	Heidel- berg	NA	CT-A	NA	11y4mo	m	yes	04.10.2018	yes
DE-0728-KL	Tübingen	NA	CT-A	NA	1y3mo	m	yes	23.11.2018	yes
DE-0778-SS	Dortmund	NA	CT-E	NA	7y4mo	m	yes	18.12.2018	yes
DE-0833-BM	Dortmund	NA	CT-E	NA	6y10mo	m	yes	17.04.2019	yes
DE-1025-BT	Stuttgart, Olga	NA	CT-E	NA	16y5mo	m	yes	24.09.2019	yes
DE-1090-NE	Münster	NA	CT-E	NA	12y7mo	m	yes	17.10.2019	yes
DE-1125-	Mainz	CT-B	NA	NA	1y1mo	m	yes	28.11.201	yes

EF								9	
DE-1135-HB	Mainz	NA	CT-A	NA	13y4mo	m	yes	04.10.2019	yes
DE-1161-CL	Heidelberg	NA	CT-E	NA	4y11mo	f	yes	27.02.2020	yes
DE-1202-BP	Frankfurt	NA	CT-A	NA	2y3mo	m	yes	09.03.2020	yes
DE-1219-WL	Hamburg, UKE	NA	CT-A	NA	6y9mo	m	yes	05.02.2020	yes
DE-1251-LM	Hamburg, UKE	CT-D	NA	NA	1y8mo	f	yes	20.02.2020	yes
DE-1274-ML	Mainz	NA	CT-A	NA	3y5mo	m	yes	09.04.2020	yes
DE-1329-MA	Heidelberg	NA	CT-E	NA	3mo	f	yes	29.09.2020	yes
DE-1366-GE	Stuttgart, Olga	CT-A	NA	NA	1y11mo	m	yes	17.11.2020	yes
DE-1369-EG	Frankfurt	CT-C	NA	NA	1mo	m	yes	17.09.2020	yes
DE-1375-JW	Frankfurt	NA	CT-E	NA	4y2mo	f	yes	23.10.2020	yes
DE-1388-ES	Münster	CT-A	NA	NA	1y9mo	f	yes	01.12.2020	yes
DE-1439-SL	Frankfurt	NA	CT-E	NA	5y7mo	f	yes	09.11.2021	yes
DE-1473-IA	Gießen	NA	CT-A	NA	14y2mo	m	yes	04.12.2020	yes
DE-1512-SE	Münster	NA	CT-A	NA	9y8mo	m	yes	10.02.2021	yes
DE-1517-NL	Berlin, Charite	NA	CT-A	NA	4y9mo	m	yes	26.01.2021	yes
DE-1541-AG	Frankfurt	CT-D	NA	NA	2y6mo	f	yes	08.02.2021	yes
DE-1546-BB	Hannover, MHH	NA	CT-E	NA	3y11mo	f	yes	08.02.2021	yes
DE-1551-LL	Gießen	NA	CT-E	NA	13y9mo	m	yes	31.03.2021	yes
DE-1567-NV	München, TU	NA	NA	Indom.	1y3mo	m	yes	17.08.2021	yes
DE-1572-JK	Frankfurt	NA	CT-A	NA	4y3mo	m	yes	10.03.2021	yes

DE-1607-GF	Mainz	NA	CT-A	NA	8y11mo	m	yes	26.04.2021	yes
DE-1660-FV	Hamburg, UKE	NA	CT-A	NA	5y10mo	f	yes	20.07.2021	yes
DE-1671-RL	Gießen	NA	CT-E	NA	2y10mo	m	yes	26.08.2021	yes
DE-1738-PM	München, TU	CT-B	NA	NA	13y1mo	f	yes	03.11.2021	yes
DE-1745-LF	Dresden	NA	CT-A	NA	2y3mo	f	yes	02.02.2022	yes
DE-1757-LW	Frankfurt	CT-A	NA	NA	8y5mo	m	yes	15.10.2021	yes
DE-1788-FG	Hannover, MHH	NA	CT-E	NA	6y	f	yes	12.11.2021	yes

Table 2: Demographics of 36 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016. Rando randomization; diagn diagnosis; f female; m male; y year; mo month, inclusuison; CT continuation therapy; NA not applicable

Below are detailed the specifics of the three patients who prematurely discontinued therapy as it had been randomized:

DE-1369-EG: male, 1 month of age, stratified in Stratum I, group 1, randomized for Continuation treatment Arm C (CT-C) stopped maintenance therapy after 1 year of total therapy (instead of 2 years as randomized). The reason for discontinuation was the fact that the parents decided to stop therapy, although this decision was not supported by any medical problem.

DE-1366-GE: male, 1 year 11 months of age, stratified in Stratum I, group 1, randomized for Continuation treatment Arm A (CT-A) stopped maintenance therapy after 1 month due to progression of disease. The patient was switched to Stratum II and treated accordingly.

DE-1512-SE: male, 14 year 2 months of age, stratified in Stratum I, group 2, randomized for Continuation treatment Arm A (CT-A) stopped maintenance therapy after 3 months due to unacceptable weight gain (15 kg) since start of induction therapy (start induction: June 10 2020). Therapy was therefore discontinued 3 months prior to planned therapy stop. This patient received two other drugs (6MP and MTX) for maintenance.

Taken together, 8.3% (n=3) patients have discontinued the therapy early: one each because of progression of the disease, adverse event (not listed as SAE), and parents' decision not based upon medical problems, respectively. No overrepresentation regarding

sex, age group, strata or randomized therapy arm could be detected among those three patients, but importantly, the numbers are too small.

Two patients (DE-1369-EG and DE-1512-SE) who have prematurely discontinued the randomized maintenance therapy have been included in the follow-up despite premature discontinuation/switch of therapy, as they did not experience a relapse of disease. The patient who had a relapse of disease (DE-1366-GE) and the treated with an intensified chemotherapy was counted as relapse (failure of therapy), but was not included in the follow-up regarding adverse events.

5.2 Protocol Deviations

- All patients who entered the study and were randomized fulfilled the inclusion criteria, and none of the included patients had any of the exclusion criteria. Therefore, no protocol deviation occurred regarding including and randomizing the patients.
- None of the patients developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn.

6. Efficacy Evaluation

6.1 Data Sets Analysed

All patients enrolled in the study were randomized, but only those who received the treatment as randomized or in whom a relapse occurred were included in the efficacy analysis. All but one patients (the one with relapse during therapy) were seen for the final visit two years after end of therapy, and only the patient with relapse during the randomized therapy and switch to intensive chemotherapy was not included in the regular follow-up. However, this patient was counted as a treatment failure (relapse), and therefore, this patient was included in the efficacy analysis. No patient had to be excluded from the analysis due to missing data. Therefore, only two patients (DE-1369-EG and DE-1512-SE) were not included in the efficacy analysis.

6.2 Demographic and Other Baseline Characteristics

As there were 8 patients stratified in Stratum I, group 1, 27 patients in Stratum I, group 2, and only 1 patient in Stratum II, no sufficient group data for potential critical demographic and baseline characteristics of the patients are available (Table 3). In addition, numbers are way too small for an assessment of a potential bias for efficacy.

Although the study was performed as a multicenter study, the number of patients enrolled in each center (range 1 to 7) does not allow a comparison between the centers.

6.3 Measurements of Treatment Compliance

At each regular visit, medical history was taken which includes medication compliance and adverse events. In addition, patients had received a diary in which the parents/patients needed to report on both medication compliance and adverse events as well; these diaries were regularly double-checked by the treating physician (appendix 10.1 example patient's diary).

6.4 Efficacy results and Tabulation of Individual Patient Data

6.4.1 Analysis of efficacy

Overall, out of the 34 patients analyzed, 7 patients experienced a relapse within the study period and during follow-up of two years (20.6%). Among those patients, there were 3 girls and 4 boys, with a median age of 6 years 3 months (range, 3 months to 15 years). One patient was stratified I Stratum I, group 1, the other 6 in Stratum I, group 2. Whereas one relapse occurred during maintenance therapy, all other occurred between 3 and 6 months (n=2) and 6 and 12 months (n=4) after the end of maintenance therapy, respectively. Detailed results are given in section 7.4.3.

6.4.2 Statistical/analytical issues

As the study was prematurely closed due to slow recruitment, a statistical analysis of 36 patients stratified in 3 Strata (one with four arms, two each with two arms) does not make sense. This can be illustrated by the fact that the 8 patients in Stratum I, group 1 (four arms for randomization) were stratified in CT-A (n=3), CT-B (n=2), CT-C (n=1) and CT-D (n=2), which does not allow a solid statistical analysis. Similarly, the 27 patients in Stratum I, group 2 were randomized in CT-A (n=15) and CT-E (n=12), and the results of a formal analysis of this stratum would be useless. In Stratum II, there was only one patient, who was randomized in the experimental arm (indomethacin).

Therefore, only a description of data is given.

6.4.2.1 Adjustments for Covariates

According to the reasons given in paragraph 6.4.2., this specific issue is not applicable.

6.4.2.2. Handling of Dropouts or Missing Data

According to the reasons given in paragraph 6.4.2., this specific issue is not applicable

Patient-ID	Ran- dom. Stra- tum I group 1	Ran- dom. Stra- tum I group 2	Ran- dom. Stra- tum II	Follow up 0- 3 mths (re- act.?)	Follow up 3-6 mths (re- act.?)	Follow up 6- 12 mths (re- act.?)	Follow up 12- 18 mths (re- act.?)	Follow up 18- 24 mths (re- act.?)	Perm. prob- lems?
DE-0629- LE	NA	CT-A	NA	no	yes	yes	yes	yes	no
DE-0696- MS	NA	CT-A	NA	nd	yes	yes	yes	yes	no
DE-0701- RB	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-0728- KL	NA	CT-A	NA	no	no	no	nd	no	no
DE-0778- SS	NA	CT-E	NA	nd	no	no	nd	no	no
DE-0833- BM	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1025- BT	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	yes
DE-1090- NE	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1125- EF	CT-B	NA	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1135- HB	NA	CT-A	NA	nd	no	yes	yes	yes	no
DE-1161- CL	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1202- BP	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1219- WL	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1251- LM	CT-D	NA	NA	no	no	no	no	no	yes
DE-1274-	NA	CT-A	NA	nd	nd	yes	yes	yes	no

ML									
DE-1329-MA	NA	CT-E	NA	no	no	yes	yes	yes	no
DE-1366-GE	CT-A	NA	NA	yes	yes	yes	yes	yes	no
DE-1375-JW	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1388-ES	CT-A	NA	NA	no	no	no	no	no	yes
DE-1439-SL	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1473-IA	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1517-NL	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1541-AG	CT-D	NA	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1546-BB	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1551-LL	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1567-NV	NA	NA	Indom.	no	no	no	no	no	no
DE-1572-JK	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1607-GF	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1660-FV	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1671-RL	NA	CT-E	NA	no	no	no	no	no	yes
DE-1738-PM	CT-B	NA	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1745-LF	NA	CT-A	NA	no	no	no	no	no	no
DE-1757-LW	CT-A	NA	NA	no	no	no	no	no	yes
DE-1788-FG	NA	CT-E	NA	nd	no	yes	yes	yes	no

Table 3: Data of 34 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016 and suitable for efficacy analysis.

Rando randomization; mths months; perman permanent; CT continuation therapy; NA not applicable; nd not done

6.4.2.3 Interim Analyses and Data Monitoring

The DSMB analyzed in parallel the data of LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV regarding early stopping. This annual analysis was considered to be important, as the international study LCH-IV enrolls a much larger number of patients than the study LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV has started with enrollment already in 2014. As outlined in 8.6, the DSMB did not have any concerns regarding efficacy and safety (see appendices 10.1 LCH-IV Data Saf. Monitoring Report 2023 and K LCH IV Data Monitoring report slide annual meeting).

One interim-analysis was planned for LCH-IV-G-2016 after 4 years (early stopping will be implemented to retain the null hypothesis and the study will be stopped if the upper limit of the 95% CI for the OR is below the targeted treatment effect of 2). However, due to the facts that only a total of 40 patients have enrolled in the different strata and that the study was prematurely stopped after 4 years and 4 months, this interim analysis was considered to be of no additional value.

6.4.2.4. Multicentre Studies

The study LCH-IV-G-2016 was planned and performed as a multicenter study. Unfortunately, as seen in Table 2, only 14 out of 26 centers enrolled a single patient (total number of patients 36, range, 1-7 patients per center), whereas no patient at all was enrolled in 10 centers. The individual center results for demographics, efficacy and safety data are demonstrated in Tables 2, 3, and 4. However, a systematic comparison of center results does not make sense due to the small number of patients.

6.4.2.5 Use of an “Efficacy Subset” of Patients

According to the reasons given in paragraph 6.4.2., this specific issue is not applicable.

6.4.2.5 Active-Control Studies Intended to Show Equivalence

According to the reasons given in paragraph 6.4.2., this specific issue is not applicable

6.4.2.6 Examinations of Subgroups

According to the reasons given in paragraph 6.4.2., this specific issue is not applicable

6.4.3 Tabulation of individual response date

Regarding efficacy, the relevant study information of the specific strata is given below:

Stratum I, group 1:

Out of the 8 patients stratified in Stratum I, group 2, 7 could be included in the efficacy analysis (one patient was prematurely taken out of the study due to parents' decision).

All patients are alive at the end of the follow-up period.

Out of the 7 patients included in the efficacy analysis, one patient (DE-1366-GE) experienced a relapse. The boy was 1 year 1 months at diagnosis, and was randomized to receive CT-A, which is the standard therapy with PRED/VBL given for a total treatment duration of one year. Relapse occurred 1 month after start of maintenance therapy, and the boy was switched to Stratum II. Compared to the other patients stratified in Stratum I, group 2, no difference in demographics can be detected.

Three out of the 7 patients suffered from permanent consequences at the end of the follow-up period or the time of relapse, respectively. One patient (DE 1251-LM) had hearing loss, the two other (DE-1388-ES and DE-1757-LW) preexisting Diabetes insipidus. One patient was male, the other two female. The age was 1 year 8 months, 1, year 9 months, and 8 years 5 months, respectively. Two received the standard arm CT-A, one was randomized in CT-D.

Stratum I group 2

Out of the 27 patients stratified in Stratum I, group 2, 26 could be included in the efficacy analysis (one patient was prematurely stopped due to unacceptable weight gain (DE-1512-SE)).

All patients are alive at the end of the follow-up period.

Out of the 26 patients analyzed, 6 experienced a relapse (DE-0629-LE, DE-0696-MS, DE 1135-HB, DE-1251-LM, DE-1329-MA, DE-1788-FG). Only 2 of the relapses occurred in one center, all the other relapses in different centers. Three relapses each were seen in boys and girls, respectively. Three relapses each were seen in boys and girls, respectively. The median age of the 6 patients was 6 years 2 months (range, 3 months to 15 years). Five patients were treated with CT-A (experimental arm, longer duration (6 versus 12 months), one patient with the standard arm of 6 months. Relapses occurred in 2 patients between 3 and 6 months after end of chemo-

therapy, in 4 patients between 6 and 12 months after end of treatment.

A comparison to patients without relapse, no differences were seen in patients with relapse. However, due to the small patient numbers of the study, data were not analyzed statistically.

Two out of the 26 patients suffered from permanent consequences at the end of the follow-up period or the time of relapse, respectively. One patient (DE 1025-BT) had osteonecrosis, the other (DE-1671-RL) peripheral neuropathy. One patient was female, the other male. The age was 5 years 10 months and 16 years 5 months, respectively. Both received the standard arm CT-E.

Stratum II

There was only one patient stratified in Stratum II. This patient is alive at the end of the follow-up period and did not experience a relapse.

This patient did not suffer from permanent consequences at the end of the follow up period.

6.4.4 Drug dose, drug concentration, and relationship to response

The study was not designed that the dose in each patient could vary. Randomization evaluated the potential benefit of prolongation of maintenance (Stratum I, groups 1 and 2), the intensification by adding 6-mercaptopurin (Stratum I, group1), or evaluated the replacement of MTX/6-MP by indomethacin. Modification of the dose was only in line with the protocol if toxicity occurred (e.g., hematologic toxicity). The latter is current standard in pediatric and adult oncology to avoid excessive toxicity.

6.4.5 Drug-drug and drug-disease interactions

As in general, the patients received only supportive care (e.g., TMP/SMX for prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* infection or omeprazole of proton pump inhibitor in case of corticosteroid administration), no relationship between response and concomitant therapy can be made. In addition, numbers of included patients are too small to draw a firm conclusion.

6.4.6 By-patient displays

Due to the overall small number of included patients, no individual patient data profile is helpful. The clinical course of all patients is in line with the clinical experience, and only big numbers of patients may indicate a difference between the treatment arms.

6.4.7 Efficacy conclusions

As detailed above, the low number of patients (n=36) stratified in 3 Strata (n=8, 27, and 1, respectively) does not allow any firm conclusion regarding efficacy.

7. Safety Evaluation

Overall, the small number of patients stratified in 2 Strata (one with two groups) and randomized in 2 or 4 arms does not allow a solid safety evaluation. In addition, and more importantly, only two laboratory SAEs grade 3/4 were observed, which did not have any clinical consequences or resulted in sequelae. Therefore, the SAEs will be described in detail in a narrative form, but no formal or statistical analysis can be performed. In addition, Table 4 will give an overview on the patients with and without SAEs:

Patient-ID	Center	Ran- dom. Stra- tum I group 1	Ran- dom. Stra- tum I group 2	Ran- dom. Stra- tum II	Age (di- agn.) (y/mo)	Sex	SAE gra de 3/4	SAE clini- cal 3/4	SAE lab 3/4
DE-0629- LE	Bremen	NA	CT-A	NA	15y	m	no	no	no
DE-0696- MS	Münster	NA	CT-A	NA	6y3mo	f	no	no	no
DE-0701- RB	Heidelberg	NA	CT-A	NA	11y4mo	m	no	no	no
DE-0728- KL	Tübingen	NA	CT-A	NA	1y3mo	m	no	no	no
DE-0778- SS	Dortmund	NA	CT-E	NA	7y4mo	m	no	no	no
DE-0833- BM	Dortmund	NA	CT-E	NA	6y10mo	m	no	no	no
DE-1025- BT	Stuttgart, Ol- gah	NA	CT-E	NA	16y5mo	m	no	no	no
DE-1090- NE	Münster	NA	CT-E	NA	12y7mo	m	no	no	no
DE-1125- EF	Mainz	CT-B	NA	NA	1y1mo	m	no	no	no
DE-1135- HB	Mainz	NA	CT-A	NA	13y4mo	m	no	no	no

DE-1161-CL	Heidelberg	NA	CT-E	NA	4y11mo	f	no	no	no
DE-1202-BP	Frankfurt	NA	CT-A	NA	2y3mo	m	no	no	no
DE-1219-WL	Hamburg, UKE	NA	CT-A	NA	6y9mo	m	yes	no	yes
DE-1251-LM	Hamburg, UKE	CT-D	NA	NA	1y8mo	f	yes	no	yes
DE-1274-ML	Mainz	NA	CT-A	NA	3y5mo	m	no	no	no
DE-1329-MA	Heidelberg	NA	CT-E	NA	3mo	f	no	no	no
DE-1366-GE	Stuttgart, Olga	CT-A	NA	NA	1y11mo	m	no	no	no
DE-1369-EG	Frankfurt	CT-C	NA	NA	1mo	m	no	no	no
DE-1375-JW	Frankfurt	NA	CT-E	NA	4y2mo	f	no	no	no
DE-1388-ES	Münster	CT-A	NA	NA	1y9mo	f	no	no	no
DE-1439-SL	Frankfurt	NA	CT-E	NA	5y7mo	f	no	no	no
DE-1473-IA	Gießen	NA	CT-A	NA	14y2mo	m	no	no	no
DE-1512-SE	Münster	NA	CT-A	NA	9y8mo	m	no	no	no
DE-1517-NL	Berlin, Charite	NA	CT-A	NA	4y9mo	m	no	no	no
DE-1541-AG	Frankfurt	CT-D	NA	NA	2y6mo	f	no	no	no
DE-1546-BB	Hannover, MHH	NA	CT-E	NA	3y11mo	f	no	no	no
DE-1551-LL	Gießen	NA	CT-E	NA	13y9mo	m	no	no	no
DE-1567-NV	München, TU	NA	NA	Indom.	1y3mo	m	no	no	no
DE-1572-JK	Frankfurt	NA	CT-A	NA	4y3mo	m	no	no	no
DE-1607-GF	Mainz	NA	CT-A	NA	8y11mo	m	no	no	no

DE-1660-FV	Hamburg, UKE	NA	CT-A	NA	5y10mo	f	no	no	no
DE-1671-RL	Gießen	NA	CT-E	NA	2y10mo	m	no	no	no
DE-1738-PM	München, TU	CT-B	NA	NA	13y1mo	f	no	no	no
DE-1745-LF	Dresden	NA	CT-A	NA	2y3mo	f	no	no	no
DE-1757-LW	Frankfurt	CT-A	NA	NA	8y5mo	m	no	no	no
DE-1788-FG	Hannover, MHH	NA	CT-E	NA	6y	f	no	no	no

Table 4: Safety data of 36 patients enrolled in the German study LCH-IV-G-2016.

Rando randomization; y year; mo months; SAE severe adverse event; f female; m male; perman permanent; CT continuation therapy; NA not applicable

7.1 Extent of Exposure

The enrollment and randomization of patients was as follows:

Stratum I, group 1; 8 patients

CT-A (n=3): VBL/PRED, total duration of therapy 12 months (standard arm)

CT-B (n=2): VBL/PRED+6MP, total duration of therapy 12 months (experimental)

CT-C (n=1): VBL/PRED, total duration of therapy 24 months (experimental)

CT-D (n=2): VBL/PRED+6MP, total duration of therapy 24 months (experimental)

Stratum I, group 2: 27 patients

CT-A (n=15): VBL/PRED, total duration of therapy 12 months (experimental)

CT-E (n=12): VBL/PRED, total duration of therapy 6 months (standard arm)

Stratum II: 1 patient (indomethacin as experimental arm)

7.2 Adverse Events (AEs)

7.2.1 Brief summary of adverse events

Overall, as expected, the study medication was well tolerated, both in the German cohort and in the international study. No safety concerns have been expressed by the DSMB (see appendices 10.1 LCH-IV Data Saf. Monitoring Report 2023 and K LCH IV Data Monitoring report slide annual meeting).

7.2.2 Display of adverse events

The study collected all clinical and laboratory adverse events grade 3 and higher. No death occurred, and no clinical SAE 3/4 was observed. As detailed in section 8.2.4., hematologic toxicity grade 3/4 was seen in two patients (one patient with one SAE grade 3, one patient with 3 episodes grade 3 and one episode grade 4, respectively). None of the episodes, any clinical complication occurred, no sequelae were observed.

The hematologic SAEs were most likely related to the chemotherapeutic regimen given. However, in none of the other 14 patients receiving CT-A, hematologic toxicity grade 3/4 was seen. In addition to the patient randomized in CT-D in whom hematologic toxicity was observed, only one additional patient received CT-D, in whom no hematologic toxicity was observed.

7.2.3 Analysis of adverse events

Both patients in whom the laboratory SAEs occurred had been randomized in the experimental arm (CT-A: VBL/PRED, duration of therapy 1 year; and CT-D: VBL/PRED/6-MP, therapy duration 2 years). However, the number of 2 patients is way too small to draw any solid conclusion regarding the toxicity of the experimental arms compared to standard therapy. Moreover, the low number of patients with laboratory SAEs (1 patient receiving experimental therapy in Stratum I, group 1 (longer duration of therapy), and 1 patient randomized in the experimental arm in Stratum I, group 2 (same medication as standard arm, but prolonged therapy) does not allow any statistical analysis.

7.2.4 Listing of adverse events by patient

In none of the patients, a clinical SAE grade 3 and higher occurred.

Two patients experienced a SAE grade 3/4 of laboratory values, which will be specified below.

Patient DE-1219-WL (male, 6 years 9 months), stratified in Stratum I group 2 and randomized for CT-A experienced at one occasion hematologic toxicity (nadir: leukopenia 1800/ μ l, neutrophil count 100/ μ l and thrombocytopenia 25.000/ μ l) which was classified as grade 3 but was clinically uneventful. No complication occurred, no sequelae were seen. Hematologic toxicity was seen after the last chemotherapy cycle (after one year of total chemotherapy). This event was seen after finishing treatment (e.g., after the last cycle of therapy).

Patient DE-1251-ML was a 1 year 8 months old female patient stratified in Stratum I, group 1 and randomized for CT-D. This patient had 4 episodes of hematologic toxicity, all of which were clinically uneventful and did not result in complications or sequelae. According to the definitions, 3 of these episodes were classified as grade 3 (nadir: leukopenia 1800/ μ l, neutropenia 890/ μ l; leukopenia 1800/ μ l, neutropenia 690/ μ l; and leukopenia 1900/ μ l, neutropenia 720/ μ l, respectively). One episode was classified as grade 4: nadir: leukopenia 200/ μ l. The episodes occurred after the fourth cycle of maintenance therapy (grade 4 SAE) and after the 9th, 10th, and 11th cycle, respectively (grade 3 SAE).

7.3 Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events

No death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events.

7.3.1 Listing of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events.

7.3.1.1 Deaths

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events.

7.3.1.2 Other Serious Adverse Events

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events. The adverse events described in 8.2.4. did not lead to discontinuation of therapy.

7.3.1.3 Other Significant Adverse Events

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events. The adverse events described in 8.2.4. did not lead to discontinuation of therapy.

7.3.2 Narratives of death, other serious adverse events, and certain other significant adverse events

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events. The adverse events described in 8.2.4. did not lead to discontinuation of therapy.

7.3.3 Analysis and discussion of deaths, other serious adverse events and other significant adverse events

No applicable as no death occurred in the German study population, neither by the underlying disease nor by adverse events. The adverse events described in 8.2.4. did not lead to discontinuation of therapy.

.

7.4 Clinical Laboratory Evaluation

7.4.1 Listing of individual laboratory measurements by patient and each abnormal laboratory value

The detailed laboratory parameters of laboratory toxicity grade 3 and 4 is displayed in detail in section 8.2.4. Only the numbers of leukocytes, neutrophils and platelets were affected to meet the criteria of SAE grade 3 and 4.

7.4.2 Evaluation of each laboratory parameter

7.4.2.1 Laboratory Values Over Time

In patient DE-1219-WL, the hematologic SAE grade 3 was seen after the last cycle of chemotherapy. No clinical complications occurred, no action was required by the physicians.

In patient DE-1251-ML, hematologic SAEs were observed after the fourth cycle of maintenance therapy (grade 4 SAE) and after the 9th, 10th, and 11th cycle, respectively. Before and after these chemotherapy cycles, not SAEs 3/4 were observed. No clinical complications occurred, no action was required

7.4.2.2 Individual Patient Changes

As depicted in Table 4, relevant hematologic changes as defined by SAEs 3/4 occurred only in two patients, whereas in all other 34 patients, no relevant changes were observed. The SAEs are detailed in section 8.2.4. Notably, in none of the other 14 patients receiving CT-A, hematologic toxicity grade 3/4 was seen. In addition to the patient who was randomized in CT-D and in whom hematologic toxicity grade 3/4 was observed, only one additional patient received CT-D, in whom, however, no hematologic toxicity was observed.

7.4.2.3 Individual Clinically Significant Abnormalities

The observed hematologic toxicities grade 3/4 detailed in 8.4. were clinically not significant. No relevant change of therapy was induced by these events.

7.5 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

Vital signs have been evaluated as well as other physical findings at each visit. No clinical SAEs have been reported for the entire patient population.

Importantly, the DSMB did not express any concern regarding safety for both Stratum I (groups 1 and 2) and Stratum II (see appendices 10.1 LCH-IV Data Saf. Monitoring Report 2023 and K LCH IV Data Monitoring report slide annual meeting).

7.6 Safety Conclusions

Except for two patients with laboratory SAEs grade 3/4 without any clinical consequences or sequelae, no clinical or laboratory SAE occurred in the patient population.

These findings are supported by the DSMB, which did not have any safety concern over the years (see appendices 10.1 LCH-IV Data Saf. Monitoring Report 2023 and K LCH IV Data Monitoring report slide annual meeting). Notably, the DSMB not only analyzed the data of the maintenance therapy (which is the treatment plan for the German study LCH-IV-G-2016), but included also the more intensive induction cycles IC1, IC2 and SL-IT, respectively, in their analysis.

8. Discussion and Overall Conclusions

Overall, the number of enrolled patients (n=36) is way too small to make any suggestion regarding efficacy. In addition, these 36 patients were stratified in one of the Strata I 1, I 2, and II, which consisted of 2 or 4 arms, respectively.

The 36 patients do not allow for any solid conclusion regarding safety. However, no clinical SAEs grade 3/4 have been observed, and only 2 out of 36 patients experienced hematologic toxicity grade 3/4. In addition, there were no clinical consequences, and no sequelae remained.

The discussion on efficacy and safety can only be done when the data of the international study is available. Nevertheless, even if the study was prematurely stopped, the German patients will be included in the results of the international study (as planned) and will help to have evidence-based data whether prolongation/intensification of maintenance therapy in children and adolescents with LCH have a benefit.

9 References

- 1 Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., et al. A randomized trial of treatment for multisystem langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001; **138**: 728-734.
- 2 Gadner H., Grois N., Potschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., et al. Improved outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; **111**: 2556-2562.
- 3 Gadner H., Minkov M., Grois N., Potschger U., Thiem E., Arico M., et al. Therapy prolongation improves outcome in multi-system langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013.
- 4 Minkov M. Multisystem langerhans cell histiocytosis in children: Current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011; **13**: 75-86.
- 5 Nanduri V.R., Bareille P., Pritchard J., Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; **53**: 509-515.
- 6 Nanduri V., Tatevossian R., Sirimanna T. High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; **54**: 449-453.
- 7 Lau L.M., Stuurman K., Weitzman S. Skeletal langerhans cell histiocytosis in children: Permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; **50**: 607-612.
- 8 Morimoto A., Shimazaki C., Takahashi S., Yoshikawa K., Nishimura R., Wakita H., et al. Therapeutic outcome of multifocal langerhans cell histiocytosis in adults treated with the special c regimen formulated by the japan lch study group. *Int J Hematol*. 2013; **97**: 103-108.
- 9 Egeler R.M., de Kraker J., Voute P.A. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: Experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol*. 1993; **21**: 265-270.
- 10 Munn S.E., Olliver L., Broadbent V., Pritchard J. Use of indomethacin in langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1999; **32**: 247-249.
- 11 Braier J., Rosso D., Pollono D., Rey G., Lagomarsino E., Latella A., et al. Symptomatic bone langerhans cell histiocytosis treated at diagnosis or after reactivation with indomethacin alone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014.
- 12 Conter V., Arico M., Basso G., Biondi A., Barisone E., Messina C., et al. Long-term results of the italian association of pediatric hematology and oncology (aieop) studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010; **24**: 255-264.
- 13 Rose C.D., Doughty R.A. Pharmacological management of juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1992; **43**: 849-863.
- 14 Corbiere F., Joly P. A sas macro for parametric and semiparametric

- mixture cure models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2007; **85**: 173-180.
- 15 Sy J.P., Taylor J.M. Estimation in a cox proportional hazards cure model. *Biometrics.* 2000; **56**: 227-236.

10 Appendices

10.1 Study Information

This section includes the following subjections

- Protocol
- Sample Case Forms
- Patients Diary
- List of IECs or IRBs (plus the name of the committee Chair if required by the regulatory authority) – representative written information for patient and sample consent forms
- List and description of Investigators and other important participants in the study, including brief (1 page) CVs or equivalent summaries of training and experience relevant to the performance of the study
- List of recruiting Centers
- Randomization scheme and code (patient identification and treatment assigned)
Please see Table 2 to get further information.
- Documentation of statistical methods
Please see Chapter 4.7 and Chapter 6 to get further information about the statistical methods used.
- Interim Analyses
- Data Monitoring Report 2021 and 2023 (and Data Monitoring Report slide annual meeting)
- Important publications referenced in the report

Please see the List of References to see which publications were referenced in the re- port.

LCH-IV-German-Study 2016

LCH-IV-G-2016

**German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV**

EudraCT Nr.: 2016-003568-38

Sponsor:

Johann Wolfgang Goethe-University

Frankfurt am Main

vertreten durch die Präsidentin

Theodor-W.-Adorno Platz 1

60323 Frankfurt am Main

Gefördert durch die

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

**- Gütesiegel A der Deutschen
Krebsgesellschaft -**

Protocol Version 2.0, March 16th, 2017

Protocol Code Number: LCH-IV-G-2016

Disclaimer:

This document may not be published, disclosed, reproduced or passed on without the written permission of the Coordinating Investigator or Sponsor. These limitations relate to all confidential information and data which will be obtained in the future. The investigator is responsible for the administration of the treatment. Subjects can only be treated in centers certified for Pediatric Hematology/Oncology according to the „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen“.

LCH-IV-G-2016

German Treatment Optimization Study for Children with De Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV

Version 2.0 of the therapy protocol from March 16th, 2017

Sponsor

G o e t h e - U n i v e r s i t ä t F r a n k f u r t a m M a i n

vertreten durch die Präsidentin

Theodor-W.-Adorno Platz 1

60323 Frankfurt am Main

Representative of the sponsor:

Prof. Dr. Birgitta Wolff

Präsidentin

praesidentin@uni-frankfurt.de

Coordinating Investigator:

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Leitung LCH-Studienzentrale für Deutschland

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität

Signature Page

The following persons validate the study protocol in its current version:

Study Chair:

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
 Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität
 Phone: +49 (0)69 6301-83481
 Fax: +49 (0)69 6301-83168
 E-mail: thomas.lehrnbecher@kgu.de

16.3.17 zotf -dt@i

Date

Signature

Sponsor:

Goethe-Universität Frankfurt am Main
 Theodor-W.-Adorno Platz 1
 60323 Frankfurt am Main

Vertreten durch die Bevollmächtigte:

Prof. Dr. Brigitta Wolff

16.3.17

Date

i.V. Josef Pfeilschifter

Signature

Principal Investigator

- I have read the current protocol version, and agree to abide by all provisions set forth therein.
- I agree to conduct this clinical study in accordance with the design and specific provisions of this protocol.
- I agree to personally conduct or supervise this investigation and to ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of this study are informed about their obligations in meeting these commitments.
- I agree to maintain adequate and accurate records and to make those records available for audit and inspection in accordance with relevant regulatory requirements.

Name:

Institution:

Address:

Date

Signature

TABLE OF CONTENTS

Abbreviations	7
1 Contact information	8
2 Study Synopsis	12
3 Introduction	15
4 Study Objectives	31
5 Diagnostic Evaluation and Response Assessment	32
6 Overall Treatment Concept	42
7 STRATUM I: First-Line Treatment	43
8 STRATUM II: Second Line Treatment for non-risk LCH	83
9 Follow-UP	109
10 Data safety monitoring committee (DSMC)	111
11 Safety	112
12 Legal and Administrative Guidelines	116
13 REFERENCES	118

ABBREVIATIONS

μ L <i>microliter</i>	GCP <i>good clinical practice</i>	<i>imaging</i>
2-CdA <i>2-chlorodeoxyadenosine</i>	GOT <i>glutamic oxaloacetic transaminase</i>	MS <i>Multisystem</i>
AD <i>active disease</i>	GPT <i>glutamate pyruvate transaminase</i>	MTX <i>Methotrexate</i>
ADL <i>activities of daily living</i>	i.v. <i>intravenous</i>	NAD <i>non active disease</i>
AE <i>adverse event</i>	IC <i>Initial Course</i>	OR <i>odds ratio, odds ratio</i>
ALT <i>alanine aminotransferase</i>	ICARS <i>Cooperative Ataxia Rating Scale</i>	PC <i>permanent consequences</i>
ANC <i>absolute neutrophil count</i>	ISF <i>investigator site file</i>	PRED <i>prednisone</i>
APD <i>pituitary hormone deficits</i>	IST <i>immunosuppressive therapy</i>	pSU <i>primisry sample unit</i>
APTT <i>activated partial thromboplastin time</i>	Kg <i>kilogram</i>	PT <i>prothrombin time</i>
Ara-C <i>cytarabine</i>	L <i>liter</i>	PTT <i>partial thromboplastin time</i>
AST <i>aspartate aminotransferase</i>	LC <i>Langerhans cells</i>	q <i>each, every</i>
CI <i>confidence interval, CNS central nervous system</i>	LCH <i>Langerhans cell histiocytosis</i>	RO <i>risk organ</i>
CSA <i>cyclosporine</i>	M <i>male</i>	SAE <i>severe adverse event</i>
CT <i>continuation treatment</i>	m ² <i>square meter</i>	SL-IT <i>second-line initial course</i>
CXR <i>chest radiograph</i>	mg <i>milligram</i>	SS-LCH <i>Single System LCH</i>
DI <i>diabetes insipidus</i>	mo <i>month</i>	TPMT <i>thiopurin-methyltransferase</i>
DSMC <i>Data Safety Monitoring Committee</i>	MP <i>Mercaptopurine</i>	ULN <i>upper limit of normal</i>
EP <i>evaluation time point</i>	MRI <i>magnetic resonance</i>	VBL <i>vinblastine</i>
F <i>female</i>		yrs <i>years</i>
		γ GT <i>gamma-glutamyl transferase</i>

1 CONTACT INFORMATION

1.1 LCH-IV-G-2016 Trial Center

LCH Study Center/Studienzentrale Deutschland

Sandra Kunz (Secretary)

Maja Taubenroth (Study nurse / Documentation)

University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany
Phone : +49 (0)69 6301-7126 / 84348
Fax : +49 (0)69 6301-83168
E-mail: lch-studienzentrale@kgu.de

1.1.1 Study Chairs

Chair and Coordinating Investigator:

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany
Phone : +49 (0)69 6301-83481
Fax : +49 (0)69 6301-83168
Email : thomas.lehrnbecher@kgu.de

Co-Chair:

Dr. Jan Sörensen

University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany
Phone : +49 (0)69 6301-83940
Fax : +49 (0)69 6301-83168
Email : jan.soerensen@kgu.de

1.1.2 Study Office

Stefan Schöning

University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany
Phone : +49 (0)69 6301-84192
Fax: +49 (0)69 6301-83168
Email: stefan.schoening@kgu.de

Dr. Angela Hassler

University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany
Phone : +49 (0)1511 7191875
Fax: +49 (0)69 6301-83168
Email: angela.hassler@kgu.de

1.1.3 Regulatory Team, Medical Monitoring, Safety Management

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt

University Hospital Essen/
GPOH gGmbH
GPOH Sponsor Office
Hufelandstraße 17
45147 Essen
Phone: +49 (0)201 723-3755
Fax: +49 (0)201 723 5386
Dirk.Reinhardt@uk-essen.de

Katharina Waack-Buchholz

Projektmanagement
Klinische Prüfungen
Hufelandstraße 17
45147 Essen
Phone: +49 (0)201 7494-9611
Fax: +49 (0)201 8777 5484
K.Waack@forschung-paediatric.de
studienbuero@lch-studie.de

1.1.4 Data management

Mag. Elfriede Thiem

St. Anna Kinderkrebsforschung
Phone: +43 1 40470 4760
Fax: +43 1 40470 7430
E-mail: LCH@ccri.at

Please note: Data of LCH-IV-G-2016 will be managed by the office of the international trial LCH-IV

1.1.5 Statistician

Mag. Ulrike Pötschger

St. Anna Kinderkrebsforschung
Children's Cancer Research Institute S²IRP
Zimmermannplatz 10
A-1090 Vienna, Austria
Phone: +43 1 40470 4770
Fax: +43 1 40470 7430
Email: ulrike.poetschger@ccri.at

1.2 Data Safety Monitoring Committee

Chair:

Thomas G. Gross, MD, PhD

Center for Global Health
NCI/NIH, 9609 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850, USA
Email: thomas.gross@nih.gov

Members:

Finn Wesenberg, MD

Professor emeritus of Pediatrics
Postboks 4956 Nydalen
0424 OSLO
Norway

Richard Sposto, PhD

Director, Biostatistics/Bioinformatics
 Children's Center for Cancer and Blood Diseases
 Children's Hospital Los Angeles
 4650 Sunset Boulevard, Mail Stop #54
 Los Angeles, California, 90027-6016, USA

1.3 German study committee

PD Dr. Arend von Stackelberg, Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Dr. Martina Ahlmann, University Hospital Münster
 PD Dr. Michael Albert, University Hospital München
 Dr. Karin Beutel, Childrens Hospital TU München Schwabing
 Prof. Dr. Carl Friedrich Classen, University Hospital Rostock
 Dr. Bernhard Fahrner, St. Anna Kinderspital Wien
 Prim. Dr. Karoly Lakatos, St. Anna Kinderspital Wien
 Dr. Christian Vokuhl, University Hospital Kiel
 Prof. Dr. Roland Meisel, University Hospital Düsseldorf
 Prof. Dr. Milen Minkov, St. Anna Kinderspital Wien
 Dr. Christian Vokuhl, University Hospital Kiel
 Dr. Thomas Vraetz, University Hospital Freiburg

1.4 Contact Information for SAE Reporting

The SAE reporting will be performed by FAX (see section 11) to

LCH Studienzentrale Deutschland

University Hospital Frankfurt
 Hospital for Children and Adolescents
 Pediatric Hematology and Oncology
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt
 Phone: +49 (0)69 6301-7126 / 84348
 Fax: 069 6301-83168

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt

University Hospital Essen/
 GPOH gGmbH
 GPOH Sponsor Office
 Hufelandstraße 17
 45147 Essen
 Phone: +49 (0)201 723-3755
 Fax: +49 (0)201 723 5386
 Dirk.Reinhardt@uk-essen.de

Katharina Waack-Buchholz

Projektmanagement Klinische Prüfungen
 Hufelandstraße 17
 45147 Essen
 Phone: +49 (0)201 7494-9611
 Fax: +49 (0)201 8777 5484
 K.Waack@forschung-paediatrie.de
 studienbuero@lch-studie.de

1.5 Reference Institutes (for regular patient care, pre- and post-study)**PD Dr. Luciana Porto****Dr. Christian Vokuhl**

Institute of Neuroradiology
University of Frankfurt
Schleusenweg 2-16
60528 Frankfurt
Phone: +49 (0)69 6301-5462
Fax: +49 (0)69 6301-7176
Email: Luciana.Porto@kgu.de

Institute for pediatric pathology
University of Kiel
Arnold-Heller-Str 3
24105 Kiel
Phone: +49 (0)431 500-15603
Fax: +49 (0)431 500-15604
E-Mail: paido.pathol@path.uni-kiel.de

2 STUDY SYNOPSIS

Full title of the trial (Protocol Code)	German Treatment Optimization Study for Children with De Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV (LCH-IV-G-2016)
EudraCT number	2016-003568-38
Coordinating Investigator	Thomas Lehrnbecher, MD Email: Thomas.Lehrnbacher@kgu.de
Disease	Langerhans cell histiocytosis
Background	<p>LCH is a rare disease that may affect any age group, but most of the clinical trials have been conducted in pediatric patients. LCH can affect many different organs, including the skeleton, skin, lymph nodes, liver, lungs, spleen, hematopoiesis, or central nervous system (CNS). Accordingly, the range of clinical symptoms is wide. There are two widely recognized disease extent categories: single-system LCH (involvement of a single organ or system) and multisystem LCH (involvement of 2 or more organ systems). Children with SS-LCH of the skeleton, skin, or the lymph nodes have an excellent prognosis and are felt to need a minimum or sometimes even no treatment at all.</p> <p>The course of multisystem LCH (MS-LCH) is unpredictable upon diagnosis, ranging from spontaneous resolution to fulminant progression and fatal outcome. Involvement of crucial organs like the hematopoietic system, liver, or spleen has been found to herald a poor prognosis in different pediatric studies. Recent large clinical trials in children have shown that the response to initial treatment is a highly important prognostic factor. Patients with MS-LCH without involvement of “risk organs” have very high (>95%) probability of survival when treated with a standard regimen consisting of vinblastine and steroids. In contrast, involvement of risk organs carries the risk of unfavourable outcome.</p> <p>Children with reactivations or chronic disease may experience severe permanent consequences (PC) reducing the patient’s quality of life, in particular when they affect the CNS or lungs and lead to hormone deficiencies, a neurodegenerative syndrome, lung fibrosis, etc.</p> <p>The international efforts of the past 20 years have shown that combination therapy with vinblastine and prednisone is an effective therapy in children with MS-LCH. The previous prospective trial LCH-III (Trial No. NCT00276757) confirmed this regimen as a standard regimen for MS-LCH in patients with and without risk organ involvement. It also showed that prolonged treatment in the latter group (treatment duration of 12 vs. 6 months) is superior in preventing disease reactivations, whereas no data are available for patients with SS-LCH. The results of this trial</p>

	<p>are encouraging and serve as a basis for the study design of LCH-IV-G-2016.</p> <p>Due to the complexity of the disease presentations and outcomes, the LCH-IV-G-2016 trial seeks to tailor treatment based on features at presentation and on response to treatment, leading to two strata:</p> <p><u>Stratum I:</u> First-line treatment for MS-LCH patients (Group 1) and patients with SS-LCH with multifocal bone or “CNS-risk” lesions (Group 2)</p> <p><u>Stratum II:</u> Second-line treatment for non-risk patients (patients without risk organ involvement who fail first-line therapy or have a reactivation after completion of first-line therapy)</p>
Objectives (see also sections 7.1 and 8.1)	<ul style="list-style-type: none"> • To reduce reactivation rates and permanent consequences in MS-LCH (Group 1) through prolongation (12 vs. 24 months) and intensification [± Mercaptopurine (MP)] of continuation treatment (2x2 factorial randomized trial) • To reduce reactivation rates and permanent consequences in a subset of SS-LCH (multifocal bone or isolated “CNS-Risk” lesions (Group 2) through prolongation (6 vs. 12 months) of continuation therapy (randomized trial) • To investigate the value continuation therapy (randomized: 24 months of indomethacin vs. MP/MTX) in patients with non-risk organ LCH (both non-responders to first-line regimen and those who experience disease reactivation in non-risk organs after its completion) with respect to achievement of complete disease resolution, prevention of further reactivations and permanent consequences • In each treatment arm of both Strata, also overall survival, the incidence of reactivation in risk organs and treatment-related toxicity will be assessed
Inclusion criteria (see also section 7.3.1 for Stratum I and section 8.3.1 for Stratum II)	<p>Stratum I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: Patients must be less than 18 years of age at the time of enrollment. • No systemic therapy for LCH prior to the standardized induction therapy, e.g., prior to Initial Course 1 (IC-1) and, eventually, Initial Course 2 (IC-2) (pre-study) • Evaluation demonstrates non-active disease after IC-1 (independent of involvement of risk organs) or non-active disease or active disease better (only for patients without involvement of risk organs) after IC-2 [imaging studies need to be referenced regarding treatment response to initial course(s) (pre-study)] <p>Stratum II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: Patients must be older than 2 years and less than 18 years of age at the time of enrollment • No systemic therapy for progression/relapse of LCH prior to the standardized second line therapy, e.g., standardized 24-week second-line initial course (SL-IT),

	<p>which is NOT part of the study</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation demonstrates non-active disease or active disease better after SL-IT [imaging studies need to be referenced regarding treatment response to second-line initial course (pre-study)]. <p>Both Strata:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients must have a referenced histological verification of the diagnosis of LCH (pre-study) Male subjects able to father children and female subjects of childbearing potential and at risk for pregnancy must agree to use a highly effective method of contraception (e.g., barrier contraception for males, contraceptive pill ("Pill") for female) throughout the study and for at least 90 days (male subjects) and 30 days (female subjects) after the last dose of assigned study treatment. Signed informed consent of parent(s)/legal guardian(s) and/or patient (when applicable depending on age and patient's compliance) prior to any protocol procedure
<p>Exclusion criteria (see also section 7.3.2 for Stratum I and section 8.3.2 for Stratum II)</p>	<p>Stratum I:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with any active disease after IC-1 or patients with active disease intermediate/worse (for patients without involvement of risk organs) or any active disease (for patients with involvement of risk organs) after IC-2 (see Fig.7) Hypersensitivity for one of the trial drugs or any of its excipients or hypersensitivity to any other vinca-alkaloid or any of its excipients Leukopenia, which is not caused by LCH Severe uncontrolled infection Stomatitis or ulcera of the gastrointestinal tract Pregnancy (patients of child-bearing age must be appropriately tested before chemotherapy) Breastfeeding Participation in other clinical trials according to German drug law (§§40ff AMG) <p>Stratum II:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with progressive disease in risk organs Patients with active disease intermediate/worse after second-line intensive course Hypersensitivity for one of the trial drugs or any of its excipients Pregnancy (patients of child-bearing age must be appropriately tested before chemotherapy) Breastfeeding History of severe bleeding, ulcera of the gastrointestinal tract, history of CNS bleeding or other bleeding disorders unrelated to LCH Patient suffering from Crohn's disease or Colitis ulcerosa

	<ul style="list-style-type: none"> • History of asthma, urticaria, or other allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid or other non-steroidal anti-inflammatory drugs. • Known severe immunodeficiency, untreated blood disorders not caused by LCH or untreated functional disorders of the hematopoietic system* • Severe impairment of liver, chronic liver disease, increased alcohol consumption • Renal impairment (creatinine-clearance < 60 ml/min) • Heart insufficiency • Severe uncontrolled infection • Participation in other clinical trials according to German drug law (§§40ff AMG) <p>*Note: Both LCH and preceding chemotherapy for LCH, which is mandatory for the cure of the patient, may cause blood disorders/functional disorders of the hematopoietic system as well as clotting disorders. This is similar to other hematological diseases such as acute lymphoblastic leukemia, in which standard treatment consists of cytotoxic agents such methotrexate. Therefore, the inclusion of patients with blood disorders unrelated to LCH depends on the careful evaluation of the treating investigator, if the patient is in stable condition and the disorder is sufficiently treated.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
Study period	<p>Start: January 2017 (or as soon as possible)</p> <p>Recruitment period: 72 months</p> <p>Duration first patient in to last patient out: 96 months</p> <p>Duration of the entire trial (incl. follow up): 120 months</p>
Sample size	<p>To be assessed for eligibility international: n =350 (250 Stratum I, 100 Stratum II)</p> <p>To be assigned to the study: n =300</p> <p>To be analyzed: n = 250</p>

3 INTRODUCTION

3.1 Background

3.1.1 Biology

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a disorder with highly variable clinical presentation and biological behavior. It is characterized by proliferation and accumulation of cells phenotypically and functionally similar to the activated normal

Langerhans cells (LCs).

The histopathology varies depending on localization and evolution stage of the lesions, but does not allow discrimination with respect to clinical course and severity. A typical lesion consists of collections of LCs, interdigitating cells and macrophages, accompanied by T lymphocytes with variable numbers of multinucleated giant histiocytes and eosinophils [1]. The pathogenesis of LCH is poorly understood. Because LCH has been demonstrated to be a clonal disease, the possibility exists that it is a neoplastic disorder [2]. However, different patterns of clinical involvement and natural course are consistent with other pathogenetic mechanisms. The occurrence of spontaneous remission [3] and the benign histopathological appearance of the lesions in LCH suggest a reactive clonal disorder rather than a malignant process. LCs, like other dendritic cells, have a critical role in the immune system, and it has been suggested that LCH could be the result of immune dysregulation. Although no consistent immunologic abnormalities have been described, there is increasing evidence that LCH may be the result of an uncontrolled and abnormal proliferation of LCs secondary to either immune dysregulation or following exposure to an as yet undetermined stimulus [4,5].

3.1.2 Course and prognosis

The course in the individual patient is unpredictable upon diagnosis. It ranges from spontaneous regression to multiple bouts of disease activity over many years, to rapid deterioration with lethal outcome [6].

The early clinical observations on LCH, however, revealed some correlation between disease extent, localization and severity at presentation on the one hand, and course and prognosis on the other hand [1,2]. It has been empirically found that LCH initially confined to the skeleton usually does not evolve into the severe life-threatening multisystem form [3]. Such patients presenting with single bone LCH have a benign course and an excellent survival, independent of the therapy. At the other end of the disease spectrum, patients who present with multisystem LCH (MS-LCH) with involvement/dysfunction of critical organs (e.g. liver, spleen, hematopoietic system) have a significant risk of mortality, particularly if they do not respond to systemic therapy. In the middle of the spectrum are patients with multifocal bone or multisystem LCH without risk organ involvement who may have a progressive or protracted course and a risk of significant permanent sequelae. Even MS-LCH

patients who initially respond well to treatment may experience disease reactivations that can lead to permanent consequences such as orthopedic problems, hormone loss or neurologic deficits, which can significantly affect their quality of life. Accordingly, an individual patient might be in need of different therapeutic strategies during his/her disease course.

3.1.3 Clinical classification

The LCH Study Group of the Histiocyte Society adopted a simple pragmatic clinical classification which divided the LCH population into two general groups: patients with “single-system” LCH (SS-LCH) and patients with “multisystem” LCH (MS-LCH). The current version of this classification is presented in Table I. [7,8]

Table I: Current clinical classification of LCH

Single System LCH (SS-LCH)	One organ/system involved (uni- or multifocal): <ul style="list-style-type: none"> • Bone unifocal (single bone) or multifocal (>1 bone) • Skin • Lymph node (excluding draining lymph node of another LCH lesion), single (one group) or multiple (more than one group) • Lungs • Central nervous system • Other (e.g. thyroid, thymus)
Multisystem LCH (MS-LCH)	Two or more organs/systems involved With or without involvement of “Risk Organs” (e.g. hematopoietic system, liver, and/or spleen)

3.2 Therapeutic trials in LCH

The evolution of LCH therapy over the years has closely reflected the paradigm shifts in the understanding of LCH biology. Indeed, the difficulties in developing optimal therapies are, at least in part, due to the gaps in the understanding of the pathogenesis of LCH.

3.2.1 The era before the Histiocyte Society

LCH has been treated with a wide range of therapeutic strategies over the time,

reflecting the changing understanding of the disease process [4,5]. The first multi-institutional trials were conducted in the early 1980s. Due to a lack of uniform criteria for patient evaluation and stratification, the patient populations reported in these early trials varied greatly with respect to extent of disease thus precluding precise comparison of the reported data, and making any conclusions regarding a superior treatment approach elusive. Nevertheless, these clinical studies resulted in important observations, which formed the basis for development of more recent therapeutic strategies and large-scale prospective trials.

The largest co-operative prospective clinical trials of the 1980s were those of the Italian AIEOP Group (AIEOP-CNR-HX 83) [9] and of the DAL-HX group (DAL-HX 83) [10], both applying systemic chemotherapy promptly after establishment of the diagnosis. Overall mortality was low in both of these series (8% and 9%, respectively). The low incidence of disease reactivation seen in the DAL-HX 83 trial (overall 23%) provides evidence that early treatment intensification and prolonged treatment duration (12 months in the DAL studies) may positively influence the natural course of the disease. Disease related permanent consequences were encountered in 48% of patients in the AIEOP series and in 33% of the DAL group. Strikingly, diabetes insipidus (DI) occurred in only 20% and 10% of the cases, respectively [9,10].

3.2.2 The era of international prospective clinical trials

Three prospective therapeutic trials for MS-LCH have been conducted to date by the Histiocyte Society. Their achievements and key findings are summarized below:

3.2.2.1 LCH-I Study (April 1, 1991 – October 1, 1995)

In the first international trial for the treatment of MS-LCH in children < 18 years, LCH-I eligible patients were randomly assigned to receive 24 weeks treatment of vinblastine (Arm A) or etoposide (Arm B) [11]. An initial pulse of high-dose methyl-prednisolone was given in both arms to treat constitutional symptoms. Five hundred and twenty-three patients were registered on LCH-I, of whom 210 had multisystem disease and 143 were randomized. A comparison of the two regimens showed no significant difference with respect to initial response (57% vs. 49%), probability of reactivation (61% vs. 55%), mortality (24% vs. 20%), and permanent consequences (39% vs. 51%), including diabetes insipidus (22% vs. 23%), in Arm A and Arm B, respectively.

The LCH-I trial demonstrated that:

- Vinblastine and Etoposide, used as monotherapy, are equally effective in MS-LCH
- a poor prognosis is clearly associated with the involvement at diagnosis of at least one “risk organ” (liver, lungs, hematological system, and/or spleen)
- response at 6 weeks is a very powerful and independent predictor of outcome

The results of LCH-I were compared also to the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies (

Table II). The DAL-HX series was used as the historical control because of strict and uniform criteria for diagnosis, uniform methods of evaluation of disease extent, and the application of standard, risk-adapted chemotherapy. Extensive data collection allowed re-evaluation of the DAL-HX 83/90 cohort according to the criteria for disease extension and therapy response used in the LCH-I study.

Although the LCH-I trial achieved comparable survival rates, it compared unfavorably to the historical DAL-HX studies in some other aspects. There was a higher response rate after 6 weeks of therapy in the DAL-HX studies (80% vs. 51%) and the DAL-HX initial therapy lead to a clearer discrimination between responders and non-responders (with only 6% of patients with intermediate response vs. 30% in the LCH-I study). The comparison suggested that patients with severe MS-LCH may benefit from a more intensive initial chemotherapy. It was additionally speculated that a rapid control of the disease activity could reduce the incidence of the permanent consequences. In the LCH-I study a higher incidence of disease-related sequelae was observed after a shorter observation time. While the overall survival rates were similar, there was a disappointing high incidence of disease reactivation in the LCH-I study. All these aspects suggested that therapy for MS-LCH should be intensified.

Table II: Results of the LCH-I study compared to DAL-HX studies

	DAL-HX Studies	LCH-I study
Number of MS-LCH patients	63	135
Gender (M:F)	1.1 : 1	1 : 1
Age at diagnosis	median 11 mo (birth-13 yrs 2 mo)	median 17 mo (birth – 14 yrs 5 mo)
Response at week 6:		
NAD	13 (21%)	17 (13%)
AD better	37 (59%)	52 (38%)
AD intermediate	4 (6%)	41 (30%)
AD worse	9 (14%)	25 (19%)

Reactivations after NAD	15 / 63 (24%)	45 / 90 (50%)
Outcome (at last follow-up):		
NAD	50 (79%)	73 (54%)
AD better	-	9 (7%)
AD intermediate	1 (2%)	11 (8%)
AD worse	-	14 (10%)
Deaths	12 (19%)	28 (21%)
Sequelae developed after diagnosis	20 / 59 (34%)	41 / 112 (37%)
Observation time	median 7.5 yrs (4 yrs – 11 yrs 8 mo)	median 3 yrs (4 mo – 6 yrs)

Legend: NAD = non-active disease, AD = active disease

Even after extended analysis, however, it remained unclear whether the superiority of the DAL-HX studies was attributable to the administration of continuous steroids, to the combination of vinblastine and etoposide, or to the prolonged continuation therapy (total therapy duration of 12 months) including mercaptopurine (MP).

3.2.2.2 LCH-II Study (May 1, 1996 – March 31, 2001)

The LCH-II study investigated the value of the addition of etoposide (Arm B) to the standard combination of prednisone and vinblastine (Arm A) in patients with MS-LCH. The randomized trial focused on risk patients including patients with risk organ (RO) involvement (liver, spleen, hematopoietic system and lung) and patients younger than 2 years of age. The continuation therapy included MP in addition to the prednisone and vinblastine pulses for a total treatment duration of 6 months [12]. Age < 18 years was an inclusion criterium.

The randomized trial for risk patients revealed similar outcomes in both treatment arms including a rapid response at week 6 (arm A vs. arm B 63% and 71%, respectively), 5-year survival probability (74% vs. 79%), reactivation frequency (46% vs. 46%) and permanent consequences (43% vs. 37%). Interestingly, patients younger than 2 years without RO involvement had a high response rate (>80%) and a 100% survival. Patients with RO involvement and non-response within 6 weeks had the highest mortality.

In contrast to the preliminary comparison between treatment arms as a whole, subsequent analysis of the subgroup of patients with RO involvement showed that complete disease resolution (NAD) was greater in arm B both within the first year (arm A 49% vs. arm B 62%) and over the entire 5-year study period ($p < 0.036$). Survival was also better with a 5-year pSU of 0.64 (± 0.06) in arm A and 0.73 (± 0.05)

in arm B ($p < 0.036$) indicating that the 3-drug arm was associated with an improved outcome in this patient subgroup. The toxicity was similar in both arms [12].

The main lessons from the LCH-II trial were:

The age at diagnosis < 2 years is not of independent prognostic significance in multivariable analysis and, therefore, the risk group can be reliably defined by the presence of “risk organ involvement” only.

Patients with RO involvement have a significant disease-related mortality and therapy intensification in this group is reasonable

The overall treatment duration of 6 months in the LCH-II study resulted in a higher reactivation rate than the 12 month DAL-HX studies, despite similar initial therapy

3.2.2.3 LCH- III Study (April 1, 2001 – February 6, 2008)

The LCH III study included three separate patient groups (all patients were younger than 18 years):

- **Group 1: “Risk Group” patients (MS-LCH with risk organ involvement)**

The trial was planned before the final evaluation of LCH II and it was decided not to include etoposide due to its leukemogenic potential and the lack of benefit shown in the preliminary analyses. Based on preliminary but promising data on the beneficial effects of MTX in the DAL-HX studies, the LCH-III study was designed to test in risk patients in a randomized fashion the effect of the addition of intermediate dose (500 mg/m²) methotrexate (MTX) to the “standard arm” of vinblastine (VBL) and prednisone (PRED) during induction, and the addition of low-dose weekly oral MTX to the “standard” continuation arm of prednisone, vinblastine, and mercaptopurine (MP). A total of 489 patients with multisystem disease were enrolled on the study; 234 Risk patients were randomized between the “standard” 2-drug induction (Arm A) with vinblastine and prednisone (VBL/PRED) and the experimental 3-drug induction (Arm B) with addition of methotrexate (VBL/PRED/MTX). The continuation therapy consisted of PRED, VBL and MP in the standard arm and of PRED, VBL, MP, and MTX in the experimental arm, given for a total treatment duration of 12 months in both arms.

A new concept tested in LCH III was the intensification of initial therapy for patients who did not achieve a complete resolution (NAD) after 6 weeks of therapy by delivering a second course of initial therapy with an additional 6 weeks of weekly

vinblastine with weekly 3-day pulses of 40mg/m²/d prednisone¹. Patients who deteriorated after 6 or 12 weeks of initial therapy were switched to intensive salvage therapy without delay.

Preliminary evaluation of the LCH III results is very encouraging. Most importantly, over the past 3 trials a reduction of mortality in MS-LCH patients with risk organ involvement has been achieved, with a decline from 40% in LCH I to 30% in LCH II and 20% in LCH III. The survival estimates for patients with MS-LCH and RO involvement is almost identical in both LCH III arms, with a pSU of 0.85 ±0.04 in arm A and a pSU of 0.82 ±0.04 in arm B. Importantly, the retrospective comparison with the previous studies clearly showed that pSU in LCH III (with and without methotrexate) was superior to arm B of LCH II (with etoposide). The reasons for the superiority of LCH III remain speculative. The improved survival could be related to improved supportive care, intensification of initial therapy by the 2nd initial course, to earlier institution of more effective salvage treatment, or a combination of all three factors.

- **Group 2: “Low Risk Group” patients (MS-LCH without risk organ involvement)**

The 234 low risk patients received initial treatment with the “standard” arm. Non-responders at week 6 (AD stable and AD worse) received a second course of initial therapy with another 6 weeks of weekly vinblastine with weekly 3-day pulses of 40mg/m²/d prednisone¹. Responders (NAD, AD better) were randomized between 6 months and 12 months of continuation therapy to test the effect of prolonged treatment duration on the prevention of reactivation and permanent sequelae.

One-hundred and eighty-six patients were randomized in this trial (97 to the 6-month and 89 to the 12-month treatment arm). The probability of reactivation at 3 years was significantly higher in the 6-month arm (0.50 vs. 0.35, log-rank test p=0.019) (**Figure 1**).

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

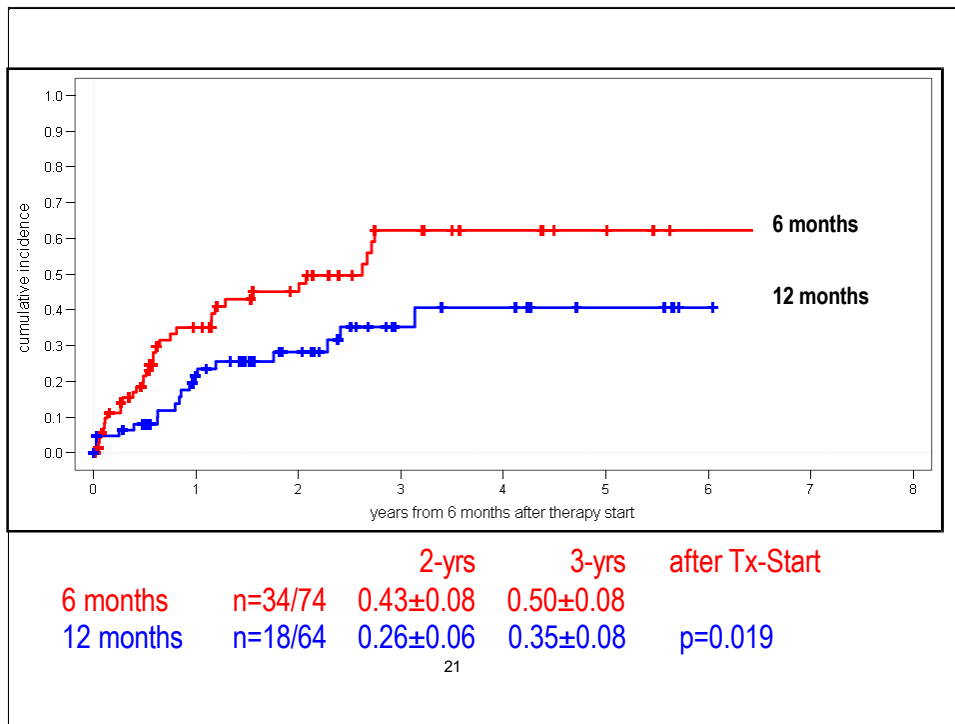


Figure 1. Risk for reactivation in the Low risk group of the LCH-III Study

Therefore, the preliminary evaluation of the results of this trial shows a benefit from prolongation of the treatment duration. In support of this conclusion, the probability of reactivation in the “Risk Group” (both treatment arms for risk patients had total treatment duration of 12 months) was similar to the 12-month treatment arm of the “Low risk” trial (**Figure 2**).

The curves appear to have stabilized after 3-years; nonetheless, the possibility exists that the longer therapy merely delays reactivations and longer follow-up to assess the rate of reactivations and permanent consequences is necessary to answer these important questions.

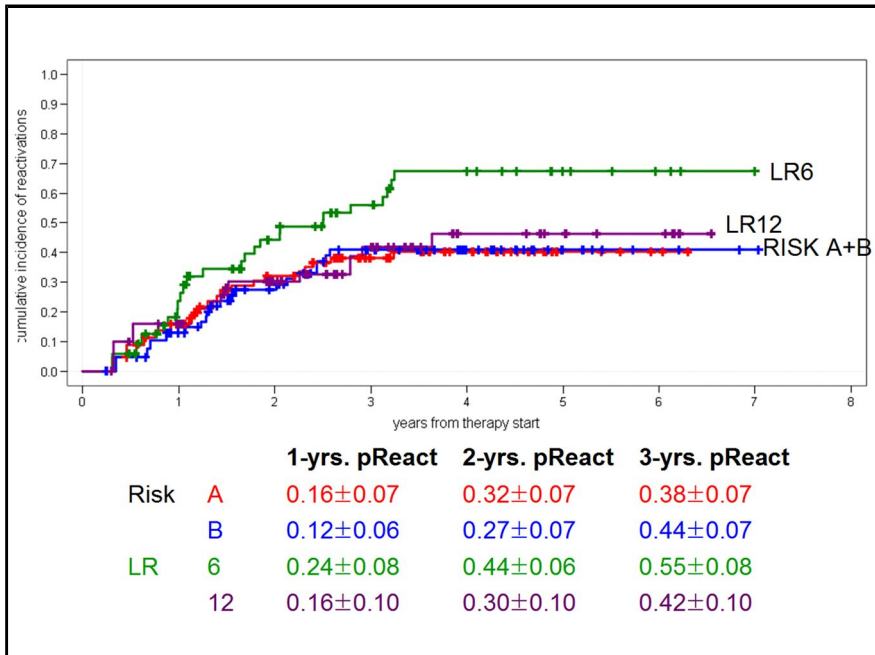


Figure 2. Risk for reactivation in patients with MS-LCH in the LCH-III Study

- **Group III: Multifocal bone disease and “special sites” (this group included patients with single-system LCH who have an indication for systemic therapy)**

LCH-III also included a stratum for patients with multifocal bone disease and so-called “special site” disease. The term “special site” was used for i) vertebral lesions with significant intraspinal soft tissue component and ii) for patients with “CNS risk lesions” i.e. lesions in the facial bones and skull base with intracranial soft tissue extension, shown to be associated with an increased risk of development of diabetes insipidus (DI) [13]. To avoid risky and potentially mutilating procedures, 6 months of systemic “standard” chemotherapy was recommended for such patients, without randomization. Detailed considerations on “CNS risk” lesions are given below (see Section 3.2.4).

3.2.3 Histiocyte Society’s Salvage Trials

3.2.3.1 LCH-I-S

A salvage therapy trial, **LCH-I-S**, was introduced by the Histiocyte Society in 1994, in which the questions asked were whether it was possible to improve survival for MS-LCH patients whose disease progressed on current “best” therapy, and whether it was possible to cure these patients. This salvage trial proposed a switch to bone marrow transplantation for patients with available matched sibling donor, or to

immunosuppressive therapy (IST) with antithymocyte globulin, prednisone and cyclosporine (CSA) for patients without matched sibling donor [14]. Due to poor patient entry this trial was closed prematurely in 1998. From the composite data available and under the conditions it was used, the only conclusion possible was that CSA is not remarkably effective in the treatment of resistant MS-LCH.

3.2.3.2 LCH-S-98 Study

LCH-S-98 was a non-randomized phase II study which evaluated the activity of 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in patients with risk organ involvement (RO+) whose disease progressed after combination therapy with prednisone, vinblastine and etoposide and in patients without risk organ involvement (RO-) with multiple reactivations of their disease. Forty-six RO+ and 37 RO- patients were evaluable. 2-CdA as monotherapy was significantly more effective in RO- patients with a response in 62% compared to 22% in RO+ patients. Two-year predicted survival is 48% for RO+, 97% for RO- patients, 100% for RO+ patients reactivating in non-risk organs and 67% for RO- patients reactivating in risk organs [15].

3.2.3.3 Emerging salvage options

Promising results in the treatment of patients with severe, resistant to conventional therapy MS-LCH have been recently reported for a regimen using a combination of 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribin®, Leustatin®) and cytarabine (Ara-C) [16] and for hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen (RIC-HSCT) [17]. However, both reports are based on limited observations and need validation from prospective clinical trials.

3.2.4 CNS-LCH Studies

In 2000 the Histiocyte Society launched the LCH-CNS study to better characterize CNS disease and its natural course in LCH. The study proposed a uniform diagnostic and follow-up program including serial MRI-studies, repeated neurological examination with standardized tests including the EDSS [18] and the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) [19], psychological tests and electrophysiological studies, and collected information on the natural history and underlying pathological mechanisms of the disease and outcome of patients with CNS-LCH treated with various therapeutic regimens.

Due to the efforts of this study and some single and multi-institutional collaborative efforts it was possible to better characterize the radiological and clinical presentations of LCH-associated CNS disease and to gain better insights in its nature. CNS-LCH encompasses endocrine manifestations (e.g. diabetes insipidus, anterior pituitary dysfunction), tumorous lesions of the brain, as well as a late neurodegenerative syndrome. The last may be present only on imaging (radiographic neurodegeneration) or result in significant clinical manifestations (clinical neurodegeneration). Pathologically, tumorous lesions have been shown to be active LCH, while neurodegenerative lesions are thought to represent a cytotoxic or antigen-antibody reaction (usually lymphocytes but not LCH cells found on biopsy), or the late effects of cytokine damage.

Recent knowledge suggests that involvement of skull bones (excluding those in the calvarium) predisposes to development of DI and other CNS manifestations. In a study by Grois et al. [13] patients with MS-LCH and "craniofacial involvement" at diagnosis, in particular of the "ear," "eye," and the "oral" region carried a significantly increased risk to develop DI during their course. In a bivariate model adjusted for the extent of disease (MS-LCH vs. SS-LCH), the authors found that the influence of lesions in "ears" (RHR 1.8, P1/4 0.005), "eyes" (RHR 1.7; P1/4 0.024), and "oral cavity" (RHR 1.8; P1/4 0.007), and combined "craniofacial lesions" (RHR 1.6; P1/4 0.030) are statistically significant. This risk is augmented when the disease remains active for a longer period or reactivates [13,20-22]. Therefore, lesions involving the orbital, temporal, sphenoid, ethmoid or mastoid bones as well as the paranasal sinuses and anterior or middle cranial fossa are regarded as "CNS risk lesions" [23]. The impact of such lesions on the risk of developing DI or radiologic neurodegeneration and their appropriate treatment are still a controversial issue and can only be assessed by systematic long-term follow-up studies, including MRI examinations.

DI is the key symptom of hypothalamic-pituitary disease. It is usually irreversible and seen in up to 25% of all LCH patients or in up to 50% of patients with multisystem disease [21,24,25]. In up to 60% of DI patients additional anterior pituitary hormone deficits (APD), such as growth hormone deficiency, secondary hypothyroidism, hypogonadism, and hyperprolactinemia occur [10,20,21,26]. On MRI of patients with DI or APD, tumorous lesions might be seen, but even in the absence of visible tumors, an infiltration in the hypothalamic pituitary region is now regarded as

responsible for the usually irreversible hormone loss.

Grois et al found a remarkably high frequency (76%) of signs of radiologic neurodegeneration on MRIs of patients with DI, who had been observed for more than 5 years [27]. Donadieu et al. found LCH-associated neurodegeneration in almost 10% of patients with pituitary involvement (14/145) as opposed to 0.2% in those without pituitary involvement (1/444) [20]. Fahrner et al found neurodegeneration in all cases of 22 patients with pronounced hypothalamus-pituitary tumors > 6.5mm diameter (unpublished data). These observations indicate an increased risk for LCH-associated neurodegeneration in patients with hypothalamus-pituitary involvement.

The incidence of neurodegeneration in the international LCH studies is unclear as not all patients are routinely examined with MRI during their course. Those who are studied are patients with craniofacial lesions or already manifest neuroendocrine problems and actually may over represent the population at risk. Recent studies suggest a frequency between 20-24% of MS-LCH patients or 57% of patients studied by MRI [28-30]. In a small population-based Swedish study in children with LCH, the minimal prevalence of radiological neurodegeneration was 24% among all LCH patients (including patients with single system LCH). Thus the frequency might be higher than expected and the clinical impact of the radiologic findings needs to be further determined by prospective long-term follow-up studies.

A recent long-term study on a limited number of properly assessed patients showed that neurodegenerative lesions on MRI are irreversible in all patients. The lesions could be stable over years or progressive. At least 25% of the patients with radiologic neurodegeneration develop overt clinical neuropsychological symptoms and disabilities [30,31], defined above as clinical neurodegeneration. However, the study of Allen CE et al using vincristine/cytarabine or cytarabine alone suggests that early treatment of patients with clinical neurodegenerative disease may provide clinical improvement and reversal of MRI findings [32]. In a neuropsychological study of patients with CNS-LCH verified by MRI, the vast majority have cognitive defects, most typically affecting verbal working memory and visual-spatial working memory [33].

After almost 20 years of research on CNS-LCH there are still considerable gaps in understanding the disease process and its course. The best therapy to prevent irreversible permanent consequences like hormone loss or neuropsychological disabilities severely impairing the quality of life of affected patients is still to be determined.

3.3 Rationale of LCH-IV-G-2016

Based on the data discussed above the following issues will be addressed in both the LCH-IV-G-2016 trial and the international LCH-IV study.

3.3.1 Rationale for the First-line Treatment (Stratum I)

Systemic therapy is indicated for disease control in all patients with MS-LCH and for a certain subgroup of patients with SS-LCH (isolated CNS-risk lesion or multifocal bone lesions). The combination of steroids and vinblastine is the **standard first line induction therapy** for patients needing systemic therapy (**the standard induction therapy is given to all patients in this stratum and is therefore NOT** part of the LCH-IV-G-2016 trial).

Due to high mortality in previous studies, patients with MS-LCH and involvement of risk organs, who **do not respond to 6-12 weeks of standard induction therapy will be immediately switched to alternative treatment approaches**.

The LCH-III trial showed significant reduction of the reactivation rate by prolongation of treatment duration (6 vs. 12 months). In the LCH-III study MP was given to patients with risk organ involvement at initial evaluation; patients without risk organ involvement did not receive MP. Importantly, it has been shown that MP has a favorably safety profile [4,12]. Although the individual impact of MP on the reactivation rate has never been investigated prospectively, multiple studies suggest that MP added to continuation treatment with chemotherapeutic agents such as prednisone or MTX contributes to prevention of disease reactivation [4,12,34]. **The LCH-IV-G-2016 study will therefore randomly evaluate whether an additional therapy prolongation [12 (standard arm) vs. 24 months (experimental arm)] and intensification [with mercaptopurine (experimental arm)] will further reduce the reactivation rate and the permanent consequences in patients with MS-LCH (Stratum I, Group 1).** The factorial design allows to:

- evaluate, whether the addition of MP influences the reactivation rate
- ensure that the LCH-III reference arm is included in LCH-IV-G-2016 for both, patients with and without risk organ involvement.

Although MP has been previously given to patients with risk organ involvement only, it is not anticipated that there is an interaction between risk organ involvement and MP use with respect to occurrence of LCH reactivations. In addition, it is not expected,

that there will be an interaction between treatment duration and the addition of MP. No data exist on therapy prolongation in patients with SS-LCH (Stratum I, group 2). Based on the encouraging results in MS-LCH where prolongation of continuation treatment decreased the risk of reactivation (see above), LCH-IV-G-2016 will evaluate whether prolongation of continuation therapy in SS-LCH will also reduce the risk of reactivation [6 months (standard therapy) vs 12 months (experimental arm 9)].

3.3.2 Rationale for the Second-line Treatment for non-risk LCH (Stratum II)

The previous studies of the Histiocyte Society (LCH I, LCH-II, and LCH-III) have significantly contributed to optimization of the treatment and care for children with LCH. However, some of the patients still do not (optimally) respond to standard treatment and a proportion of those who initially respond will eventually experience recurrence of the disease. For both these disease course scenarios prospective studies are limited and hence the optimal management remains to be established. Stratum II of the LCH-IV-G-2016 trial is aimed at confirming effective treatment for patients without life-threatening disease (e.g. no involvement of risk organs such as liver, hematologic system, or spleen), who do not respond to initial standard first-line therapy (Stratum I) or experience disease reactivation after its completion. The second-line treatment has to target both efficient disease control and reduction of further reactivations and disease-related morbidity. A combination of drugs which is different from the standard first-line combination, but is comparable for its intensity and side effects will be used. The individual drugs (prednisone, vincristine, and cytosine-arabioside) have been used in the past in different treatment concepts for MS-LCH, and even a combination of them has already been applied, although in a somewhat different schedule [35]. The **standard induction treatment** is given to all patients with the condition described above and is therefore **NOT part of the LCH-IV-G-2016 trial**. In the standard induction treatment, patients receive a uniform 24-week treatment course consisting of prednisone, vincristine and cytosine-arabioside. Whereas patients **not sufficiently responding to the standard induction treatment will be switched to an alternative therapy**, those patients who respond will receive continuation therapy to total treatment duration of 24 months. The continuation therapy for LCH is traditionally based on repetition of pulses (steroids/vinblastine ± other drugs) and/or continuous application of oral drugs (e.g. mercaptopurine (MP) and methotrexate (MTX)). Experience of the UK group suggests that indomethacin

could be an acceptable non-toxic alternative to the traditional drugs, especially in non-risk patients [36,37]. Therefore, in **Stratum II of LCH-IV-G-2016, the standard continuation therapy with MP/MTX given orally is randomly tested against the experimental arm using indomethacin** to prevent further reactivations.

3.3.3 The need for a trial and ethical considerations (risk-benefit considerations)

Recent clinical trials in children with LCH resulted in a marked reduction of mortality, with mortality rates of 40% in patients with MS-LCH with risk-organ involvement in study LCH-I to 20% in LCH-III [12,38]. These clinical trials also demonstrated that compounds such as vinblastine, prednisone, methotrexate, cytarabine and MP are effective drugs in the treatment of LCH. Unfortunately, in both low- and high-risk patients, reactivation of disease occurs in up to 40% of the patients, which further increases the risk of long-term sequelae [12,38]. In that respect, permanent medical problems such as endocrine disturbances and orthopaedic problems have been reported in up to 50% with LCH, which has a major impact on the quality of life of the affected patients is also a significant socio-economic burden [22,39,40]. Therefore, clinical studies in LCH need to decrease the risk of relapse and the incidence of long-term or even permanent morbidity. LCH-III has demonstrated that prolongation of maintenance therapy in a subgroup of patients with MS-LCH resulted in a significant reduction of reactivation, but it is unknown whether this is also the effect in patients with SS-LCH [38]. In addition, data are lacking on the best maintenance therapy in children who already experienced a relapse of the disease. The clinical trial will evaluate whether prolongation and/or increase in treatment intensity of maintenance therapy will increase the probability of cure and thus to decrease the percentage of patients suffering from permanent problems, which would be a major improvement in the therapy of LCH. Similarly, by comparing a promising new drug (indomethacin) to a standardized maintenance consisting of MP and MTX, the study will aim to optimize maintenance therapy for patients who do not respond to or re-activate after first-line treatment and do not have involvement of risk organs. As LCH is a rare disease, data regarding the main study endpoints of the German trial LCH-IV-G-2016 will be integrated in the analysis of the international trial LCH-IV. Based on the high morbidity in LCH patients with a high risk of reactivation and permanent sequelae, further improvement of therapy is needed. Based on the results

of previous studies, the clinical trial will focus on maintenance therapy, and will evaluate prolongation \pm intensification (*de novo* LCH, stratum I) or a new drug (indomethacin in relapsed patients, stratum II). All the compounds given in the trial, such as vinblastine, prednisone, MTX, and MP have been used in large clinical trials in patients with LCH without a signal of major adverse events. In addition, case series reporting on the use of indomethacin in patients with LCH demonstrated safety of this compound in this setting. All drugs are also well known in pediatric patients with other diseases which are more common than LCH, such as acute lymphoblastic leukemia or juvenile idiopathic arthritis. Indomethacin is also widely used in neonates with patent ductus arteriosus, although the drug is not licensed for this indication. Therefore, the use of these compounds in the setting of the trial seems ethically justified and necessary. For further protection of the subjects, stopping rules for each randomization are included in the protocol. The informed consent process will be performed according to GCP standards, and patients and/or caregivers may withdraw from the clinical trial at any time.

4 STUDY OBJECTIVES

4.1 Primary Objectives

4.1.1 Stratum I - *de novo* LCH:

To determine whether prolongation (+/- intensification) or intensification without prolongation of maintenance therapy reduces the relapse rate/percentage of permanent consequences in patients with *de novo* LCH (Stratum I, groups 1 and 2)

4.1.1.1 Group 1 (Multisystem LCH, e.g. involvement of lung, lymphnodes, hematopoietic system or liver):

To investigate in a randomized design whether further prolongation (12 vs. 24 months) and intensification (\pm mercaptopurine) of continuation therapy will reduce the reactivation rate and permanent consequences in MS-LCH.

4.1.1.2 Group 2: Single system LCH, e.g. uni- or multi-focal bone lesions

To investigate in a randomized fashion whether prolongation of continuation therapy (6 vs. 12 months) will reduce the reactivation rate and permanent

consequences in SS-LCH patients with isolated “CNS-Risk” lesion or multifocal bone lesions.

4.1.2 Stratum II – Non-responders in Stratum I or relapsed LCH after completion treatment of *de novo* LCH (no involvement of risk organs)

To determine the efficacy of a new drug (indomethacin) given in maintenance therapy to prevent further reactivation/permanent consequences compared to the standard mercaptopurine (MP) + methotrexate (MTX) combination.

5 DIAGNOSTIC EVALUATION AND RESPONSE ASSESSMENT

5.1 Confirmation of Diagnosis

The diagnosis of LCH is based on histological and immunohistochemically examination of lesional tissue. The main feature is the morphologic identification of the characteristic LCH cells. Additionally, positive staining of the lesional cells with CD1a and/or Langerin (CD207) is mandatory for definitive diagnosis [41-43]. Since it has been demonstrated that the expression of Langerin confirms the presence of Birbeck granules [44], the previous diagnostic “gold standard”, namely ultrastructural demonstration of cytoplasmic Birbeck granules, is no longer essential.

In the case of isolated vertebra plana without a soft tissue component the risk of biopsy may outweigh the need for a tissue diagnosis. In this case the patient should be closely observed to exclude malignancy. Such cases will be eligible for a watch-and-wait strategy without a tissue diagnosis, but diagnostic confirmation has to be done in case of progression or reactivation at later time point, particularly if systemic therapy is indicated. Reference histology is mandatory for the inclusion in study LCH-IV-G-2016.

5.2 Pre-treatment Diagnostic Evaluation – general recommendations (not included in the clinical trial LCH-IV-G-2016)

The pre-treatment diagnostic evaluation should include:

5.2.1 Complete Medical History

A complete history should include special reference to: duration of symptoms, pain, swelling, skin rashes, otorrhea, irritability, fever, loss of appetite, weight loss or poor weight gain, growth failure, polydipsia, polyuria, diarrhea, changes in activity level, dyspnea, cigarette smoke exposure, behavioral and neurological changes.

5.2.2 Complete Physical Examination

The complete physical examination should include measurement of temperature, height, and weight. Special attention should be paid to pubertal status (Tanner staging), characterization of skin and scalp rashes, presence of jaundice, pallor, edema, lymphadenopathy, ear discharge, orbital abnormalities, gum and palatal lesions, dentition, soft tissue swelling, lesions on the genital and anal mucosa, tachypnea, intercostal retractions, ascites, liver and spleen size, presence of neurological signs and/or symptoms. A complete clinical evaluation should be performed depending on disease localization and severity, as well as on individual risks. Regular physical examination should be performed after induction course(s) as well as after end of treatment, and in addition according to the physician's discretion.

5.2.3 Laboratory and Radiographic Evaluation

5.2.3.1 Baseline evaluation

The investigations listed in Table III are strongly suggested for all patients at initial evaluation, as well as at reactivation or disease progression prior to stratification and the administration of induction course (not part of the clinical trial). These investigations are standardized and reflect the current guidelines [7,8].

Table III: Recommended baseline evaluation upon initial diagnosis, reactivation or progression (important for stratification, but NOT part of the study!)

Full blood count:

- hemoglobin, white blood cell and differential count, platelet count

Blood chemistry:

- total protein, bilirubin, ALT (SGPT), AST (SGOT), alkaline phosphatase, γ GT
- uric acid, creatinine, electrolytes

Coagulation studies:

- PT, APTT/PTT, fibrinogen

Abdominal ultrasound:

- Size and structure of liver and spleen

Chest radiograph (CXR)

Skeletal radiograph survey*

* Only bone lesions confirmed by x-ray and/or pathology will be considered for stratification. Lesions detected by functional imaging like bone scan, whole-body MRI or PET will be documented, but not considered for stratification unless proven by x-ray, MRI on the local finding (no whole-body MRI) or pathology. In case of uncertainty please contact the Study Center.

5.2.3.2 Investigations upon specific indications (NOT part of the study)

Investigations to be performed upon specific indications are summarized in **Table IV.**

Table IV: Laboratory investigations, imaging and special clinical assessments recommended upon specific indications

Indication	Assessment test
Risk organ involvement	<ul style="list-style-type: none"> HLA tissue typing
Bi- or pancytopenia, or persistent unexplained single cytopenia	<ul style="list-style-type: none"> Bone marrow aspirate & trephine biopsy to exclude causes other than LCH
Liver dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> Liver biopsy only recommended if there is clinically significant liver involvement and the result will alter treatment i.e. to differentiate between active LCH and sclerosing cholangitis
Lung involvement (abnormal CXR or symptoms/signs suggestive for lung involvement)	<ul style="list-style-type: none"> Low dose multi-detector volume-CT if available is preferable to high resolution computed tomography (HR-CT) of the lungs Lung function test (if age appropriate)
Abnormal lung CT AND findings not characteristic for LCH or suspicion for atypical infection*	<ul style="list-style-type: none"> Broncho alveolar lavage (BAL), >5% CD1a-positive cells in BAL fluid is diagnostic in non-smokers Lung biopsy (if BAL not diagnostic)
Suspected craniofacial bone lesions including maxilla (mandible excluded)	<ul style="list-style-type: none"> MRI of head** CT could be considered in addition, if needed for better view of skeletal lesions
Suspected vertebral lesions	<ul style="list-style-type: none"> MRI of spine (to exclude spinal cord compression and evaluate soft tissue masses)
Visual or neurological abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> MRI of head** Neurology assessment (see CRF) Neuropsychometric assessment (see CRF)
Suspected Diabetes insipidus (DI)	<ul style="list-style-type: none"> Specific gravity and osmolality of early morning urine sample:
Suspected endocrine abnormality (i.e. short stature, growth failure, polyuria, polydipsia, hypothalamic syndromes, precocious or delayed puberty) and/or Imaging abnormality of hypothalamus/ pituitary	<ul style="list-style-type: none"> Endocrine assessment (including water deprivation test and dynamic tests of the anterior pituitary) MRI of head**

Aural discharge or suspected hearing impairment/mastoid involvement	<ul style="list-style-type: none"> • Formal hearing assessment • MRI of head** • CT of temporal bone should be considered
Unexplained chronic diarrhea, failure to thrive or evidence of malabsorption	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopy and biopsy

* In case of verified LCH in other organs, biopsy is indicated **ONLY** if the pulmonary findings on CT are inconsistent with LCH or atypical infection is suspected

**It is strongly recommended that MRI of head will be performed according to the uniform Guidelines specified [8]

5.3 Diagnostic Evaluation during Treatment and at Follow-up

The evaluation and the respective intervals and time points during and after therapy considerably vary depending on organ involvement, disease severity and treatment. For all patients in Stratum I, treatment response will be assessed after Initial course I (Evaluation time point I, EP 1, which is NOT part of the trial), and eventually after Initial course II (Evaluation time point II, EP 2, which is NOT part of the trial) (Figure 7). Imaging studies of these evaluation time points, however, will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt, as inclusion criteria, and in selected patients, eligibility for the trial may be discussed with the treating physician. Regular follow-up investigation after end of treatment is standard of care in any pediatric patient with LCH who has received chemotherapy, but no general recommendation regarding the follow-up schedule or diagnostic procedures such as imaging can be made, as LCH is a highly variable disease. Therefore, follow-up examinations after end of treatment will be performed according to the discretion of the treating physician, and data of follow-up will be collected for all patients treated in LCH-IV-G-2016 during the study period as long consent for data collection has not been withheld.

In the case of complaints, signs and/or symptoms suggesting disease reactivation a basic evaluation similar to initial diagnostic procedures are recommended [7,8].

5.4 Definition of Organ Involvement

5.4.1 Risk organs

The definition of risk organs in the current trials such as LCH-IV-G-2016 and LCH-IV protocol is different from that of the previous studies such as LCH-III, since **lung** will **no longer** be considered **a risk organ**. The reason is the frequent association of

pulmonary involvement with involvement of other risk organs, the low relative hazard ratio in a multivariate analysis, and last but not least, the very difficult and subjective evaluation of disease activity and therapy response in this organ [45].

A patient is considered to have risk organ involvement if at least one of the risk organs is involved. The current definition of involvement of the risk organs is presented in **Table V**.

Table V: Definition of Risk Organ Involvement

Hematopoietic involvement: (with or without bone marrow involvement*)	At least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • anemia: hemoglobin <100 g/L (<10 g/dl), infants <90 g/L (<9.0 g/dl), not due to other causes e.g. iron deficiency • leukocytopenia: leukocytes <4,0 x10⁹/l (4,000/μL) • thrombocytopenia: platelets <100 x10⁹/l (100.000/μL)
Spleen involvement:	<ul style="list-style-type: none"> • enlargement >2 cm below costal margin in the midclavicular line**
Liver involvement:	<ul style="list-style-type: none"> • enlargement >3 cm below costal margin in the midclavicular line** and/or • dysfunction (i.e. hypoproteinemia <55 g/L, hypoalbuminemia <25 g/L, not due to other causes and/or • histopathological findings of active disease

*Bone marrow involvement is defined as presence of CD1a positive cells on marrow slides. The clinical significance of marrow CD1a positivity is still unclear. Hemophagocytosis may be prominent In severe progressive cases prominent hemophagocytosis, as well as hypocellularity, myelodysplasia or myelofibrosis may be found.

** Enlargement in **cm below the costal margin** as assessed by palpation is used for definition of organ involvement. *Sonographic measurements of liver and spleen as defined below will be collected for evaluation, but will be not considered for definition of liver and spleen enlargement in this protocol.*

Guidelines for standardized sonographic measurement of the longitudinal dimension of liver and spleen:

Liver measurement is to be performed with convex transducer in a subject lying in the supine position. Longitudinal dimension has to be obtained in the right midclavicular plane. The upper margin of the liver is defined as the uppermost edge under the dome of the diaphragm, whereas the lower margin is defined as the lowermost edge of the lobe (Figure 3).

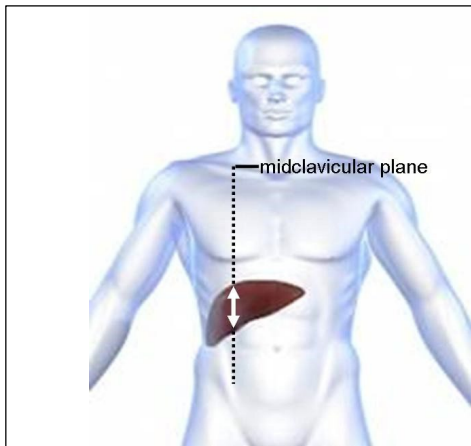


Figure 3. Measurement the longitudinal dimension of the liver

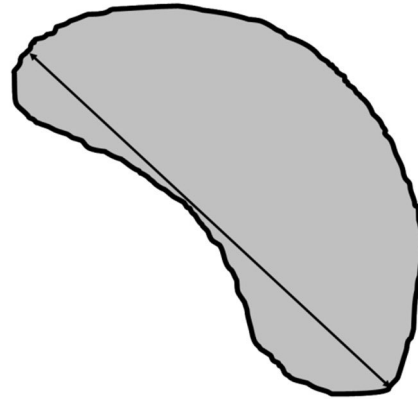


Figure 4. Measurement the longitudinal dimension of the spleen

Spleen measurement is to be performed with convex transducer in a subject lying in the supine or slightly right lateral decubitus position (the hilum has to be optimally visualized). Longitudinal size measurement is to be performed between the most superomedial and the most inferolateral points of the spleen in a coronal section passing through the splenic hilum (Figure 4).

The reference values for the sonographic measurements of the liver and spleen longitudinal size depending of body height and age according to Konus et al. [46] are presented in **Table VI** and **Table VII**.

Table VI: Longitudinal Dimensions of Right Lobe of Liver vs. Height and Age according to Reference [46]

Subjects		Longitudinal dimensions [mm] of right lobe of liver							
Body height [cm]	Age range [mo]	Mean	SD	Minimum	Maximum	Percentile		Suggested limits of normal	
						5th	95th	Lower	Upper
47-64	1-3	64	10.4	45	90	48	82	40	90
54-73	4-6	73	10.8	44	92	53	86	45	95
65-78	7-9	79	8.0	68	100	70	90	60	100
71-92	12-30	85	10.0	67	104	68	98	65	105
85-109	36-59	86	11.8	69	109	63	105	65	115
100-130	60-83	100	13.6	73	125	77	124	70	125
110-131	84-107	105	10.6	81	128	90	123	75	130
124-149	108-131	105	12.5	76	135	83	128	75	135
137-153	132-155	115	14.0	93	137	95	136	85	140
143-168	156-179	118	14.6	87	137	94	136	85	140
152-175	180-200	121	11.7	100	141	104	139	95	145

Table VII: Longitudinal Dimensions of Spleen vs. Height and Age according to Reference [46]

Subjects		Longitudinal dimensions [mm] of spleen							
Body height [cm]	Age range [mo]	Mean	SD	Minimum	Maximum	Percentile		Suggested limits of normal	
						5th	95th	Lower	Upper
48-64	1-3	53	7.8	33	71	40	65	30	70
54-73	4-6	59	6.3	45	71	47	67	40	75
65-78	7-9	63	7.6	50	77	53	74	45	80
71-92	12-30	70	9.6	54	86	55	82	50	85
85-109	36-59	75	8.4	60	91	61	88	55	95
100-130	60-83	84	9.0	61	100	70	100	60	105
110-131	84-107	85	10.5	65	102	69	100	65	105
125-149	108-131	86	10.7	64	114	70	100	65	110
137-153	132-155	97	9.7	72	100	81	108	75	115
143-168	156-179	101	11.7	84	120	85	118	80	120
152-175	180-200	101	10.3	88	120	88	115	85	120

5.4.2 Non-Risk organ involvement

5.4.2.1 Lung involvement

Lung involvement in patients with verified LCH is defined by computer tomography (HR-CT or in small children preferably low dose multi-detector volume-CT)[47]. Histopathological confirmation is obligatory in patients with isolated pulmonary LCH. In a case of verified LCH in other organs, biopsy is indicated only if the pulmonary CT findings are considered atypical or inconsistent with LCH.

5.4.2.2 Single system (SS) LCH lesions of the skeleton indicating systemic therapy

The following categories have been defined due to the need for systemic therapy (all other patients with SS-LCH will be treated with local therapies or followed without treatment):

5.4.2.2.1 Isolated “CNS-risk” lesion

This category was coined for isolated lesions in one of the craniofacial bones (i.e. orbit, temporal bone, mastoid, sphenoid, zygomatic, ethmoid, maxilla, paranasal sinuses, or cranial fossa) with or without intracranial soft tissue extension (Figure 5). Systemic therapy for effective disease control is considered important, due to the increased risk for diabetes insipidus and neurodegenerative CNS-LCH [13,48].

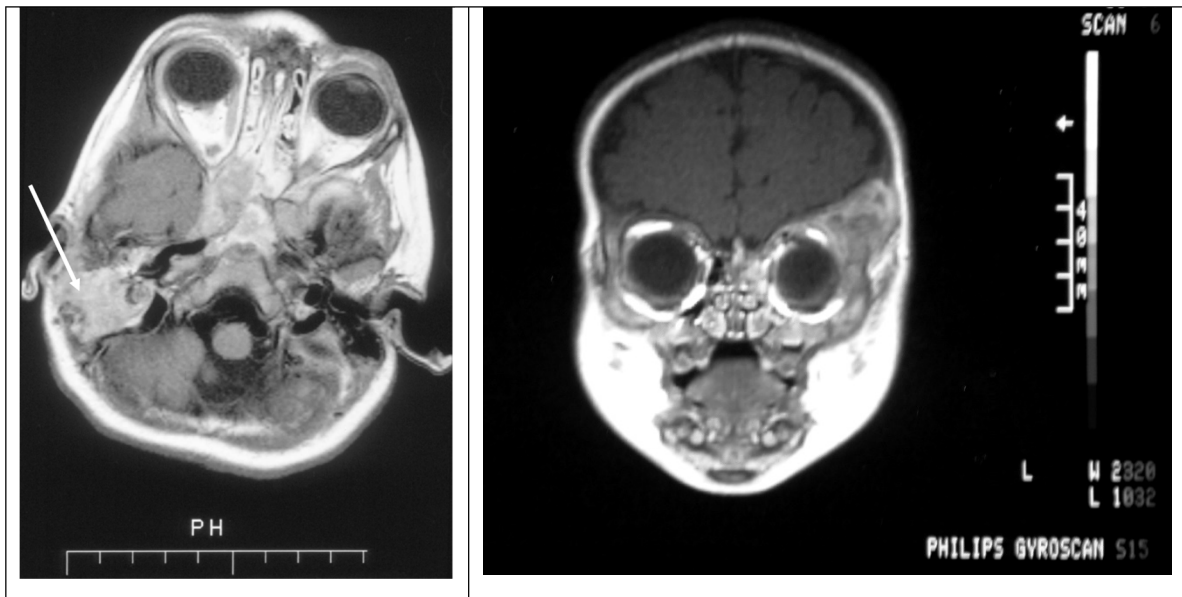


Figure 5 Example of CNS-risk lesions

Lesions in the calvarium (frontal, parietal, and occipital bone) are not considered as “CNS-risk” lesions (Figure 6).

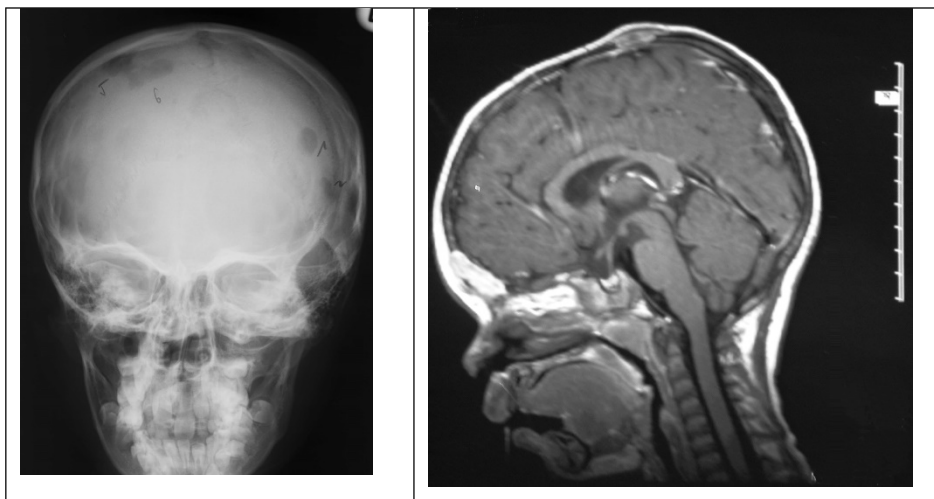


Figure 6. Example of non-CNS-risk lesions

5.4.2.2.2 Multifocal bone disease:

Multifocal bone (MFB) LCH is defined as two or more lesions in two or more different bones verified by x-ray or MRI. Lesions visible on nuclide or PET scan only, are excluded. The rare occurrence of two lesions within one anatomical bone is

considered as a single lesion.

5.5 Response Evaluation

5.5.1 Definition of disease state

Disease state categories to be used in LCH-IV-G-2016 study are summarized in Table VIII.

Table VIII: Disease state categories

Main Category	Sub-categories	Definition
NON ACTIVE DISEASE (NAD)		Resolution of all signs/ symptoms (no evidence of disease)
ACTIVE DISEASE (AD)		
Better	Regressive disease	Regression of signs/ symptoms, no new lesions
Stable	Stable disease	Persistence of signs or symptoms, no new lesions
Worse	Progressive disease*	Progression of signs or symptoms and/or appearance of new lesions

* Progression of skeletal lesions is defined as unequivocal enlargement of the size of existing lesions and/or appearance of new lesions

All imaging studies are part of regular patient care. Indication for timing and modality will be decided by the treating physician. All imaging studies [such as at diagnosis, after induction course 1 (evaluation time point 1, EP1) and eventually after induction course 2 (evaluation time point 2, EP2)] will centrally be reviewed at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt, in order to screen the inclusion criteria. However, it is recommended that all imaging studies will be referenced, independent of participating in the trial or not.

5.5.2 Response categories

Assessment of disease response is based on the three categories of response:

Better, Intermediate and Worse (**Table IX**). **They express a comparison of a current disease state to that at the last previous evaluation and are mandatory for therapeutic decisions!**

Table IX: Definition of response categories

Response category	Definition
BETTER	<ul style="list-style-type: none"> • Complete disease resolution (NAD) • Regression (AD better)
INTERMEDIATE	<ul style="list-style-type: none"> • Stable (unchanged)
WORSE	<ul style="list-style-type: none"> • Progression*

* Progression of skeletal lesions is defined as unequivocal enlargement of the size of existing lesions and/or appearance of new lesions; in patients with risk organ involvement the overall response (and hence the therapeutic decision) depends on response in risk organs.

5.6 Clinical Classification of LCH

The clinical classification of LCH is presented in Table X. Lymph-node involvement is counted as separate organ involvement, except for the draining lymph-nodes of bone or skin lesions. A bone lesion **with contiguous soft tissue** involvement is considered a single lesion.

Table X: Clinical classification of LCH for stratification in Group 1 or 2

Disease categories:	Definitions:
Single System LCH (SS-LCH)	One organ/system involved (uni- or multifocal): <ul style="list-style-type: none"> • Bone unifocal (single bone) or multifocal (>1 bone) • Skin • Lymph node (not the draining lymph node of another LCH lesion) • Lungs • Central nervous system • Other (e.g. thyroid, thymus)
Multisystem LCH (MS-LCH)	Two or more organs/systems involved With or without involvement of “Risk Organs” (e.g. hematopoietic system, liver, spleen)

5.7 Stratification for the First-Line Therapy

Patients with indication for systemic therapy are stratified by the treating physician at diagnosis into two groups:

5.7.1 GROUP 1 – Multisystem LCH

- Two or more organs/systems involved, with or without involvement of “Risk Organs” (e.g. hematopoietic system, liver, or spleen)

5.7.2 GROUP 2 –Single-system LCH

- isolated “CNS-risk” lesion (for definition see Section 6.4.2.2.1)
- multifocal bone lesions (MFB)

6 OVERALL TREATMENT CONCEPT

The trial LCH-IV-G-2016 is a controlled multi-center, randomized, open label, phase III trial, which is closely associated to the international collaborative trial LCH-IV. Patients with LCH who do not meet criteria for Stratum I or II (e.g., single bone lesion (not CNS-risk) or with neurodegenerative LCH) should be enrolled in the “Deutsches Register für Langerhanszell Histiozytosen im Kindes- und Jugendalter LCH-REG-DE 2013“. Also patients with LCH who meet criteria for Stratum I or II should be included in this registry, when receiving Intensive courses I/II of Stratum I or Second-Line Intensive course of Stratum II respectively. However prestudy inclusion in the registry is not an inclusion criterion for the study LCH-IV-G-2016.

The study LCH-IV-G-2016 includes the following Strata:

- **STRATUM I:** First-line therapy for patients with MS-LCH (Group 1) and patients with SS-LCH (isolated CNS-risk or multifocal bone lesions) (Group 2). After a standardized induction therapy (which is NOT part of the trial), one out of three experimental continuation therapeutic strategies (Group 1) or one experimental continuation therapeutic strategy (Group 2), respectively, will be randomly compared to the standard arm.
- **STRATUM II:** Second-line treatment for non-risk LCH. After a standardized induction therapy (which is NOT part of the trial), one experimental continuation therapeutic strategy will be randomly compared to the standard arm.

Patients may be enrolled in multiple strata sequentially as dictated by the course of their disease. Treatment in any stratum requires a separate enrollment process, including provision of informed consent at the time of each enrollment, regardless of prior enrollments on LCH-IV-G-2016.

7 STRATUM I: FIRST-LINE TREATMENT

7.1 Aims

- Prolongation and/or intensification of the continuation therapy will reduce the cumulative incidence of reactivations children with LCH.

7.2 Study Endpoints

7.2.1 Primary endpoint

- Reactivation-free survival (please refer to Section 7.12.2.1)

7.2.2 Secondary endpoints

For both groups, secondary aims are the investigation of following secondary endpoints:

- Overall survival
- Incidence of permanent consequences
- The proportion of patients alive and free of disease without permanent consequences
- Cumulative incidence of reactivations in risk organs
- Treatment-related toxicity

7.3 Inclusion Criteria and Enrollment for First Line treatment (Stratum I)

7.3.1 Inclusion criteria

- Age: Patients must be less than 18 years of age at the time of enrollment.
- Diagnosis: Patients must have referenced histological verification of the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis according to the criteria described in Section 5.1
- No systemic therapy for LCH prior to the standardized induction therapy, e.g., prior to Initial Course 1 (IC-1) and, eventually, Initial Course 2 (IC-2) (pre-study)
- Evaluation demonstrates NAD after IC-1 (EP-1; independent of involvement of risk organs) or NAD or AD better after IC-2 (EP-2; only for patients without involvement of risk organs) (see Fig. 7) [imaging studies need to be referenced regarding treatment response to initial course(s) (pre-study)]

Please note that according to international standards, randomization has to be performed within 9 weeks after start of intensive treatment for patients

receiving IC-1 only and within 17 weeks after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively

Male subjects able to father children and female subjects of childbearing potential and at risk for pregnancy must agree to use a highly effective method of contraception (e.g., barrier contraception for males, contraceptive pill ("Pill") for female) throughout the study and for at least 90 days (male subjects) or 30 days (female subjects) after the last dose of assigned study treatment. Nevertheless, especially male patients should be willing to comply with sexual abstinence during the study treatment.

Signed informed consent of parent(s)/legal guardian(s) and/or patient (when applicable depending on age and patient's compliance) prior to any protocol procedure

7.3.2 Exclusion Criteria

- Patients with any active disease after IC-1 or patients with active disease intermediate/worse (for patients without involvement of risk organs) or any active disease (for patients with involvement of risk organs) after IC-2 (see Fig.7)
- Hypersensitivity for one of the trial drugs or any of its excipients and hypersensitivity to any other vinca-alkaloid or any of its excipients
- Leukopenia, which is not caused by LCH
- Severe uncontrolled infection
- Stomatitis or ulcers of the gastrointestinal tract
- Pregnancy (patients of child-bearing age must be appropriately tested before chemotherapy)
- Breastfeeding
- Participation in other clinical trials according to German drug law (§§40ff AMG)

7.3.3 Enrollment procedure

- **Informed consent**

Both patient (if applicable) and parents or the legal guardians of the patients must sign a written informed consent.

- **Enrollment and randomization**

For randomization, the patient has to meet all inclusion criteria for the respective Stratum and group and must not meet any of the exclusion criteria.

For patients who have NOT been enrolled for the registry, enrollment for the

randomized trial will be managed through the **web-based central clinical trial database on** <https://histio.ehealth-systems.at> (for detailed instructions see ISF) and randomization will be performed as indicated above.

7.3.4 Randomization

Group 1 MS-LCH

The response evaluation showed “NAD” within 2 weeks after the end of Initial Course 1 (Evaluation time point 1), or “NAD” or “AD Better” in non-risk organs within 2 weeks after Initial Course 2 (Evaluation time point 2). This means that at the time-point for randomization the patient has no more risk organ involvement. Hence, patients with residual RO involvement are not eligible for this randomization, but may be eligible for Stratum II. Imaging studies will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt, and in selected patients, eligibility may be discussed with the treating physician. All other inclusion criteria have to be fulfilled, and the patient must not meet any exclusion criterion. There is no gender-specific randomization. Randomization has to be performed within 9 weeks after start of intensive treatment for patients receiving IC-1 only and within 17 weeks after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively.

Group 2 SS-LCH (isolated tumorous CNS lesion or multifocal bone lesions)

The response evaluation showed “NAD” within 2 weeks after the end of Initial Course 1 (Evaluation time point 1), or “NAD” or “AD Better” within 2 weeks after the end of Initial Course 2 (Evaluation time point 2). Imaging studies will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt, and in selected patients, eligibility may be discussed with the treating physician. All other inclusion criteria have to be fulfilled, and the patient must not meet any exclusion criterion. There is no gender-specific randomization. Randomization has to be performed within 9 weeks after start of intensive treatment for patients receiving IC-1 only and within 17 weeks after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively.

7.3.4.1 Randomization time-point

For both Group 1 and Group 2:

within 9 weeks after start of therapy in patients receiving IC-1 only

or

within 17 weeks after start of therapy in patients receiving both OC-1 and IC-2

7.3.4.2 Randomization procedure

The randomization will be managed through the **web-based central clinical trial database** on <https://histio.ehealth-systems.at> for detailed instructions see IFS.

7.4 First-Line Therapy

In the following section, the whole first line therapy will be depicted, e.g. standardized intensive courses (not part of the trial) and continuation therapy (randomized trial). For a better overview, a grey background indicates treatment/diagnostics which are not part of this randomized trial.

The treatment plans for Group 1 (MS-LCH) and Group 2 (SS-LCH) will be separately described.

7.4.1 First-Line therapy for Group 1 (MS-LCH)

The overall therapy plan (initial course 1 and 2 (not part of the study) as well as continuation therapy as randomized study) for Group 1 is presented in **Figure 7** intervention schema **A**.

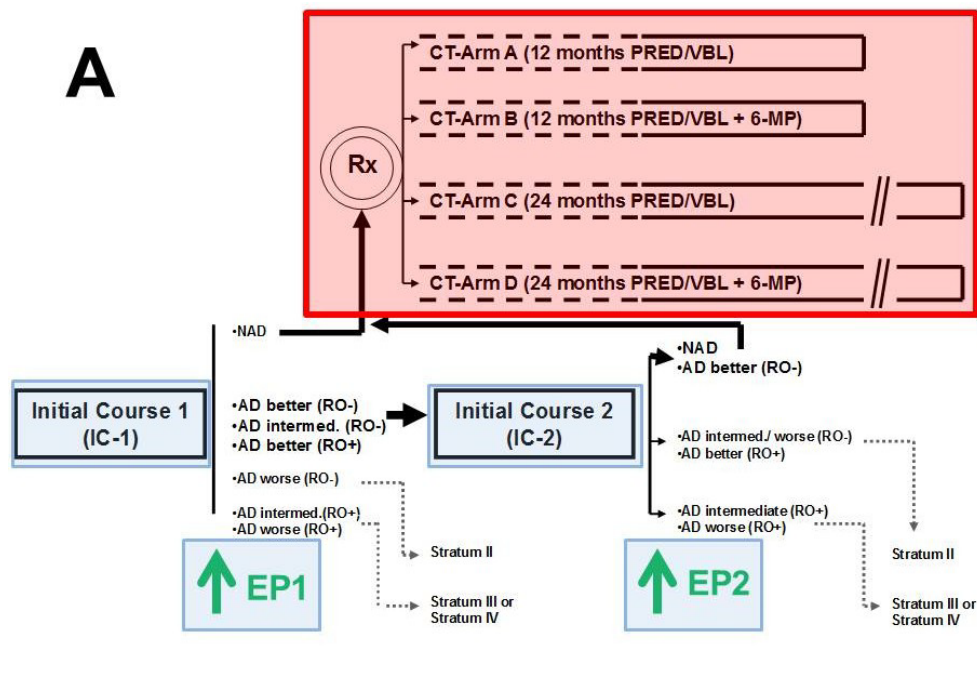


Figure 7. Stratum I: Overall therapy plan for Group 1 (MS-LCH)

Legend



Randomized clinical trial



NOT included in randomized clinical trial (regular patient care)

AD active disease; NAD non active disease

PRED prednisone; VBL vinblastine; 6-MP 6-mercaptopurine;

MTX methotrexate; Indo indomethacin

RO- /RO+ risk organs not involved / involved

EP evaluation / evaluation point

Rx randomization

CT continuation (maintenance) therapy

7.4.1.1 Stratum I, Group 1 (Figure 7)

Patients with multi-system (MS)-LCH are eligible for Stratum I group 1 independent whether risk-organs are involved (RO+) or not (RO-) (for details see 3.4.). All patients receive **standard** treatment with initial course 1 (IC-1) consisting of prednisone (PRED) and vinblastine (VBL) (see below), which is **NOT** part of the trial, but of regular patient care (indicated by the blue box). Further therapy depends on response evaluation within 2 weeks after the end of IC-1 (evaluation point EP1, which is **NOT** part of the clinical trial but of regular patient care, as indicated by the blue box). Depending on the therapy response assessed at EP1, patient will either immediately proceed to group 1 continuation (maintenance) therapy (CT) and will be eligible for randomization as part of the trial (red box), or will receive another initial treatment course (IC-2), which is **NOT** part of the study (indicated by the blue box), or will be taken off Stratum I. Patients receiving initial course 2 will be re-evaluated within 2 weeks after end of IC-2 (EP2, which is not part of the study as indicated by the blue

box), and, depending on the result, will proceed to group 1 continuation therapy or will and be taken off Stratum I. Although there are no firm data, it is suggested to perform the evaluation within few days after end of IC-1 and IC-2 and to continue chemotherapy as soon as possible (after evaluation images are referenced, if necessary). This suggestion is based on the theoretical concern that longer periods of chemotherapy interruption are associated with and increased risk of reactivation.

In other words, only patients with sufficient treatment response at EP-1 or at EP-2 after initial course I and/or II, both of which are **NOT** part of the trial (indicated by the blue box) will be eligible for the clinical trial (optimization of continuation therapy, indicated by the red box).

Initial Treatment (NOT part of the trial) (Figure 8)

All patients of Stratum I will receive Initial Course 1, and eventually Initial Course 2, which is standard care and therefore not part of the clinical trial.

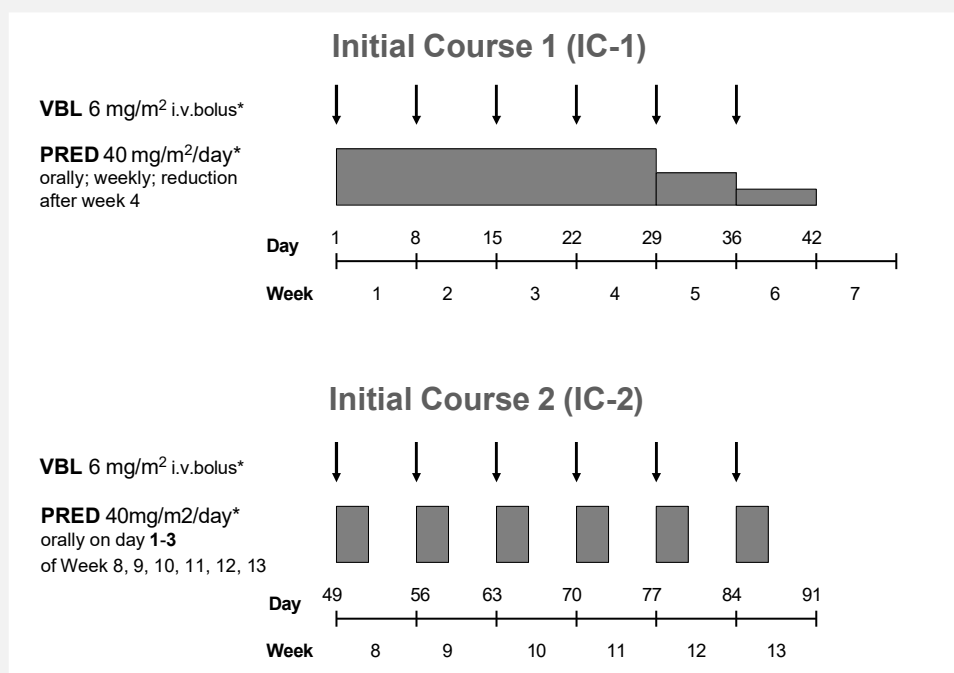


Figure 8. Stratum I: Initial Course 1 (IC-1) and Initial Course 2 (IC-2) (NOT part of this trial)

7.4.1.1.1 Initial Course 1 (IC-1) (NOT part of the trial)

IC-1 is presented on

Figure 8. It consists of:

- Continuous oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses for 4 weeks, tapering over a period of 2 weeks.
- Vinblastine (VBL) 6 mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 of weeks 1, 2, 3, 4, 5, 6. (For dose modification refer to **Section 7.9**)

Further therapy (Initial course 2 or maintenance therapy) depends on response after IC-1 (eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

Neuroradiology, University of Frankfurt):

- ⇒ Patients with NAD proceed to **Continuation therapy** and may be enrolled in the randomized trial
- ⇒ Patients with **AD better** or **intermediate** in **non-risk organs** and those with **AD better in risk organs** proceed to standard treatment **Initial Course 2 (NOT part of the trial)**
- ⇒ Patients with AD **worse in non-risk organs** will be taken off the study, but may proceed to standard second-line intensive treatment **STRATUM II (NOT part of the trial)**.
- ⇒ Patients with **AD intermediate** or **worse in risk organs**, who meet the organ dysfunction eligibility criteria specified in (Table XI): please contact the Chair of the study group

7.4.1.1.2 Group 1: Initial Course 2 (IC-2) (NOT part of the trial)

IC-2 is presented on

Figure 8. It consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses for 3 days every week, weeks 8-13.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 of week 8, 9, 10, 11, 12, and 13 (For dose modification refer to **Section 7.9**)

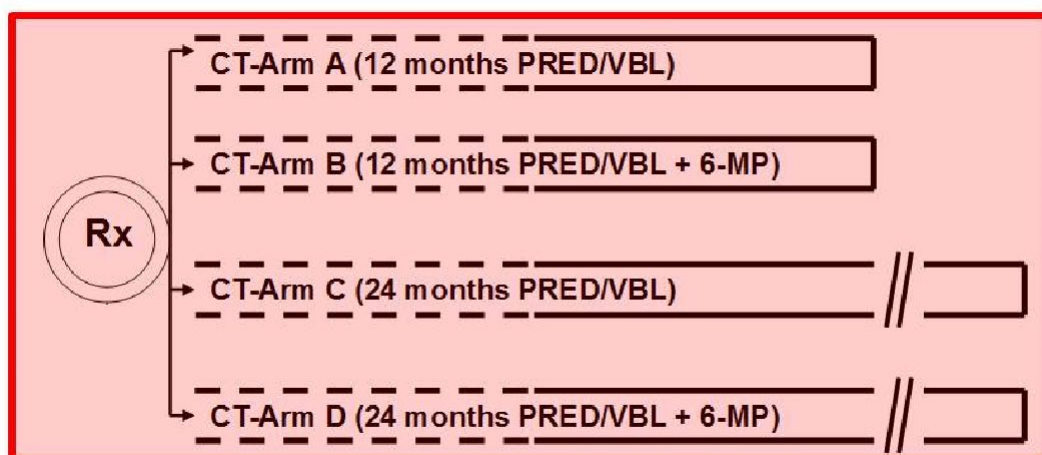
Further therapy depends on Response after IC-2 (eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt):

- ⇒ Patients with NAD and those with AD better in non-risk organs proceed to **Continuation therapy** and may be enrolled in the randomized trial
- ⇒ Patients with AD intermediate or worse in non-risk organs, and those with AD better in risk organs, proceed to standard second-line intensive treatment **STRATUM II (NOT part of the trial)**.
- ⇒ Patients with AD intermediate or worse in risk organs, consider to **contact Chair of the study group**

7.4.1.2 Group 1: Continuation Therapy: Randomized trial

Patients who have NAD after the 6-week therapy with Course 1 (time point: EP-1) and those who have NAD or AD better in non-risk organs after another 6-week therapy with Course 2 (time point: EP-2) are eligible for continuation therapy and will be randomly assigned to one of the arms A-D (**eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt**):

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.



7.4.1.2.1 Continuation therapy Arm A

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **12 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 9**) consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus or infusion on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

For Stratum I, group 1, continuation arm A is considered as standard arm

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

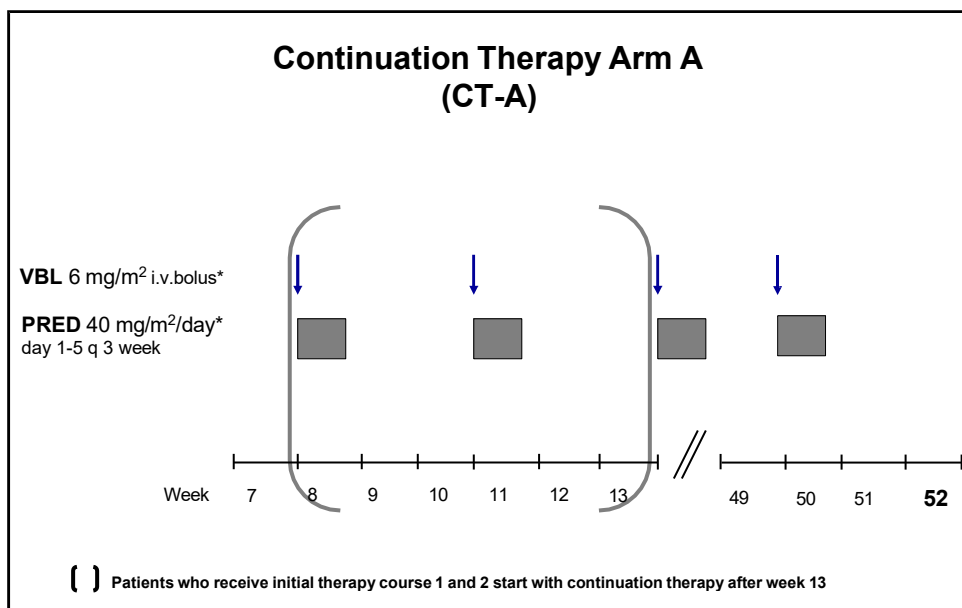


Figure 9. Stratum I: Continuation therapy Arm A (CT-A) for Group 1

7.4.1.2.2 Continuation therapy Arm B

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **12 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 10**) consists of:

Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.

Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.

Continuous oral mercaptopurine (MP) 50mg/m² daily, starting at day 1 of week 8 or 14.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

For Stratum I, group 1, continuation arm B is considered as experimental arm

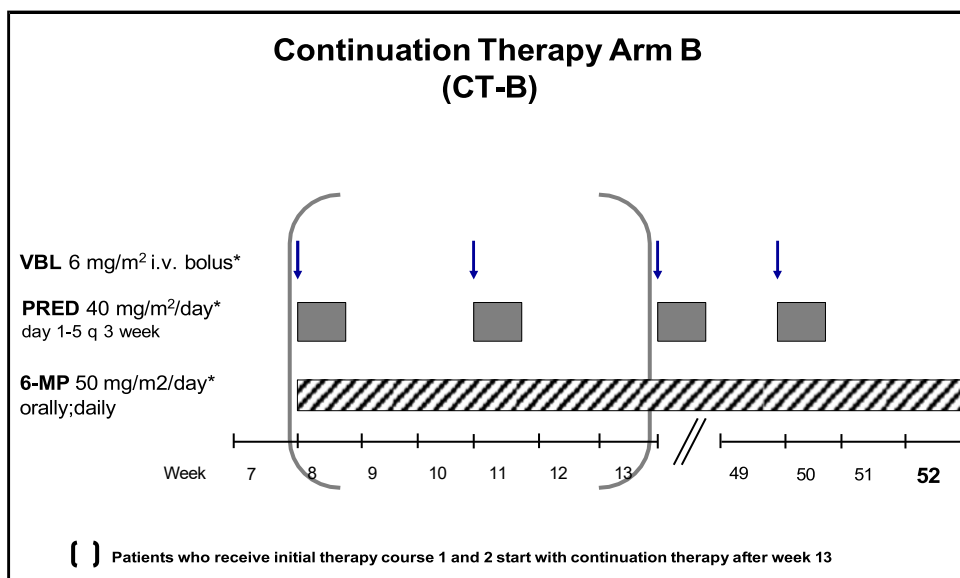


Figure 10. Stratum I: Continuation therapy Arm B (CT-B) for Group 1

7.4.1.2.3 Continuation therapy Arm C

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **24 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 11**) consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus or infusion on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to Section 7.9)

For Stratum I, group 1, continuation arm C is considered as experimental arm

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

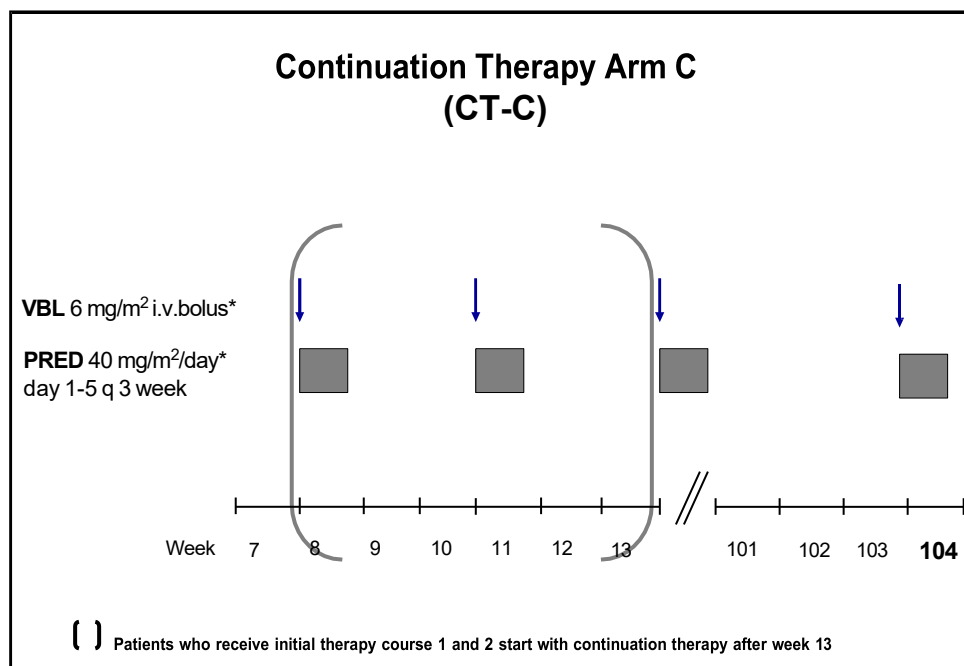


Figure 11. Stratum I: Continuation therapy Arm C (CT-C) for Group 1

7.4.1.2.4 Continuation therapy Arm D

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **24 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 12**) consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14.
- Continuous oral mercaptopurine (MP) 50mg/m² daily, starting at day 1 of week 8 or 14.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

For Stratum I, group 1, continuation arm D is considered as experimental arm

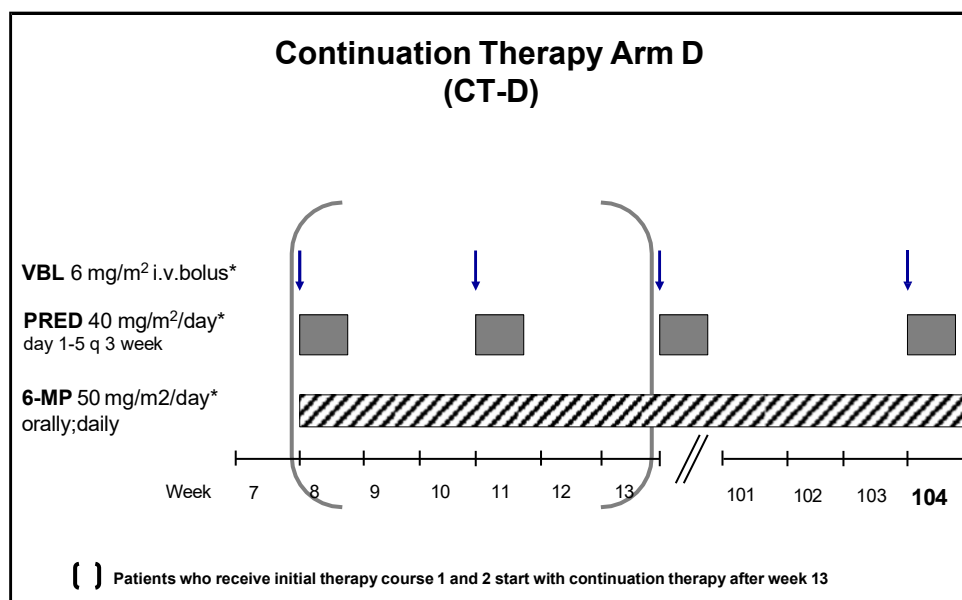


Figure 12. Stratum I: Continuation therapy Arm D (CT-D) for Group 1

7.4.2 First Line therapy for Group 2: SS-LCH (patients with isolated “CNS-risk” or multifocal bone lesions)

Stratum I, group 2 (Figure B): Patients with single-system (SS)-LCH (isolated CNS-risk or multifocal bone lesions; for details see 3.4) are eligible for Stratum I, group 2. All patients receive initial course 1 (IC-1) consisting PRED and VBL, which is **NOT** part of the trial (as indicated by the blue box). Further therapy depends on treatment response evaluated within 2 weeks after end of IC-1 (EP-1, which is NOT part of the trial but of regular patient care, as indicated by the blue box). Patients will either immediately proceed to group 2 continuation therapy, will receive another initial treatment course (IC 2), which is **NOT** part of the study (as indicated by the blue box), or will be taken off Stratum I. Patients receiving initial course 2 will be re-evaluated within two weeks after end of IC-2 (EP-2), and, depending on the result, will proceed to group 2 continuation therapy or will be taken off Stratum I. That means that only patients who sufficiently respond to treatment at EP-1 or at EP-2 after Initial Course I and/or II, which are **NOT** part of the trial will be eligible for the clinical trial (optimization of continuation therapy, red box).

Although there are no firm data, it is suggested to perform the evaluation within few days after end of IC-1 and IC-2 and to continue chemotherapy as soon as possible (after evaluation images are referenced, if necessary). This suggestion is based on the theoretical concern that longer periods of chemotherapy interruption are associated with and increased risk of reactivation.

The overall therapy plan for Group 2 is presented in **Figure 13**.

Initial course 1 (IC-1) and Initial Course 2 (IC-2) for patients assigned to Group2 are identical to those used in Group 1.

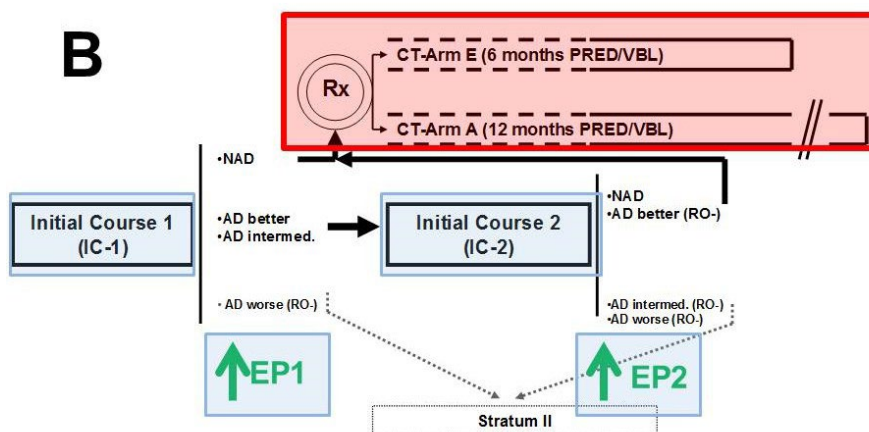


Figure 13. Stratum I: Overall therapy plan for Group 2 (SS-LCH with isolated “CNS-Risk” or multifocal bone lesions)

Legend



Randomized clinical trial



NOT included in randomized clinical trial (regular patient care)

AD active disease; NAD non active disease

PRED prednisone; VBL vinblastine; 6-MP 6-mercaptopurine;

MTX methotrexate; Indo indomethacin

RO- /RO+ risk organs not involved / involved

EP evaluation / evaluation point

Rx randomization

CT continuation (maintenance) therapy

7.4.2.1 Group 2: Initial treatment (**NOT** part of the study)

7.4.2.1.1 Group 2: Initial Course 1 (IC-1) (NOT part of the trial)

All patients of Stratum I will receive Initial Course 1, and eventually Initial Course 2, which is standard care and therefore not part of the clinical trial.

This course is identical to Initial course 1 (IC-1) in Group 1 (

Figure 8):

IC-1 consists of:

- Continuous oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses for 4 weeks, tapering over a period of 2 weeks.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus or infusion on day 1 of weeks 1, 2, 3, 4, 5, 6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

Further therapy depends on response assessment within 2 weeks after the end of IC-1 (**eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt**):

⇒ Patients with NAD proceed to **Group 2 Continuation therapy**.

⇒ Patients with **AD better** or **intermediate** proceed to **standard** Initial treatment **Course 2 (NOT part of trial)**

⇒ Patients with AD worse **in non-risk organs** will be taken off the study, but may proceed to standard second-line intensive treatment **STRATUM II (NOT part of the trial)**.

⇒ Patients who develop risk organ involvement under systemic therapy (very unlikely scenario) consider to contact Chair of study group

7.4.2.1.2 Group 2: Initial Course 2 (IC-2) (NOT part of the trial)

This course is identical to Initial Course 2 (IC-2) in Group 1 (see

Figure 8):

IC-2 consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses for 3 days every week, weeks 8-13.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 of week 8, 9, 10, 11, 12, and 13.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

Further therapy depends on response assessment within 2 weeks after the end of IC-2 (**eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt**):

⇒ Patients with NAD and those with AD better proceed to **continuation therapy**.

⇒ Patients with AD intermediate or worse in non-risk organs will be taken off the study, but may proceed to standard second-line intensive treatment **STRATUM II (NOT part of the trial)**.

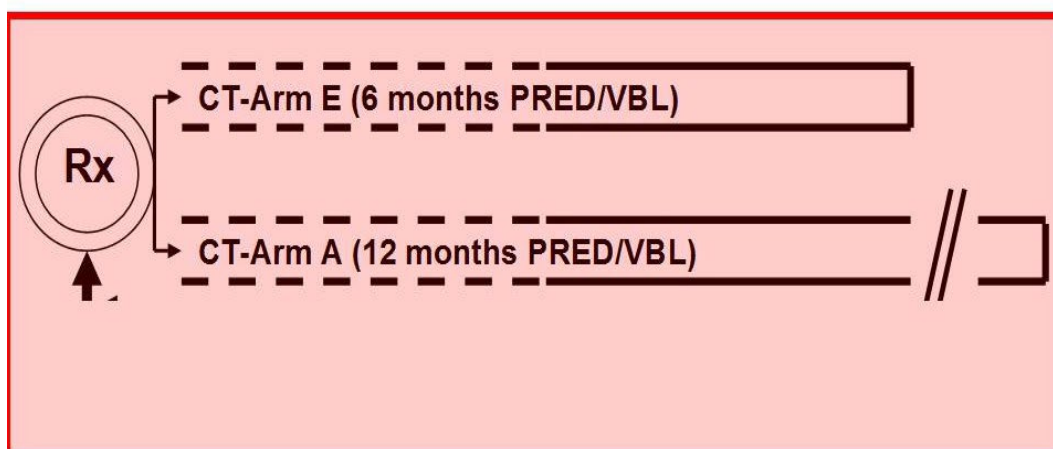
⇒ Patients who develop risk organ involvement under systemic therapy (very unlikely scenario) **consider to contact Chair of study group**.

7.4.2.2 Group 2: Continuation therapy (randomized study)

Patients who are NAD after 6 weeks Course 1 (time point EP-1) and those who are NAD or AD better after second 6 week Course 2 (time point EP-2) are eligible for continuation therapy and will be randomly assigned to the arms A and E (**eligibility**

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt):



7.4.2.2.1 Group 2: Continuation therapy Arm A

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **12 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 14**) and consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) $40\text{mg}/\text{m}^2$ daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14, respectively.
- Vinblastine (VBL) $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ i.v. bolus on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14, respectively.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

For Stratum I, group 2, continuation arm A is considered as experimental arm

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

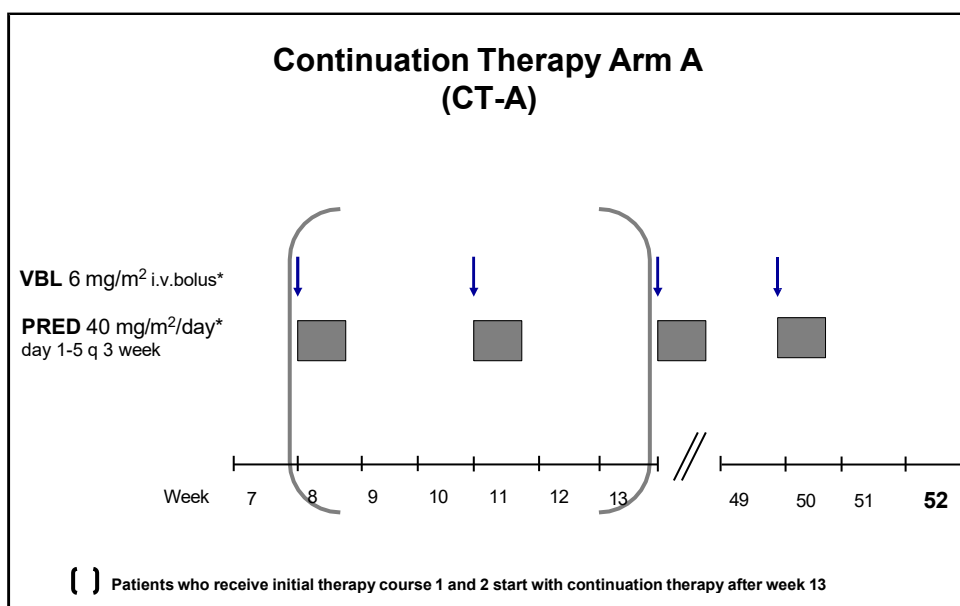


Figure 14. Stratum I: Continuation therapy Arm A (CT-A) for Group 2

7.4.2.2.2 Group 2: Continuation therapy Arm E

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of IC-1 or IC-2, respectively, and lasts for total therapy duration of **6 months** (calculated from start of the Initial Course 1). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

Therapy (**Figure 15**) consists of:

- Oral prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily in three divided doses, day 1-5 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14, respectively.
- Vinblastine (VBL) 6mg/m²/dose i.v. bolus on day 1 q 3 weeks, starting at day 1 of week 8 or 14, respectively.

The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications). Please see Flow chart and comments 7.6.

(For dose modifications refer to **Section 7.9**)

For Stratum I, group 2, continuation arm E is considered as standard arm

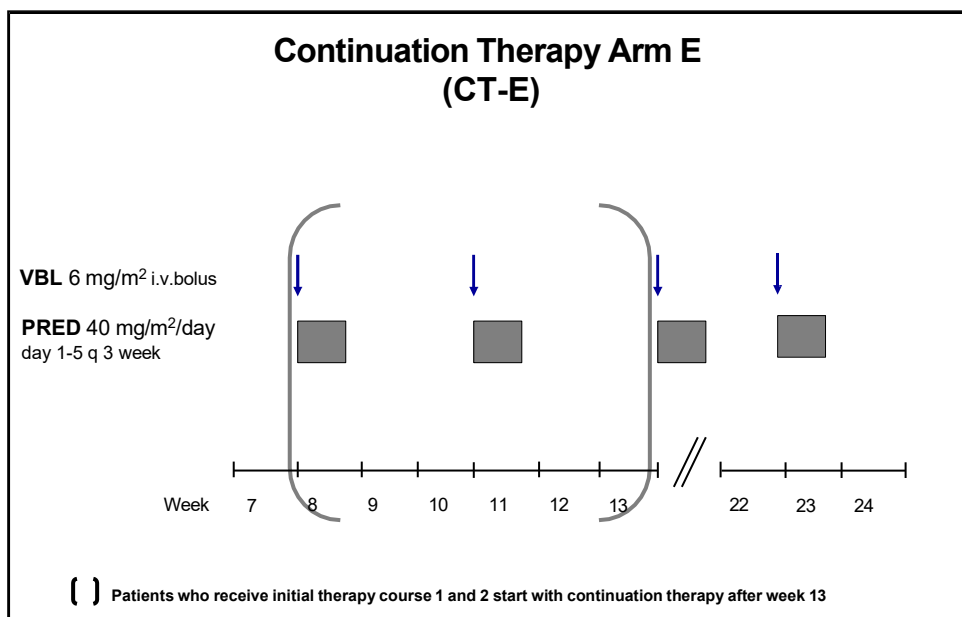


Figure 15. Stratum I: Continuation therapy Arm E (CT-E) for Group 2

7.5 Criteria for Removal from Study

7.5.1 Off-Study Criteria

- Refusal of randomization

Delayed time point of randomization or start of continuation therapy (latest at week 9 after start of intensive treatment for patients receiving IC-1 only and at week 17 after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively)

- Major deviation from treatment protocol (e.g., response assessment not within 2 weeks after completion of respective intensive treatment; treatment intensification with other immunosuppressive drugs; cumulative treatment dosage deviates¹ more than 10% from treatment protocol)
- Pregnancy
- Excessive toxicity (after discussion with the Chair of the study group)
- Progressive disease (after discussion with the Chair of the study group)
- Death
- Diagnosis of a malignant neoplasm
- Refusal of further protocol therapy by patient/ parent/ guardian or withdrawal of consent for any further data submission

¹ Treatment reduction is accepted for medical reasons, such as toxicity or infectious complications.

7.6 Flowchart Stratum I

	Regular patient care		Study LCH-IV-G-2016							
Therapy and Assessments	First line intensive therapy ¹⁾	Evaluation of treatment response ²⁾	Screening	Baseline ³⁾	Continuation therapy ⁴⁾	End of Treatment ⁷⁾	Follow-up ⁹⁾			
Time Frame		≤ 2 weeks after end of intensive therapy (EP1 after IC-1 or EP2 after IC-1/IC-2)	≤ 9 weeks (for patients receiving IC-1 only) or ≤ 17 weeks (for patients receiving IC-1 and IC-2) after start of therapy, respectively	≤ 9 weeks (for patients receiving IC-1 only) or ≤ 17 weeks (for patients receiving IC-1 and IC-2) after start of therapy, respectively)	Regular visit at each cycle of chemotherapy	0 – 3 months after end of continuation therapy	4 – 6 months	7 – 12 months	13 – 18 months	19 –24 months
							after end of continuation therapy			
Informed Consent			X							
Review Inclusion Criteria			X							
Review Exclusion Criteria			X							
Randomization				X						
Medical History	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Height/Weight	X			X	X	X	X	X	X	X
Physical Exam	Regular assessment depends on disease	Assessment depends on site of disease and on		X	X	X	X	X	X	X
Blood Pressure				X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory						X	Assessment depends on disease			

• Full blood count	involvement and on physician's discretion	physician's discretion and may include clinical evaluation, laboratory tests and/or imaging		X	X ⁵⁾	X	involvement and per physician's discretion and may include laboratory tests and/or imaging			
• Glucose				X	X	X				
• Bilirubin				X	X	X				
• Liver enzymes (ALT, AST)				X	X ⁵⁾	X				
• Creatinine				X	X	X				
• Pregnancy Test				X	X ⁶⁾					
Imaging studies						X ⁸⁾				
Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events					X	X				
Medication Compliance					X					

¹⁾First line intensive therapy is considered as regular patient care, and is therefore NOT part of the study (columns labeled in grey); stratification into group 1 or 2 depends on findings at basic diagnostic evaluation (medical history, clinical findings, laboratory tests, imaging studies); all patients will receive IC-1 and, depending on response to IC-1, eventually IC-2.

²⁾Evaluation of response to intensive therapy is considered as regular patient care, and is therefore NOT part of the study (columns labeled in grey); evaluation of response to treatment may include medical history, clinical evaluation, laboratory tests and/or imaging, depending on the site of involvement of the disease. MRI/CT scans performed for basic diagnostic and for response evaluation should be referenced at the University of Frankfurt as part of regular patient care.

NOTE: referenced evaluation of treatment response by MRI/CT, which is performed as regular patient care, is needed to include patients into study LCH-IV-G-2016; as noted above, this reference should be performed at the University of Frankfurt as regular patient care.

IMPORTANT: According to international standards, evaluation response is performed within one week after end of intensive therapy (IC-1 and IC-2, respectively). Therefore, imaging studies for response evaluation should be planned early. This will allow that potential study patients can be included in the study LCH-IV-G-2016 as randomization needs to be performed ≤ 9 weeks (for patients receiving IC-1 only) or ≤ 17 weeks (for patients receiving IC-1 and IC-2) after start of therapy, respectively.

³⁾ Baseline visit includes randomization, medical history (including medication), and a full physical exam including Karnofsky/Lansky score, the assessment of

lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. In addition, body height, body weight and blood pressure will be assessed, and laboratory tests will be performed including full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, glucose and highly sensitive pregnancy test (blood test).

4) Continuation therapy will start ≤ 9 weeks (for patients receiving IC-1 only) or ≤ 17 weeks (for patients receiving IC-1 and IC-2) after start of therapy, respectively, except further delay is indicated by medical reasons. At the regular visits during continuation therapy, patients will be seen by the physician at each cycle of chemotherapy (administration of intravenous vinblastine/start of oral prednisone). The time between the start of two consecutive chemotherapy cycles during continuation therapy should not be shorter than 18 days or longer than 4 weeks; however, start of the next cycle of chemotherapy may be delayed due to medical reasons (e.g., infectious complications).

At each regular visit, medical history will be taken [medication compliance (including a copy of the patient's diary), adverse events], and a full physical exam will be performed, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. In addition, body height, body weight and blood pressure will be assessed. In each of the regular visits, laboratory tests will be performed including full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose.

Please note that oral prednisolone, which can substitute oral prednisone without change of dosage, is available as tablets (e.g., 1 mg), which even can safely be divided. It is possible to dissolve the tablets in some water immediately prior to use. As even very young patients are able to drink, the administration of prednisolone is considered to be unproblematic. For patients randomized for additional mercaptopurine, it is important to note that the compound is available as tablets (10 mg and 50 mg), but also as suspension formulation which is easy to accurately dose even at small amounts. The acceptance of this formulation by very young children is excellent (Mulla, H. et al., J Oncol Pharm Pract, 2016).

5) It is important to note that in patients receiving additional mercaptopurine, full blood count needs to be performed weekly during the first month, then – if no major immunosuppression is seen - at each of the regular visits. This recommendation is based on published data and recommendations in patients suffering from inflammatory bowel disease who receive similar dosages of mercaptopurine. These references describe that severe myelosuppression with an increased infectious risk has been seen in very few patients ($<0.5\%$), and usually develops during the first month of administration of the drug. Therefore, weekly controls are recommended during the first month after starting mercaptopurine, and prolongation of the interval between the controls after 4 weeks in those patients who do not have major myelosuppression during the first month (Lewis, Clin Gastroenterol Hepatol, 7, 2009: 1195; Cunliffe and Scott, Aliment Pharmacol Ther 16, 2002: 547). Please see also section 7.10 for dose modification.

Similarly, the assessment of liver enzymes has to be performed at each of the regular visits. This time interval is much shorter than stated in the recommendations given for patients who receive similar dosages of mercaptopurine for inflammatory bowel disease; according to these recommendations, the

assessment of liver enzymes should be performed every three months (“Colitis ulcerosa”, ed by Jan Richert, 2014, epubli GmbH). It is important to note that the international consensus statement of the “Ponte di Legno” group (representatives of 15 collaborative childhood ALL groups treating annually by far more than 1000 pediatric patients with ALL worldwide) recommends no assessment of liver enzymes in asymptomatic children receiving a combination of mercaptopurine and methotrexate (similar dosage as given in LCH) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (Aricó, Leukemia, 19, 2005: 1145). Therefore it is important to note that beside the required assessment of liver enzymes at each of the regular visits, liver enzymes need to be assessed in shorter intervals if clinical symptoms are noted in children receiving mercaptopurine for LCH (e.g. in the diary or reported on a regular visit).

⁶⁾ At each visit, pregnancy testing is mandatory for female patients with childbearing potential according to CTFG recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. The last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.

⁷⁾ End of treatment (EOT) visit should be performed within the first 3 months after cessation of continuation therapy. Assessments include medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication), measurement of body height, body weight, and blood pressure, and a full physical exam, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. Laboratory tests will be performed including full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose. Please note that the last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.

⁸⁾ At end of treatment, imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

⁹⁾ Follow-up visits should be performed at least once between 4 months and 6 months, between 7 and 12 months, between 13 and 18 months, and between 19 and 24 months after end of continuation therapy, respectively. Assessments include medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events), measurement of height, weight, and blood pressure and a full physical exam, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. Laboratory tests such as full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose, as well as imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

Abbreviations: EP evaluation point, IC intensive course; AST aspartate aminotransferase; ALT alanine aminotransferase

7.7 Description of Visits in Stratum I: Group 1 and 2

Baseline visit includes

- Randomization
- Medical history (including medication)
- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests including
 - Full blood count
 - Liver enzymes
 - Bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose
 - Highly sensitive pregnancy test (blood test).

Continuation therapy starts latest at week 9 after start of intensive treatment for patients receiving IC-1 only and latest at week 17 after start of intensive treatment for patients receiving both IC-1 and IC-2, respectively, except further delay is indicated by medical reasons. At the regular visits during continuation therapy, patients will be seen by the physician at each cycle of chemotherapy (administration of intravenous vinblastine/start of oral prednisone).

Regular visits during continuation therapy include

- Medical history [medication compliance (including a copy of the patient's diary), adverse events]

Please note that oral prednisolone, which can substitute oral prednisone without change of dosage, is available as tablets (e.g., 1 mg), which even can safely be divided. It is possible to dissolve the tablets in some water immediately prior to use. As even very young patients are able to drink, the administration of

prednisolone is considered to be unproblematic. For patients randomized for additional mercaptopurine, it is important to note that the compound is available as tablets (10 mg and 50 mg), but also as suspension formulation which is easy to accurately dose even at small amounts. The acceptance of this formulation by very young children is excellent (Mulla, H. et al., J Oncol Pharm Pract, 2016).

- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory test
 - Full blood count
 - Liver enzymes
 - Bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose

Please note that in patients receiving additional mercaptopurine, full blood count needs to be performed weekly during the first month, then – if no major immunosuppression is seen - at each of the regular visits. This recommendation is based on published data and recommendations in patients suffering from inflammatory bowel disease who receive similar dosages of mercaptopurine. These references describe that severe myelosuppression with an increased infectious risk has been seen in very few patients (<0.5%), and usually develops during the first month of administration of the drug. Therefore, weekly controls are recommended during the first month after starting mercaptopurine, and prolongation of the interval between the controls after 4 weeks in those patients who do not have major myelosuppression during the first month (Lewis, Clin Gastroenterol Hepatol, 7, 2009: 1195; Cunliffe and Scott, Aliment Pharmacol Ther 16, 2002: 547). Please see also section 7.10 for dose modification.

Similarly, the assessment of liver enzymes has to be performed at each of the regular visits. This time interval is much shorter than stated in the recommendations given for patients who receive similar dosages of mercaptopurine for inflammatory bowel disease; according to these recommendations, the assessment of liver enzymes should be

performed every three months (“Colitis ulcerosa”, ed by Jan Richert, 2014, epubli GmbH). It is important to note that the international consensus statement of the “Ponte di Legno” group (representatives of 15 collaborative childhood ALL groups treating annually by far more than 1000 pediatric patients with ALL worldwide) recommends no assessment of liver enzymes in asymptomatic children receiving a combination of mercaptopurine and methotrexate (similar dosage as given in LCH) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (Aricó, Leukemia, 19, 2005: 1145). Therefore it is important to note that beside the required assessment of liver enzymes at each of the regular visits, liver enzymes need to be assessed in shorter intervals if clinical symptoms are noted in children receiving mercaptopurine for LCH (e.g. in the diary or reported on a regular visit),

- Pregnancy testing is mandatory for female patients with childbearing potential according to CTFG recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. The last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy. **End of treatment (EOT) visit** should be performed within the first 3 months after cessation of continuation therapy and includes
- Medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication)
- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests including
 - Full blood count
 - Liver enzymes
 - bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose
- Please note that the last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.

- Imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

Follow-up visits should be performed at least once between 4 months and 6 months, between 7 and 12 months, between 13 and 18 months and between 19 and 24 months after end of continuation therapy, respectively, and include

- Medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication)
- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests such as full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose, as well as imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

7.8 Investigational Products in Stratum I

7.8.1 Mercaptopurine

Mercaptopurine [1,7-dihydro-6H-purine- 6-thione monohydrate] (Fig. 15.1) is a purine antagonist. It is a pro-drug that is converted intracellularly. Mercaptopurine is first converted to thioinosine monophosphate (TIMP) by the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT). TIMP inhibits purine synthesis. TIMP is sequentially metabolized to thioguanine monophosphate (TGMP) and then to thioguanosine triphosphate (TGTP). The cytotoxic effect of mercaptopurine is a result of the incorporation of these nucleotides into DNA. Mercaptopurine is an immunosuppressant. Mercaptopurine is specific for the S phase of the cell-cycle [49].

Mercaptopurine is merchandise of various companies and commercially available; therefore, sites may use different articles of trade.

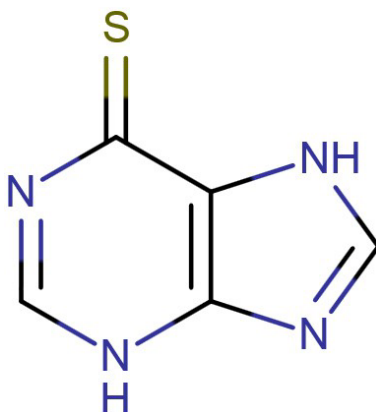


Fig. 15.1. Mercaptopurine [1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydrate]

Mercaptopurine is labeled use in children with acute leukemia.

A full overview of mercaptopurine, including a detailed description of efficacy and safety data from non-clinical experience can be found in the summary of the site specific product characteristics (Fachinformation).

7.8.1.1 Mechanism of action

Mercaptopurine is sulphydryl analogue of the purine base hypoxanthine and acts as a cytotoxic antimetabolite. Mercaptopurine is an inactive pro-drug which acts as a purine antagonist but requires cellular uptake and intracellular metabolism to thioguanine nucleotides for cytotoxicity. The mercaptopurine metabolites inhibit de novo purine synthesis and purine nucleotide interconversions. The thioguanine nucleotides are also incorporated into nucleic acids and this contributes to the cytotoxic effects of the drug. Mercaptopurine is converted into the active thioguanine nucleotides by the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. The conversion of mercaptopurine into its active thioguanine nucleotides is a stepwise process, via thioinosinic acid. Mercaptopurine can also undergo methylation by the enzyme thiopurine methyltransferase to form S-methylated nucleotides, which are also cytotoxic. Mercaptopurine competes with hypoxanthine and guanine for the enzyme hypoxanthine-

guanine phosphoribosyltransferase (HGPRTase) and is itself converted to thioinosinic acid (TIMP). This intracellular nucleotide inhibits several reactions involving inosinic acid (IMP) including the conversion of IMP to xanthylic acid (XMP) and the conversion of IMP to adenylic acid (AMP) via adenylosuccinate (SAMP). In addition, 6- methylthioinosinate (MTIMP) is formed by the methylation of TIMP. Both TIMP and MTIMP have been reported to inhibit glutamine-5-phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase, the first enzyme unique to the de novo pathway for purine ribonucleotide synthesis. Experiments indicate that radiolabeled mercaptopurine may be recovered from the DNA in the form of deoxythioguanosine. Some mercaptopurine is converted to nucleotide derivatives of 6-thioguanine (6-TG) by the sequential actions of inosinate (IMP) dehydrogenase and xanthylate (XMP) aminase, converting TIMP to thioguanlylic acid (TGMP). Animal tumors that are resistant to mercaptopurine have lost the ability to convert mercaptopurine to TIMP. It is not known exactly which of any one or more of the biochemical effects of mercaptopurine and its metabolites are directly or predominantly responsible for cell death. Mercaptopurine is an immunosuppressant. Mercaptopurine is specific for the S phase of the cell-cycle.

Multiple clinical trials have suggested that mercaptopurine added at a dosage as administered in LCH-IV-G-2016 to continuation treatment with other chemotherapeutic agents such as prednisone or MTX contributes to prevention of disease reactivation, although the individual impact of MP on the reactivation rate has never been investigated prospectively [4,10,12,34].

7.8.1.2 Clinical experience of mercaptopurine in pediatric patients

Mercaptopurine is used successfully as a maintenance drug in children with acute leukemia or in combination with azathioprine in children with severe ulcerative colitis and in combination with glucocorticoids in Crohn's disease.

7.8.1.3 Contraindications

- Patients who are hypersensitive to this drug or any of its excipients

7.8.1.4 Cave: Immunization using live organism, UV exposure, lactase-deficiency and the concomitant use of aminosalicylic acid

Immunization using a live organism vaccine has the potential to cause infection in immunocompromised hosts. Therefore, immunizations with live organism vaccines are

contraindicated in patients treated with mercaptopurine.

Patients with a complete deficiency of lactase should not receive mercaptopurine. Patients receiving mercaptopurine are more sensitive to sunlight and UV exposure. In case of concomitant use of aminosalicic acid, the dosage of mercaptopurine might have to be decreased.

7.8.1.5 Pharmacokinetics

Absorption

The bioavailability of oral mercaptopurine shows considerable inter-individual variability. When administered at a dosage of 75 mg/m² to 7 patients, the bioavailability averaged 16% of the administered dose, with a range of 5 to 37%. The variable bioavailability probably results from the metabolism of a significant portion of mercaptopurine during first-pass hepatic metabolism.

Distribution

The mean time to peak plasma concentration is 2.2 hours with a range of 0.5 to 4 hours. There is a negligible entry of mercaptopurine into cerebrospinal fluid. Plasma protein binding averages 19% over the concentration range 10 to 50 µg/mL (a concentration only achieved by intravenous administration of mercaptopurine at doses exceeding 5 to 10 mg/kg).

Metabolism

The main method of elimination for mercaptopurine is by metabolic alteration. The kidneys eliminate approximately 7% of mercaptopurine unaltered within 12 hours of the drug being administered. Variability in mercaptopurine metabolism is one of the major causes of interindividual differences in systemic exposure to the drug and its active metabolites. Mercaptopurine activation occurs via hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) and several Mercaptopurine enzymes to form 6-thioguanine nucleotides (6-TGNs). Mercaptopurine is inactivated via two major pathways. One is thiol methylation, which is catalyzed by the polymorphic enzyme thiopurine S-methyltransferase (TPMT), to form the inactive metabolite methyl-MP. TPMT activity is highly variable in patients because of a genetic polymorphism in the TPMT gene. For Caucasians and African Americans, approximately 0.3% (1:300) of patients have two non-functional alleles (homozygous-deficient) of the TPMT gene and have little or no

detectable enzyme activity. Approximately 10% of patients have one TPMT non-functional allele (heterozygous) leading to low or intermediate TPMT activity and 90% of individuals have normal TPMT activity with two functional alleles. Homozygous-deficient patients (two non-functional alleles), if given usual doses of mercaptopurine, accumulate excessive cellular concentrations of active thioguanine nucleotides predisposing them to mercaptopurine hydrochloride toxicity. Heterozygous patients with low or intermediate TPMT activity accumulate higher concentrations of active thioguanine nucleotides than people with normal TPMT activity and are more likely to experience mercaptopurine toxicity. Another inactivation pathway is oxidation, which is catalyzed by xanthine oxidase (XO) and forms 6-thiouric acid. This is excreted in the urine. The importance of the metabolism by xanthine oxidase relates to the fact that allopurinol inhibits this enzyme and retards the catabolism of mercaptopurine and its active metabolites. A significant reduction in mercaptopurine dosage is mandatory if a potent xanthine oxidase inhibitor and mercaptopurine are used simultaneously.

Excretion

The elimination half-life of mercaptopurine is 90 ± 30 minutes (in children < 1 h), but the active metabolites have a longer half-life. The apparent body clearance is 4832 ± 2562 mL/min/m² (children 800 mL/min/m²).

7.8.2 Adverse event and clinical toxicology

7.8.2.1 Side effects and drug reactions

The most relevant side effect of mercaptopurine is myelosuppression resulting in leukopenia, thrombocytopenia and anemia. Whether or not these manifestations demand modification or cessation of treatment and/or dosage depends both upon the response of the underlying disease and a careful consideration of supportive facilities (granulocyte and platelet transfusions) which may be available. Life-threatening infections and bleeding have been observed as a consequence of mercaptopurine-induced granulocytopenia and thrombocytopenia. Therefore, blood counts at regular intervals are recommended.

Mercaptopurine-induced hepatotoxicity is most common when doses exceed 2.5 mg/kg/day. A rapid onset of jaundice, cholestasis, ascites, hepatic encephalopathy, and/or elevated liver enzymes, often associated with hepatic necrosis and severe

fibrosis, can occur. Hepatotoxicity can also include anorexia and diarrhea. Jaundice usually appears 1 or 2 months after initiation of dose, but can occur as early as 1 week or as late as eight years after the start of treatment with mercaptopurine. Hepatic damage may be due to direct toxicity from the drug or a result of a hypersensitivity reaction. The hepatotoxicity has been associated in some cases with anorexia, diarrhea, jaundice, and ascites. Hepatic encephalopathy has occurred. Although according to the package insert of mercaptopurine, regular controls of liver enzymes during therapy are recommended, a recent consensus paper from the “Ponte-die-Legno” group stated that regular controls of liver enzymes in asymptomatic patients are not mandated [50].

In addition, side effects include fever, hyperpigmentation, rash, abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea and vomiting, stomatitis, hyperuricemia, renal toxicity, cysts and polyps.

7.8.3 Potential late toxic effects

Carcinogenesis and Mutagenesis: Mercaptopurine in common with other anti-metabolites causes chromosomal aberrations in mice, rats and man and induces dominant-lethal mutations in male mice. Carcinogenic potential exists in man, as post-marketing surveys have documented the occurrence of acute nonlymphocytic leukemia, acute myelogenous leukemia and chronic myeloid leukemia in patients treated with mercaptopurine. These data include patients who received mercaptopurine for non-neoplastic disorders.

In addition, post marketing cases of the rare, very aggressive and usually fatal hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with mercaptopurine

Teratogenesis: Mercaptopurine has been shown to be embryotoxic in rats at doses that are not toxic to the mother. It has also proven to be embryo-lethal when administered at higher doses in the first half of the gestation period. Women receiving mercaptopurine in the first trimester of pregnancy have an increased incidence of abortion; the risk of malformation in offspring surviving first trimester exposure is not accurately known. In a series of 28 women receiving mercaptopurine after the first trimester of pregnancy, 3 mothers died undelivered, 1 delivered a stillborn child, and 1 aborted; there were no cases of macroscopically abnormal fetuses.

Effects on Fertility: The effect of mercaptopurine on human fertility is unknown for either males or females, but there are reports of successful fatherhood/motherhood after receiving treatment during childhood or adolescence.

7.8.4 Drug interaction

- Allopurinol: When allopurinol and mercaptopurine are administered concomitantly, it is imperative that the dose of mercaptopurine be reduced to one-third to one-quarter of the usual dose. Failure to observe this dosage reduction will result in a delayed catabolism of mercaptopurine and the strong likelihood of inducing severe toxicity.

Trimethoprim-Sulfamethoxazole: The dosage of mercaptopurine may need to be reduced when mercaptopurine is combined with other drugs whose primary or secondary toxicity is myelosuppression. Enhanced marrow suppression has been noted in some patients also receiving trimethoprim-sulfamethoxazole.

- Vaccinations: As in all other immunosuppressive drugs, live organism vaccines are not recommended.

For a complete list of drug interactions see also specific product characteristics (Fachinformation).

7.9 Prednisone and vinblastine

Vinblastine is approved for the treatment of children with LCH, and prednisone is labelled for pediatric patients for a variety of indications. Since decades, prednisone and vinblastine are standard drugs for the treatment of LCH in children [8]. For both drugs, extensive experience has been gathered in multiple studies [11,12,38,51], and both drugs are used in combination in the standard arm. As prednisone and vinblastine qualify as investigational product only by a higher cumulative dose (through prolongation of continuation therapy), no specific description of either drug will be given in this protocol. A full overview of both drugs, which are commercially available from various companies, can be found in the site specific summary of product characteristics (Fachinformation). Prednisone or Prednisolone are merchandise of various companies and commercially available; therefore, sites may use different articles of trade¹.

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may

7.10 Dose Modifications

7.10.1 Dose modifications for body weight

For children weighing less than 10 Kg:

Prednisone (PRED): 1.3 mg/Kg/day in three divided doses (100% dosage)

Vinblastine (VBL): 0.2 mg/Kg/dose

Mercaptopurine (MP): 1.7 mg/Kg/day in a single dose

7.10.2 Dose modifications for toxicity (grading of AE will be done according to CTC v4.0)

Prednisone

- Hypertension: Dose should not be reduced. Sodium restriction and anti-hypertensives should be employed in an effort to control hypertension. Avoid calcium channel blockers due to their potential prohemorrhagic effect.
- Hyperglycemia: Dose should not be reduced for hyperglycemia. Rather, insulin therapy should be employed to control the blood glucose level.
- Pancreatitis: Do not modify dose for asymptomatic elevations of amylase and/or lipase. Discontinue steroids, except for stress doses, in the presence of hemorrhagic pancreatitis or severe pancreatitis (abdominal pain >72 hours and \geq Grade 3 amylase elevation ($\geq 2.0 \times$ ULN)).
- Varicella: Steroids should be held during active infection. Do not hold during incubation period following exposure.
- Inability to use oral doses: Substitute IV methyl-prednisolone at 80% of the oral prednisone dose. Note that if substituting oral prednisone for prednisolone, the doses are the same; prednisone is converted in the liver to prednisolone.
- Severe infection: Do not hold or discontinue steroids during Induction without serious consideration.
- Severe psychosis: Steroid dose may be reduced by 50%.

Vinblastine

According to the severity of peripheral neuropathy, the following dose reduction is suggested:

use their standard drug.

Severe neuropathic pain (Grade 3 or greater):

Hold dose(s). When symptoms subside, resume at 50% previous dose, then escalate to full dose as tolerated.

Vocal Cord paralysis:

Hold dose(s). When symptoms subside, resume at 50% previous dose, then escalate to full dose as tolerated.

- **Foot Drop, paresis:**

Should be Grade 3 to consider holding or decreasing dose. These toxicities are largely reversible but over months to years. Accordingly, holding doses of vinblastine and/or lowering the dose may not result in rapid resolution of symptoms and may compromise cure.

- **Jaw pain:**

Treat with analgesics; do not modify vinblastine dose.

- **Hyperbilirubinemia**

Direct Bilirubin		Dose reduction
[$\mu\text{mol/L}$]	[mg/dl]	
< 25.0	< 1.5	FULL dose
25.0-50.0	1.5-3.0	50%
>50.0	> 3.0	Withhold dose and administer next scheduled dose if toxicity has resolved. Do not make up missed doses.

Please check additional the Summary of Medical Product Characteristics of your local used Vinblastin product for further details.

- **Constipation or ileus (\geq Grade 3) or typhlitis:**

Hold dose(s); institute aggressive regimen to treat constipation if present. When symptoms **abate resume at 50% dose and escalate to full dose as tolerated.**

Mercaptopurine (MP)

- **Hematologic toxicity:**

If absolute neutrophil count (ANC) falls below $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ($500/\mu\text{L}$) or if platelet count falls below $50 \times 10^9/\text{L}$ ($50,000/\mu\text{L}$), MP will be held until recovery above these levels.

For the first drop in ANC or platelets, resume chemotherapy at 100% after ANC is $\geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ ($750/\mu\text{L}$) and platelets $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ($75,000/\mu\text{L}$). If ANC falls below $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ($500/\mu\text{L}$), or if platelet count falls below $50 \times 10^9/\text{L}$ ($50,000/\mu\text{L}$) for a second time,

discontinue doses until ANC is $\geq 0.75 \times 10^9/L$ (750/ μL) and platelets are $\geq 75 \times 10^9/L$ (75,000/ μL). Restart MP at 50% of the original dose on the same day the counts recover. Increase to 75% and then 100% of the original dose at 2-4 week intervals provided ANC remains $\geq 0.75 \times 10^9/L$ (750/ μL) and platelets remain $\geq 75 \times 10^9/L$ (75,000/ μL).

If ANC falls below $0.5 \times 10^9/L$ (500/ μL) or if platelet count falls below $50 \times 10^9/L$ (50,000/ μL) on ≥ 2 occasions, thiopurine pharmacology testing and measurement of the homozygous Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) deficiency should be considered. Should therapy be withheld for myelosuppression or elevated transaminases, do not “make up” that week. Resume therapy at the correct point, chronologically.

- **Hepatic toxicity:**

Although according to the package insert of mercaptopurine regular controls of liver enzymes during therapy are recommended, a recent consensus paper from the “Pontedie-Legno” group stated that regular controls of liver enzymes in asymptomatic patients are not mandated [50]. Beside the regular controls as indicated in the sections 7.6. and 8.5.3, increase in hepatic transaminases (SGPT/ALT or SGOT/AST) to greater than 5x ULN consistent with Grade 3 toxicity, total bilirubin should be assessed in symptomatic patients in short intervals. Monitor SGPT/ALT or SGOT/AST and total bilirubin regularly as long as transaminases remain over 5x ULN. Continue full dose therapy unless either of the following occurs:

- 1) Direct bilirubin $>34.2 \mu\text{mol/L}$ ($>2.0 \text{ mg/dL}$)
- 2) SGPT/ALT or SGOT/AST $> 20\text{x ULN}$ (consistent with Grade 4 toxicity) on two determinations at least one week apart.

If either of these occurs, hold MP and monitor labs (as above). Restart therapy at full dose when the transaminase is less than 5x ULN and bilirubin is normal. If liver dysfunction persists, sclerosing cholangitis should be considered and excluded and alternative therapy should be considered.

7.11 Supportive Care

7.11.1 Gastric protection

Gastric protection concomitant to steroids is recommended. H-2 inhibitors (e.g. Ranitidine), proton pump blockers (e.g. Omeprazole), or Sucralfate could be used depending on local preferences.

7.11.2 Pneumocystis jirovecii prophylaxis

Oral sulphamethoxazole/trimethoprim at a dosage of 5 mg/kg/day of trimethoprim divided into 2 doses/day on 1 to 3 days per week is recommended throughout the study period and for 12 weeks thereafter.

7.11.3 Antiemetics

Antiemetics according to local practices should be given as necessary.

7.12 Statistical Considerations

The LCH-IV-G-2016 Trial Center will carry out all analyses for Stratum I. The results will be sent to the Data Safety Monitoring Committee (DSMC) for an independent review after the interim-analyses.

7.12.1 Statistical design for the First Line protocol

7.12.1.1 Group 1 (MS-LCH)

The design of this part of the randomized clinical trial is 2x2 factorial, aiming to investigate two research questions:

- The role of the prolongation of continuation therapy from a total treatment duration of 12 months to 24 months
- The role of the addition of continuous oral mercaptopurine (MP) on the rate of patients, who will survive without reactivation of disease (= cured individuals).

7.12.1.2 Group 2 (SS-LCH)

This part of the randomized clinical trial with 2 arms aims to investigate:

- The impact of prolongation of total treatment duration from 6 months to 12 months on the rate of patients, who will survive without reactivation of disease (cured individuals).

7.12.2 Aims and endpoints

7.12.2.1 Primary end-points and hypothesis

For Group 1 and Group 2, the primary end-point is the reactivation free survival.

Reactivation free survival is defined as the time from randomization to reactivation or death. Patients without events are censored at their last follow-up evaluation. If the null hypothesis is true, the rate of patients, who survived without reactivation are equal. If the alternative hypothesis is true, there is a difference between the two arms in terms of reactivation-free survival. The primary aim of the study is a reduction of the reactivation rate.

The study aim is not reached, if treatment extends the period of non-active disease without an influence on the proportion of patients with reactivation (with other words just postpones reactivations but does not reduce their rate).

7.12.2.2 Secondary aims and endpoints

Besides the secondary endpoints, for Group 1 (factorial design) an additional secondary aim is the investigation of interactions between

- treatment duration and the addition of MP
- risk-organ involvement at diagnosis and addition of MP

and to study the impact of treatment on the time of potential reactivation

7.12.3 Statistical Analyses Stratum I (groups 1 and 2)/Power calculations

The design of Stratum I, group 1 (MS-LCH) is 2x2 factorial, aiming to investigate two research questions: 1) the role of prolongation of continuation therapy from a total treatment duration of 12 months to 24 months and 2) the role of the addition of continuous oral MP on the rate of patients, who will survive without reactivation of disease (cured individuals).

Stratum I, group 2 will investigate the impact of prolongation of total continuation therapy from treatment duration of 6 months to 12 months on the rate of cured patients in SS-LCH.

For each randomized question, the analysis of the primary and secondary endpoints will be done according to the intention-to-treat principle. For group 1, the main effects for the assigned treatment, i.e. assigned treatment duration and whether or not the patient is randomized to receive MP are included in the model. The statistical analysis of the primary endpoint will be done with a two-sided significance level of 5%. The statistical

analyses of the secondary endpoints are exploratory.

According to the experience of previous trials by the Histiocyte Society, 100 MS-LCH patients per year are anticipated for the international trial LCH-IV (Stratum I, group 1, number for all participating countries). Of those, 70 patients will respond to initial treatment (course 1±2) and will be eligible for randomization. With a randomization rate of 90%, we expect that 65 randomizations per year will be performed. Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and deaths) with 12 months of continuation therapy without 6-MP is 40%. Similarly, according to previous experience, we expect 100 patients with SS-LCH per year for the international trial LCH-IV (Stratum I, group II). With an 80% response rate and a randomization rate of 80%, 65 randomizations of patients with SS-LCH will be performed per year. Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and deaths) with 6 months of continuation therapy without 6-MP is 40%. With about 400 randomized patients for each of the groups, the study is able to demonstrate effects with odds ratios of 0.5 with a power of 80% or more (Monte-Carlo simulations).

Notably, the trial LCH-IV-G-2016 in Germany is part of the international collaborative trial LCH-IV (see also title of the trial). The sample size as detailed above can never be reached by one country alone; however, as it was the fact in the previous studies LCH-II and LCH-III, Germany will play a major role enrolling a high percentage (>20%) of patients. Therefore, for the trial “German Treatment Optimization Study for Children with de Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV”, in Germany, a total of 350 patients will be assessed for eligibility (250 Stratum I, 100 Stratum II), 300 patients will be assigned to the trial, and 250 patients will be analysed.

7.12.3.1 Analysis approach to the primary endpoints

The primary end-point in Stratum I is the reactivation free survival. Reactivation (or progression) in any organ and death will be considered as events for the calculation of Reactivation Free Survival. The interval will start at randomization.

The reactivation free survival rate will be estimated according to the method of Kaplan-Meier and confidence intervals according to Dorey and Korn [52] will be given.

Patients without event are censored at their last follow-up evaluation. For each randomized question, the primary statistical evaluation of the treatment effect will be done with a proportional hazard mixture cure model with a logistic link function for the

proportion of cured individuals, e.g., survivors without reactivations [53,54].

The primary analysis will be done adjusted for defined stratification factors, i.e. age-group, the addition of the initial course 2, national group and, for group 1, initial risk organ involvement.

For Group 1, the main effects for the assigned treatment, i.e. assigned treatment duration and the whether or not the patient is randomized to receive MP are included in the model. This analysis is based on the assumption, that there is no interaction between the interventions, in other words, the effect of treatment duration on the reactivation rate is similar in patients with and without MP.

7.12.3.2 Analysis approach to the secondary endpoints

The cure models separately address the secondary question whether a prolonged therapy or the addition of MP can slow down the speed of reactivation.

The overall survival time will be calculated from the date of randomization to death or the last response evaluation. The proportion of survival will be estimated by the method of Kaplan Meier. Comparison of arms will be done by Cox regression analysis.

The cumulative incidence of permanent consequences will be calculated from the date of randomization to the diagnosis of permanent consequences. For all other censored patients the interval will be calculated until the date of the last response evaluation. For the comparison of treatment arms patients with permanent consequences which are already present at therapy start will not be considered in the analysis. For the statistical evaluation, the model according to Fine and Gray will be used [55].

Regarding treatment-related toxicity, pre-specified adverse events (AEs) will be documented according to CTC 4.0 for each cycle and course. These AEs will be summarized using descriptive statistical methods and the incidence of grade 3/4 toxicity will be compared for the randomized groups.

For Group 1, in a secondary analysis, appropriate interaction terms between

- 1) treatment duration and the addition of MP
- 2) risk-organ involvement at diagnosis and MP will be included in the cure model.

7.12.4 Interim-analysis and stopping rules

The DSMC will analyze in parallel the data of LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV (which is comparable to LCH-IV-G-2016) regarding early stopping. This adds information to the analysis of LCH-IV-G-2016, as the international study LCH-IV enrolls

a much larger number of patients than the study LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV has started with enrollment already in 2014.

In addition to the final analysis, one interim-analysis will be done after 4 years. Early stopping will be implemented to retain the null hypothesis [56] and the study will be stopped if the upper limit of the 95% CI for the OR is below the targeted treatment effect of 2.

7.12.4.1 Group 1

The primary aims of the trial will be monitored according to a group sequential plan. In addition to the final analysis, one interim-analysis will be done after 4 years. Early stopping will be implemented to retain the null hypotheses [56] and the study will be stopped if the upper limit of the 95% CI for the OR is below the targeted treatment effect of 2. In case, this boundary is crossed for one of the two randomized questions (i.e. therapy length or the addition of MP), the randomization for this question will be stopped, however the randomization will continue for the other question. Simulation studies showed that this approach will have a limited influence on type-I error rates and power.

In LCH-III all patients with risk-organ involvement at diagnosis received MP during continuation treatment. In this population, about 15% of the patients will have a reactivation in risk-organs within 2-years after start of continuation treatment.

We wish to avoid continuation therapy without MP in MS-patients with risk-organ involvement, if the rate of reactivations in risk organs or death is inferior for patients without MP. Thus, stopping rules for the rate of reactivation in risk organs or death will be implemented:

Annually a Log-Rank test will be used to compare the patients randomized to receive or not receive MP. This analysis will be performed six times during the course of the trial at annual intervals. A group sequential design according to Pocock will be applied. With this approach the power to detect a difference of 20-25% will be near 80%.

The event-rates (reactivations in risk organs or death) will be monitored continuously and this will be implemented in the remote data entry system. The cumulative years of follow-up are calculated from date of randomization to the current date. Therefore reactivations, particularly those in risk organs have to be reported immediately. This is needed to be able to judge on event rates correctly.

7.12.4.2 Group 2

Early stopping will be implemented to retain the null hypotheses [56] and the study will be stopped if the upper limit of the 95% CI for the OR is below the targeted treatment effect of 2. Simulation studies showed that this approach will have a limited influence on type-I error rates and power.

8 STRATUM II: SECOND LINE TREATMENT FOR NON-RISK LCH

8.1 Aims

- To determine the efficacy of a new drug indomethacin of the continuation therapy will reduce the cumulative incidence of reactivations and permanent consequences in children with Non-Risk LCH who failed first line treatment (Stratum I).

8.2 Study Endpoints for Second Line treatment (Stratum II)

8.2.1 Primary endpoint

- Reactivation-free survival (for definition please refer to 7.12.2.1)

8.2.2 Secondary endpoints

- Overall survival
- The proportion of patients alive and free of disease without permanent consequences (e.g. diabetes insipidus, anterior pituitary dysfunction, radiological or clinical neurodegeneration)
- Incidence of reactivation of the disease in the experimental arm
- Treatment-related toxicity

8.3 Inclusion Criteria and Enrollment for Second Line treatment (Stratum II)

8.3.1 Inclusion criteria

- Age: Patients must be older than 2 years¹ and less than 18 years of age at the

¹ The exclusion of children < 2 years is due to the fact that indomethacin cannot be appropriately dosed in this age group. However, we expect that most children with reactivation after first line therapy (induction and maintenance therapy) are older than 2 years. As therefore the number of patients < 2 years is very low, no relevant bias is being expected.

time of enrollment (due to appropriate dosing of the investigational drug).

- Patients must have a referenced histological verification of the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis according to the criteria as described in Section 6.1. Note: when the patient presents with typical signs/symptoms of LCH and LCH was confirmed by biopsy at the time of primary diagnosis, no further biopsy is required
- No systemic therapy for progression/relapse of LCH prior to the standardized second line therapy, e.g., standardized 24-week second-line initial course (SL-IT), which is **NOT** part of the study
Note: any treatment for de novo LCH (e.g., chemotherapy according to Stratum I) is NOT an exclusion criterion for Stratum II
- Evaluation demonstrates NAD or AD better at time point EP (see Figure 16). [imaging studies need to be referenced regarding treatment response to second-line initial course]
- Male subjects able to father children and female subjects of childbearing potential and at risk for pregnancy must agree to use a highly effective method of contraception (e.g., barrier contraception for males, contraceptive pill (“Pill”) for female) throughout the study and for at least 90 days (male subjects) and 30 days (female subjects) after the last dose of assigned study treatment. Nevertheless, especially male patients should be willing to comply with sexual abstinence during the study treatment.
- Signed informed consent of parent(s)/legal guardian(s) and/or patient (when applicable depending on age and patients compliance) prior to any protocol procedure

8.3.2 Exclusion Criteria

- Patients with **progressive disease in risk organs**
- Patients with active disease intermediate/worse after second-line intensive course
- Hypersensitivity for one of the trial drugs or any of its excipients
- Pregnancy (patients of child-bearing age must be appropriately tested before chemotherapy)
- Breastfeeding
- History of severe bleeding, ulcers of the gastrointestinal tract, history of CNS

bleeding or other bleeding disorders unrelated to LCH

- Patient suffering from Crohn's disease or Colitis ulcerosa
- History of asthma, urticaria, or other allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid or other non-steroidal anti-inflammatory drugs.
- Known severe immunodeficiency, untreated blood disorders not caused by LCH or untreated functional disorders of the hematopoietic system*
- Severe impairment of liver, chronic liver disease, increased alcohol consumption
- Renal impairment (creatinine-clearance < 60 ml/min)
- Heart insufficiency
- Severe uncontrolled infection
- Participation in other clinical trials according to German drug law (§§40ff AMG)

*Note: Both LCH and preceding chemotherapy for LCH, which is mandatory for the cure of the patient, may cause blood disorders/functional disorders of the hematopoietic system as well as clotting disorders. This is similar to other hematological diseases such as acute lymphoblastic leukemia, in which standard treatment consists of cytotoxic agents such as methotrexate. Therefore, the inclusion of patients with blood disorders unrelated to LCH depends on the careful evaluation of the treating investigator, if the patient is in stable condition and the disorder is sufficiently treated. Dose modification in case of impairment of the hematopoietic system have to be considered (see 8.8.2.)

8.3.3 Enrollment procedure

- **Informed consent**

Both patient (if applicable) and parents or the legal guardians of the patients must sign a written informed consent.

- **Enrollment and randomization**

For randomization, the patient has to meet all inclusion criteria for the respective Stratum and must not meet any of the exclusion criteria.

For patients who have NOT been enrolled for the registry, enrollment for the randomized trial will be managed through the **web-based central clinical trial database on** <https://histio.ehealth-systems.at> (for detailed instructions see ISF) and randomization will be performed as indicated above.

8.4 Randomization

Eligible for the trial and for subsequent randomization are all patients who have

completed the SL-IT course and are NAD or AD better at week 24. Imaging studies will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt, and in selected patients, eligibility may be discussed with the treating physician. All other inclusion criteria has to be fulfilled, and the patient must not meet any exclusion criterion.

8.4.1 Randomization time point

Randomization will be performed not later than at week 27 after start of SL-IT course of Stratum II. There is no gender-specific randomization.

8.4.2 Randomization procedure

The randomization will be performed on-line through the remote data base (<https://histio.ehealth-systems.at>) (or detailed instructions see ISF).

8.5 Stratum II: Treatment Plan

In the following section, the whole second-line therapy will be depicted, e.g. standardized intensive second-line course (not part of the trial) and continuation therapy (randomized trial). For a better overview, a grey background indicates treatment/diagnostics which are not part of this randomized trial.

Stratum II (Figure 16 schema C): Non-responders in Stratum I or patients with relapse of LCH after completion of Stratum I are eligible for Stratum II, if risk organs are not involved (for details see 3.4.). All patients will receive a standardized 24-week second-line initial course (SL-IT) consisting of PRED, vincristine, and Ara-C, which is **NOT** part of the clinical trial (as indicated by the blue box)! Within 2 weeks after completion of SL-IT, response assessment will be performed (pre-study, as part of regular patient care, as indicated by the blue box). Only those patients who have sufficiently responded to treatment (NAD and AD better) are eligible for the trial (red box) and will be randomly assigned to one of the two continuation arms (CT-arm Indo with indomethacin or CT arm MP/MTX with MP and MTX) and will be treated to total treatment duration of 2 years [red box, calculated from start of second-line initial treatment (104 weeks)]. Notably, the initial course and the evaluation are part of the regular patient care and are **NOT** included in the clinical trial (as indicated by the blue box). The trial flow of Stratum 2 is shown in Figure 16 (for legends see below Figure 16):

Randomization has to be performed not later than at week 27 after start of intensive second-line treatment or within 3 weeks after a switch from IC-1 or IC-2, respectively (e.g., for patients with insufficient response).

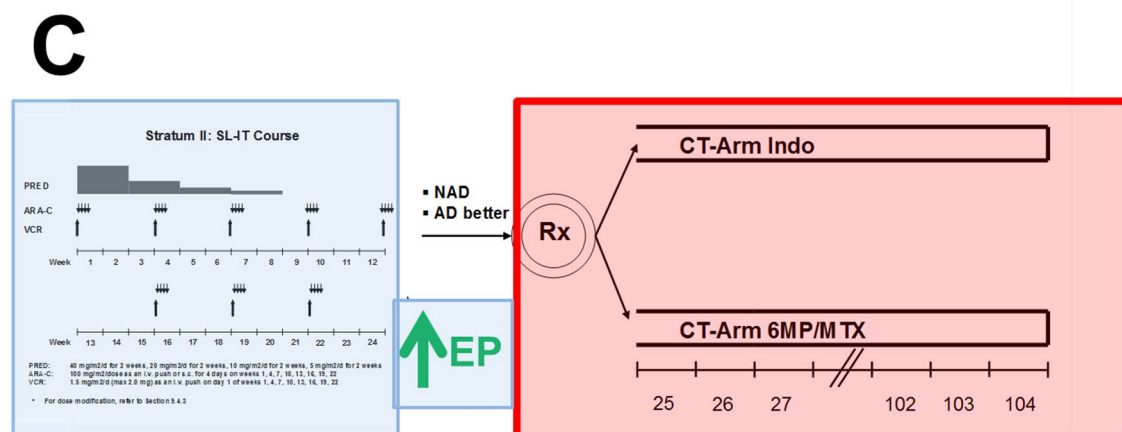


Figure 16. Stratum II: Overall therapy plan

Legend



Randomized clinical trial



NOT included in randomized clinical trial (regular patient care)

AD active disease; NAD non active disease

PRED prednisone; VBL vinblastine; 6-MP 6-mercaptopurine;

MTX methotrexate; Indo indomethacin

RO- /RO+ risk organs not involved / involved

EP evaluation / evaluation point

Rx randomization

CT continuation (maintenance) therapy

8.5.1 Second-line Initial Therapy (SL-IT) (NOT part of the trial)

The standardized 24-week SL-IT is given to all patients eligible for Stratum II and is therefore NOT included in the randomized trial. SL-IT consists of:

- Prednisone¹ (PRED) 40mg/m² daily orally in three doses for 2 weeks, tapering over a period of 6 weeks.
- Cytosine-arabioside (Ara-C) 100mg/m²/dose as an i.v. push for 4 days on weeks 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22. **Ara-C can be given subcutaneously without need for dose adjustment.**
- Vincristine (VCR) 1.5mg/m²/dose (max. 2.0mg) as an i.v. push or infusion on day 1 of weeks 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22. (For dose modifications refer to **Section 8.8**)

¹ Note: Oral prednisone may be substituted with prednisolone, no change of dosage is required. Sites may use their standard drug.

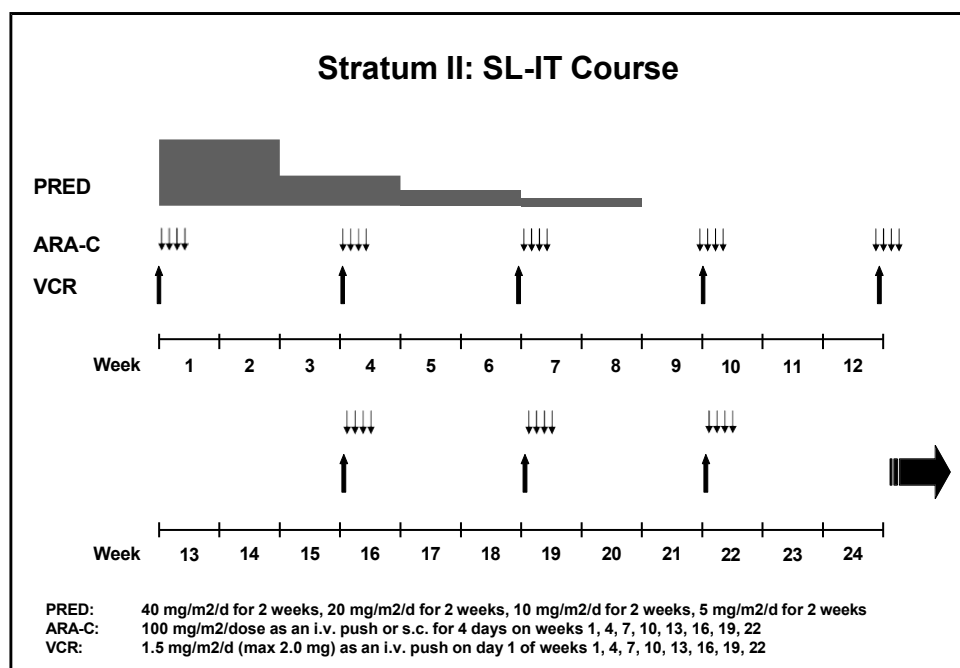


Figure 17. Stratum II: SL-IT Course therapy plan

Response evaluation will be performed within 2 weeks after completion of SL-IT (NOT part of the trial); eligibility for the clinical trial will be referenced at the Institute of Neuroradiology, University of Frankfurt: Patients with NAD and AD better may be enrolled for the clinical trial and may be randomized for the continuation treatment.

Although there are no firm data, it is suggested to perform the evaluation within few days after end of SL-IT and to continue chemotherapy as soon as possible (after evaluation images are referenced, if necessary). This suggestion is based on the theoretical concern that longer periods of chemotherapy interruption are associated with and increased risk of reactivation.

In the case of AD Intermediate (no changes in bone lesions since six months) or in the case of active disease further diagnostics and/or alternative options should be discussed with the Chair of the study group.

In case of AD Worse (disease progression or reactivation) at any time after week 24 (or even before), the patient alternative treatment options should be discussed with the Chair of the study group.

8.5.2 Second-line Continuation Therapy (SL-CT)

Patients who after completion of SL-IT have a response (NAD or AD better) are eligible for randomization between the continuation arms "INDOMETHACIN" (experimental arm) and "MP/MTX" (standard arm). For details on randomization refer to **section 8.4**.

Continuation therapy starts within 3 weeks after completion of SL-IT, and lasts for total therapy duration of **24 months** (calculated from start of SL-IT). Preconditions of the start of continuation therapy are good clinical condition, no severe infection, and hematological recovery (leukocytes $\geq 1500/\mu\text{l}$, absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$,

platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$).

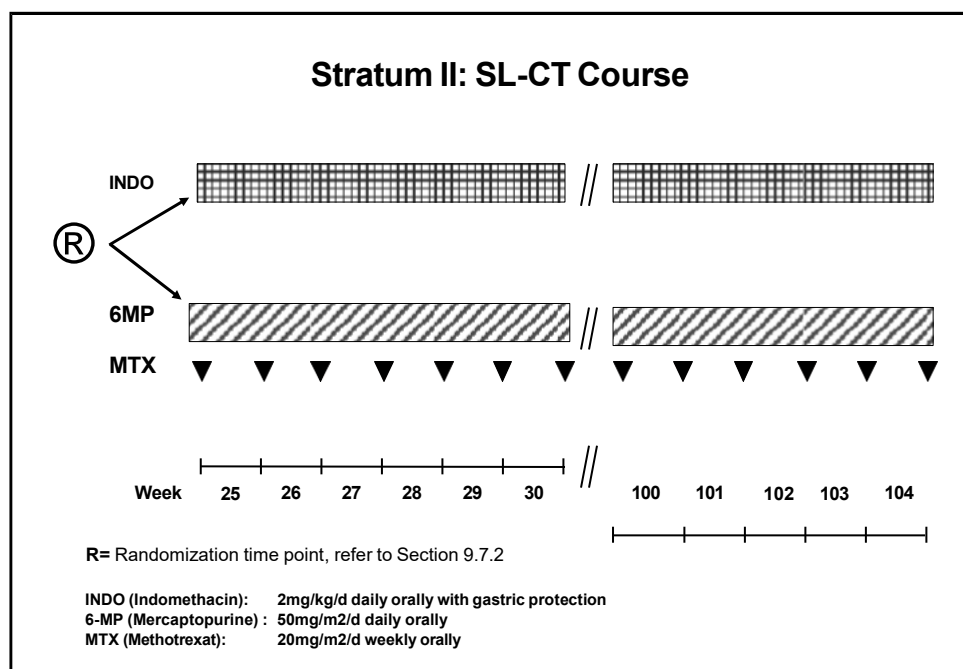


Figure 18. Stratum II: Second-line Continuation Therapy (SL-CT)

8.5.2.1 Treatment Arm “MP/MTX” (standard arm)

- mercaptopurine 50mg/m²/dose daily orally for total treatment duration of 24 months.
- Methotrexate 20mg/m²/dose weekly orally for total treatment duration of 24 months.

Please see Flow chart and comments 8.5.3.

•

(For dose modifications refer to **Section 8.8**)

8.5.2.2 Treatment Arm “INDOMETHACIN” (experimental arm)

Indomethacin 2 mg/kg/day given daily orally in two divided doses for a total treatment duration of 24 months (from the start of SL-IT). Gastric protection is strongly recommended. Indomethacin is commercially available in different dosages and formulations. The use of approved age-specific formulations and dosages has to be considered by each investigator/site.

Please see Flow chart and comments 8.5.3.

8.5.3 Flowchart Stratum II

	Regular patient care		Study LCH-IV-G-2016							
Therapy and Assessments	Second-line intensive therapy ¹⁾	Evaluation of treatment response ²⁾	Screening	Baseline ³⁾	Continuation therapy ⁴⁾	End of Treatment ⁶⁾	Follow-up ⁸⁾			
Time Frame		≤ 2 weeks after end of intensive therapy (EP)	≤ 27 weeks after start of second-line intensive therapy	≤ 27 weeks after start of second-line intensive therapy	Regular Visits every 4 weeks (± 1 week)	0 – 3 months after end of continuation therapy	4 – 6 months	7 – 12 months	13 – 18 months	19 –24 months
							after end of continuation therapy			
Informed Consent			X							
Review Inclusion Criteria			X							
Review Exclusion Criteria			X							
Randomization				X						
Medical History	X	X	X	X	X ⁴⁾	X	X	X	X	X
Body Height/ Weight	X			X	X ⁵⁾	X	X	X	X	X
Physical Exam	Regular assessment depends on disease involvement and on physician's discretion	Assessment depends on site of disease and on physician's discretion and may include clinical evaluation, laboratory tests and/or imaging		X	X ⁴⁾	X	X	X	X	X
Blood Pressure				X	X ⁴⁾	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory						X	Assessment depends on disease involvement and per physician's discretion and may include laboratory tests and/or imaging			
• Full blood count				X	X ⁴⁾	X				
• Glucose				X	X ⁵⁾	X				
• Bilirubin				X	X ⁵⁾	X				
• Liver enzymes (ALT, AST)				X	X ⁵⁾	X				
• Creatinine				X	X ⁵⁾	X				
• Pregnancy Test				X	X ⁴⁾					
Imaging studies						X ⁷⁾				
Medication	X	X	X	X	X ⁴⁾	X	X	X	X	X
Adverse Events					X ⁴⁾	X				
Medication Compliance					X ⁴⁾					

¹⁾Second-line intensive therapy is considered as regular patient care, and is therefore NOT part of the study (columns labeled in grey); medication of second-line therapy includes prednisolone, vincristine, and cytarabine.

²⁾Evaluation of response to intensive second-line therapy is considered as regular patient care, and is therefore NOT part of the study (columns labeled in grey); evaluation of response to treatment may include medical history, clinical evaluation, laboratory tests and/or imaging, depending on the site of involvement of the disease. MRI/CT scans performed for basic diagnostic and for response evaluation should be referenced at the University of Frankfurt as part of regular patient care.

NOTE: referenced evaluation of treatment response by MRI/CT, which is performed as regular patient care, is needed to include patients into study LCH-IV-G-2016; as noted above, this reference should be performed at the University of Frankfurt as regular patient care.

IMPORTANT: According to international standards, evaluation response is performed within one week after end of second-line intensive therapy. Therefore, imaging studies for response evaluation should be planned early. This will allow that potential study patients can be included in the study LCH-IV-G-2016 as randomization needs to be performed 27 weeks after start of therapy with second-line intensive therapy.

³⁾ Baseline visit includes randomization, medical history (including medication), and a full physical exam including Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. In addition, body height, body weight and blood pressure will be assessed, and laboratory tests will be performed including full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, glucose, and highly sensitive pregnancy test (blood test).

⁴⁾ Continuation therapy with oral mercaptopurine/methotrexate or indomethacin will start not later than at week 27 after start of second-line intensive therapy, except further delay is indicated by medical reasons. During continuation therapy, patients will be seen by the physician at regular visits (every 4 weeks, \pm 1 week).

At each regular visit, medical history will be taken [medication compliance (including a copy of the patient's diary), adverse events], blood pressure will be assessed, and a full physical exam will be performed, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. At each visit, a full blood count will be performed as well as pregnancy testing. The last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.

For patients randomized for mercaptopurine (MP)/methotrexate (MTX), it is important to note that MP is available as tablets (10 mg and 50 mg), but also as suspension formulation which is easy to accurately dose even at small amounts. The acceptance of this formulation by very young children is excellent (Mulla, H. et al., J Oncol Pharm Pract, 2016). MTX tablets are available with different milligrams starting as low as 2.5 mg. An average child with two years as minimum age for enrollment in Stratum II has a body surface of approximately 0.5 sqm, which means that the child needs approximately 10 mg MTX once every week.

Therefore, dosing of MTX is safe and uncomplicated. Similarly to MP, indomethacin is available as suspension (25 mg/ml) which is approved for children of 2 years and older. Therefore, no significant problem is being expected for dosing and administration.

IMPORTANT: In patients receiving mercaptopurine, full blood count needs to be performed weekly during the first month, then – if no major immunosuppression is seen - at the regular visits. This recommendation is based on published data and recommendations in patients suffering from inflammatory bowel disease who receive similar dosages of mercaptopurine. These references describe that severe myelosuppression with an increased infectious risk has been seen in very few patients (<0.5%), but usually develops during the first month of administration of the drug. Therefore, weekly controls are recommended during the first month after starting mercaptopurine, and prolongation of the interval between the controls after 4 weeks in those patients who do not have major myelosuppression during the first month (Lewis, Clin Gastroenterol Hepatol, 7, 2009: 1195; Cunliffe and Scott, Aliment Pharmacol Ther 16, 2002: 547). Please see also section 8.8 for dose modification.

⁵⁾ At every other regular visit during continuation therapy, body height and body weight will be assessed, and laboratory tests will be performed including liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose.

There is no scientifically and evidence based recommendation regarding the optimal interval of laboratory controls in patients receiving indomethacin. The German Society for rheumatologic disorders in children and adolescents (GKJR) recommends for patients receiving indomethacin for rheumatologic disorders (usually given in this patient population at a dosage of 2-3 mg/kg/day) regular laboratory controls every 3 months if the drug is well tolerated (https://gkjr.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Medikamentenboegen/NSAR_km2.pdf). Similar recommendations are given by the German Society of Rheumatology (“Qualitätssicherung in der Rheumatologie”, 2. Auflage, Steinkopff Verlag). If the drug is not well tolerated, laboratory controls have to be performed at least every 4 weeks.

Similarly, the assessment of liver enzymes has to be performed at every other regular visit in patients receiving mercaptopurine. This time interval is much shorter than stated in the recommendations given for patients who receive similar dosages of mercaptopurine for inflammatory bowel disease; according to these recommendations, the assessment of liver enzymes should be performed every three months (“Colitis ulcerosa”, ed by Jan Richert, 2014, epubli GmbH). It is important to note that the international consensus statement of the “Ponte di Legno” group (representatives of 15 collaborative childhood ALL groups treating annually far more than 1000 pediatric patients with ALL worldwide) recommends no assessment of liver enzymes in asymptomatic children receiving a combination of mercaptopurine and methotrexate (similar dosage as given in LCH) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (Aricó, Leukemia, 19, 2005: 1145). Therefore it is important to note that beside the required assessment of liver enzymes at every other of the regular visits, liver enzymes need to be assessed in shorter intervals if clinical symptoms are noted in children receiving mercaptopurine for LCH (e.g. in the diary or reported on a regular visit),

⁶⁾End of treatment (EOT) visit should be performed within the first 3 months after cessation of continuation therapy. Assessments include medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication), measurement of body height, body weight, and blood pressure, and a full physical exam, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. Laboratory tests will be performed including full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose. Please note that the last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.

⁷⁾At end of treatment, imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

⁸⁾Follow-up visits should be performed at least once between 4 months and 6 months, between 7 and 12 months, between 13 and 18 months, and between 19 and 24 months after end of continuation therapy, respectively. Assessments include medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication), measurement of body height, body weight, and blood pressure and a full physical exam, which includes Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology. Laboratory tests such as full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose, as well as imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

Abbreviations: EP evaluation point; AST aspartate aminotransferase; ALT alanine aminotransferase

8.5.4 Description of Visits in Stratum II

Baseline visit includes

- Randomization
- Medical history (including medication)
- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests including
 - Full blood count
 - Liver enzymes
 - Bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose
 - Highly sensitive pregnancy test.(blood test)

Continuation therapy Continuation therapy with oral mercaptopurine/methotrexate or indomethacin will start latest at week 27 after start of second-line therapy or within 3 weeks after a switch from IC-1 or IC-2 due to insufficient response except further delay is indicated by medical reasons. During continuation therapy, patients will be seen by the physician at regular visits (every 4 weeks, \pm 1 week).

Each regular visit during continuation therapy includes

- medical history [medication compliance (including a copy of the patient's diary), adverse events]

For patients randomized for mercaptopurine (MP)/methotrexate (MTX), it is important to note that MP is available as tablets (10 mg and 50 mg), but also as suspension formulation which is easy to accurately dose even at small amounts. The acceptance of this formulation by very young children is excellent (Mulla, H. et al., J Oncol Pharm Pract, 2016). MTX tablets are available with different

milligrams starting as low as 2.5 mg. An average child with two years as minimum age for enrollment in Stratum II has a body surface of approximately 0.5 sqm, which means that the child needs approximately 10 mg MTX once every week. Therefore, dosing of MTX is safe and uncomplicated. Similarly to MP, indomethacin is available as suspension (25 mg/ml) which is approved for children of 2 years and older. Therefore, no significant problem is being expected for dosing and administration.

- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - blood pressure
- Laboratory test
 - Full blood count

IMPORTANT: In patients receiving mercaptopurine, full blood count needs to be performed weekly during the first month, then – if no major immunosuppression is seen - at the regular visits. This recommendation is based on published data and recommendations in patients suffering from inflammatory bowel disease who receive similar dosages of mercaptopurine. These references describe that severe myelosuppression with an increased infectious risk has been seen in very few patients (<0.5%), and usually develops during the first month of administration of the drug. Therefore, weekly controls have to be performed during the first month after starting mercaptopurine, and prolongation of the interval between the controls after 4 weeks in those patients who do not have major myelosuppression during the first month (Lewis, Clin Gastroenterol Hepatol, 7, 2009: 1195; Cunliffe and Scott, Aliment Pharmacol Ther 16, 2002: 547). Please see also section 8.8 for dose modification.

- Pregnancy testing is mandatory for female patients with childbearing potential according to CTFG recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. Therefore, pregnancy testing has to be performed with every visit until 30 days after end of treatment..

In every other of the regular visits during continuation therapy the following

assessments have to be performed additionally:

- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
- Laboratory test
 - Liver enzymes
 - Bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose

There is no scientifically and evidence based recommendation regarding the optimal interval of laboratory controls in patients receiving indomethacin. The German Society for rheumatologic disorders in children and adolescents (GKJR) recommends for patients receiving indomethacin for rheumatologic disorders (usually given in this patient population at a dosage of 2-3 mg/kg/day) regular laboratory controls every 3 months if the drug is well tolerated (https://gkjr.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Medikamentenboegen/NSAR_km2.pdf). Similar recommendations are given by the German Society of Rheumatology (“Qualitätssicherung in der Rheumatologie”, 2. Auflage, Steinkopff Verlag). If the drug is not well tolerated, laboratory controls have to be performed at least every 4 weeks.

Similarly, the assessment of liver enzymes has to be performed at every other regular visit in patients receiving mercaptopurine. This time interval is much shorter than stated in the recommendations given for patients who receive similar dosages of mercaptopurine for inflammatory bowel disease; according to these recommendations, the assessment of liver enzymes should be performed every three months (“Colitis ulcerosa”, ed by Jan Richert, 2014, epubli GmbH). It is important to note that the international consensus statement of the “Ponte di Legno” group (representatives of 15 collaborative childhood ALL groups treating annually by far more than 1000 pediatric patients with ALL worldwide) recommends no assessment of liver enzymes in asymptomatic children receiving a combination of mercaptopurine and methotrexate (similar dosage as given in LCH) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (Aricó, Leukemia, 19, 2005: 1145). Therefore it is important to note that beside the

required assessment of liver enzymes at every other of the regular visits, liver enzymes need to be assessed in shorter intervals if clinical symptoms are noted in children receiving mercaptopurine for LCH (e.g. in the diary or reported on a regular visit),

End of treatment (EOT) visit should be performed within the first 3 months after cessation of continuation therapy and includes

- Medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication)
- Full physical exam including
 - Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests including
 - Full blood count
 - Liver enzymes
 - Bilirubin
 - Creatinine
 - Glucose
- Please note that the last pregnancy test has to be performed 30 days after end of therapy.
- Imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

Follow-up visits should be performed at least once between 4 months and 6 months, between 7 and 12 months, between 13 and 18 months, and between 19 and 24 months after end of continuation therapy, respectively, and include

- Medical history (e.g., clinical suspicion for relapse, adverse events, medication)
- Full physical exam including

- Karnofsky/Lansky score, the assessment of lung, liver, spleen, lymph nodes, mucosa, skin and neurology
- Measurement of
 - Body height
 - Body weight
 - Blood pressure
- Laboratory tests such as full blood count, liver enzymes, bilirubin, creatinine, and glucose, as well as imaging studies of sites of involvement should be performed per discretion of the treating physician and according to local practice; imaging modalities for diagnosis, evaluation of response and follow-up should be comparable.

8.5.5 Investigational Product in Stratum II

8.5.5.1 Indomethacin

Indomethacin is a non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) indole derivative designated chemically as [2-(1-[(4-Chlorophenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid] (**Fig. 18.1**) that inhibits the enzyme cyclooxygenase necessary for the formation of prostaglandins and other autacoids.

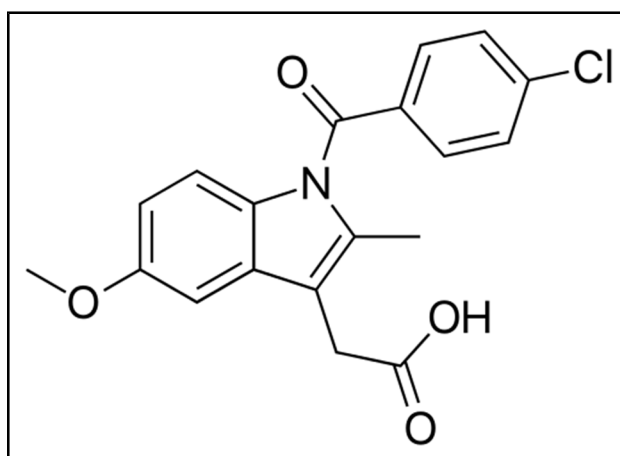


Fig. 18.1 Indomethacin [2-(1-[(4-Chlorophenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid]

Indomethacin is labeled for the use in children > 2 years with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, bursitis, tenditis or gouty arthritis, cancer pain or inflammatory edema in particular in bone involvement.

8.5.5.2 Mechanism of Action

Indomethacin has analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic properties.

The mechanism of action of indomethacin, like that of other NSAIDs, is not completely understood but involves inhibition of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2).

Indomethacin is a potent inhibitor of prostaglandin synthesis in vitro. Indomethacin concentrations reached during therapy have produced in vivo effects. Prostaglandins are mediators of inflammation. Because indomethacin is an inhibitor of prostaglandin synthesis, its mode of action may be due to a decrease of prostaglandins in peripheral tissues. It also inhibits the motility of polymorphonuclear leukocytes. So Indomethacin is a potent anti-inflammatory drug.

8.5.5.3 Clinical experience of Indomethacin in pediatric patients

Braier et al. conclude that indomethacin at the dosage administered as in LCH-IV-G-2016 is a well tolerated and active drug in LCH patients with symptomatic bone disease [57]. The toxicity was not significant. Because prostaglandin (PG) E₂ has been identified in the bone lesions of LCH, we speculated that indomethacin, a potent PG inhibitor, may be useful in patients with LCH. Experience of the UK group suggests that indomethacin could be an acceptable non-toxic alternative to the traditional drugs, especially in non-risk patients [36,37]. According to the published evidence and the personal experience of the members of the LCH-IV Study Committee, patients eligible for a second-line therapy seem to need less intensive (e.g. use of indomethacin), but prolonged therapy.

Recent observations in clinical trials involving older adults have suggested an increased risk of cardiovascular events secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but there are no comparable studies in children. Indomethacin is useful for treating fever and pericarditis associated with systemic rheumatoid disease. In many children, intermittent fever responds only to prednisone or indomethacin. Indomethacin is useful in treatment patent ductus arteriosus PDA, however, it is inferior to ibuprofen in neonatal age due to side effects. Indomethacin is commercially available in different dosages and formulations. The use of approved age-specific formulations and dosages has to be considered by each investigator/site.

8.5.5.4 Contraindications

- Known hypersensitivity to indomethacin

- History of asthma, urticaria, or other allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid or other non-steroidal anti-inflammatory drugs.
- Crohn's disease or Colitis ulcerosa

8.5.5.5 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral indomethacin is readily absorbed, attaining peak plasma concentrations of about 1 and 2 mcg/mL, respectively, at about 2 hours. Orally administered indomethacin are virtually 100% bioavailable, with 90% of the dose absorbed within 4 hours. A single 50 mg dose of indomethacin oral suspension was found to be bioequivalent to a 50 mg indomethacin when each was administered with food. With a typical therapeutic regimen of 25 or 50 mg three times a day, the steady-state plasma concentrations of indomethacin are an average 1.4 times those following the first dose.

Distribution

Indomethacin is highly bound to protein in plasma (about 99%) over the expected range of therapeutic plasma concentrations. Indomethacin has been found to cross the blood-brain barrier and the placenta, and appears in breast milk.

Elimination Metabolism Indomethacin exists in the plasma as the parent drug and its desmethyl, desbenzoyl, and desmethyldesbenzoyl metabolites, all in the unconjugated form. Appreciable formation of glucuronide conjugates of each metabolite and of indomethacin are formed.

Excretion

Indomethacin is eliminated via renal excretion, metabolism, and biliary excretion. Indomethacin undergoes appreciable enterohepatic circulation. About 60% of an oral dose is recovered in urine as drug and metabolites (26% as indomethacin and its glucuronide), and 33% is recovered in feces (1.5% as indomethacin). The mean half-life of indomethacin is estimated to be about 4.5 hours.

8.5.6 Side effects and clinical toxicology

In experience with more than 900 pediatric patients reported in the literature or to the manufacturer¹ who were treated with indomethacin capsules, side effects in pediatric patients were comparable to those reported in adults. Experience in pediatric patients

¹Cadila Healthcare Limited (Indomethacin capsule)

has been confined to the use of indomethacin capsules [package insert (Cadila Healthcare Ltd, accessed on September 26, 2016 at <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=129eaf3a-b013-4b29-a58f-1565f9f41d5b>).

8.5.6.1 Side effects and drug reactions

Nausea, dyspepsia, diarrhea abdominal distress or pain constipation, headache, dizziness, vertigo, somnolence, depression and fatigue, tinnitus,

Clinical trials of several COX-2 selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of up to three years duration have shown an increased risk of serious cardiovascular (CV) thrombotic events, including myocardial infarction (MI) and stroke, which can be fatal. Based on available data, it is unclear that the risk for CV thrombotic events is similar for all NSAIDs. The relative increase in serious CV thrombotic events over baseline conferred by NSAID use appears to be similar in those with and without known CV disease or risk factors for CV disease. However, patients with known CV disease or risk factors had a higher absolute incidence of excess serious CV thrombotic events, due to their increased baseline rate. Some observational studies found that this increased risk of serious CV thrombotic events began as early as the first weeks of treatment. The increase in CV thrombotic risk has been observed most consistently at higher doses.

NSAIDs, including indomethacin, may cause serious gastrointestinal (GI) adverse events including inflammation, bleeding, ulceration, and perforation of the esophagus, stomach, small intestine, or large intestine, which can be fatal. These serious adverse events can occur at any time, with or without warning symptoms, in patients treated with NSAIDs. Only one in five patients who develop a serious upper GI adverse event on NSAID therapy is symptomatic. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occurred in approximately 1% of patients treated for 3 to 6 months, and in about 2% to 4% of patients treated for one year. However, even short-term NSAID therapy is not without risk.

Patients with a prior history of peptic ulcer disease and/or GI bleeding who used NSAIDs had a greater than 10-fold increased risk for developing a GI bleed compared to patients without these risk factors. Other factors that increase the risk of GI bleeding in patients treated with NSAIDs include longer duration of NSAID therapy; concomitant use of oral corticosteroids, acetylsalicylic acid, anticoagulants, or selective serotonin reuptake

inhibitors (SSRIs); smoking; use of alcohol; older age; and poor general health status. Most postmarketing reports of fatal GI events occurred in elderly or debilitated patients. Additionally, patients with advanced liver disease and/or coagulopathy are at increased risk for GI bleeding.

Hepatotoxicity: Elevations of ALT or AST (three or more times the upper limit of normal [ULN]) have been reported in approximately 1% of NSAID-treated patients in clinical trials. In addition, rare, sometimes fatal, cases of severe hepatic injury, including fulminant hepatitis, liver necrosis, and hepatic failure have been reported. Elevations of ALT or AST (less than three times ULN) may occur in up to 15% of patients treated with NSAIDs including indomethacin. There have been cases of hepatotoxicity reported in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis, including fatalities.

Hypertension: NSAIDs, including indomethacin, can lead to new onset of hypertension or worsening of preexisting hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of CV events. Patients taking angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, thiazide diuretics, or loop diuretics may have impaired response to these therapies when taking NSAIDs

Heart Failure and Edema: The Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration meta-analysis of randomized controlled trials demonstrated an approximately two-fold increase in hospitalizations for heart failure in COX-2 selective-treated patients and nonselective NSAID-treated patients compared to placebo-treated patients. In a Danish National Registry study of patients with heart failure, NSAID use increased the risk of MI, hospitalization for heart failure, and death.

Renal Toxicity and Hyperkalemia: Long-term administration of NSAIDs has resulted in renal papillary necrosis and other renal injury. Renal toxicity has also been seen in patients in whom renal prostaglandins have a compensatory role in the maintenance of renal perfusion. In these patients, administration of an NSAID may cause a dosedependent reduction in prostaglandin formation and, secondarily, in renal blood flow, which may precipitate overt renal decompensation. Patients at greatest risk of this reaction are those with impaired renal function, dehydration, hypovolemia, heart failure, liver dysfunction, those taking diuretics and ACE inhibitors or ARBs, and the elderly. Discontinuation of NSAID therapy is usually followed by recovery to the pretreatment state.

Increases in serum potassium concentration, including hyperkalemia, have been reported with use of NSAIDs, even in some patients without renal impairment. In

patients with normal renal function, these effects have been attributed to a hyporeninemic-hypoaldosteronism state. Both indomethacin and potassium-sparing diuretics may be associated with increased serum potassium levels.

Anaphylactic Reactions: Indomethacin has been associated with anaphylactic reactions in patients with and without known hypersensitivity to indomethacin and in patients with acetylsalicylic acid-sensitive asthma.

Exacerbation of Asthma Related to Acetylsalicylic acid Sensitivity

Serious Skin Reactions: NSAIDs, including indomethacin, can cause serious skin adverse reactions such as exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be fatal. These serious events may occur without warning. Inform patients about the signs and symptoms of serious skin reactions, and to discontinue the use of indomethacin at the first appearance of skin rash or any other sign of hypersensitivity. Indomethacin are contraindicated in patients with previous serious skin reactions to NSAIDs

Hematologic Toxicity: Anemia has occurred in NSAID-treated patients. This may be due to occult or gross blood loss, fluid retention, or an incompletely described effect on erythropoiesis. If a patient treated with indomethacin have any signs or symptoms of anemia, monitor hemoglobin or hematocrit.

Central Nervous System: Indomethacin may aggravate depression or other psychiatric disturbances, epilepsy, and parkinsonism, Indomethacin may cause drowsiness; therefore, caution patients about engaging in activities requiring mental alertness and motor coordination, such as driving a car. Indomethacin may also cause headache.

Ocular Effects: Corneal deposits and retinal disturbances, including those of the macula, have been observed in some patients who had received prolonged therapy with indomethacin.

8.5.7 Potential late toxic effects

Carcinogenesis

In an 81-week chronic oral toxicity study in the rat at doses up to 1 mg/kg/day (0.05 times the MRHD on a mg/m basis), indomethacin had no tumorigenic effect. Indomethacin produced no neoplastic or hyperplastic changes related to treatment in carcinogenic studies in the rat (dosing period 73 to 110 weeks) and the mouse (dosing period 62 to 88 weeks) at doses up to 1.5 mg/kg/day (0.04 times [mice] and 0.07 times [rats] the MRHD on a mg/m basis, respectively).

Mutagenesis

Indomethacin did not have any mutagenic effect in in vitro bacterial tests and a series of in vivo tests including the host-mediated assay, sex-linked recessive lethals in *Drosophila*, and the micronucleus test in mice. Impairment of Fertility Indomethacin at dosage levels up to 0.5 mg/kg/day had no effect on fertility in mice in a two generation reproduction study (0.01 times the MRHD on a mg/m basis) or a two litter reproduction study in rats (0.02 times the MRHD on a mg/m basis).

8.5.8 Drug interaction

- Monitor patients for bleeding who are concomitantly taking indomethacin with drugs that interfere with hemostasis (e.g. acetylsalicylic acid). Concomitant use of indomethacin and analgesic doses of acetylsalicylic acid is generally not recommended

For a complete list of drug interactions see also specific product characteristics (Fachinformation).

8.6 Mercaptopurine

Please refer to section 7.8.1.

8.7 Methotrexate

Methotrexate is approved and labelled for pediatric patients for a variety of indications. Since decades, it is used as standard drug for the treatment of LCH in children. In combination with mercaptopurine, methotrexate is used as comparator in stratum II as standard.

This qualifies methotrexate as investigational product in this study. Due to the long lasting experience in regular patient care (e.g., since decades, methotrexate is given with mercaptopurine as continuation therapy in children with acute lymphoblastic leukemia), no specific description of the drug will be given in this protocol. A full overview of methotrexate, which is commercially available from various companies, can be found in the site specific summary of product characteristics (Fachinformation). Methotrexate is merchandise of various companies and commercially available; therefore, sites may use different articles of trade.

8.8 Dose Modifications

8.8.1 Dose modifications for age and body weight

For children weighing less than 10 kg:

- Mercaptopurine (MP) 1.7mg/kg/dose daily orally to total treatment duration of 24 months.
- Methotrexate (MTX) 0.67mg/kg/dose weekly orally to total treatment duration of 24 months.
- Indomethacin dose is calculated per kg body weight and no modification is required for patients weighing less than 10kg.

8.8.2 Dose modifications for toxicity

Indomethacin

There is no established dose adjustment for toxicity. Liver toxicity has been reported in chronic use in children <14 years, so liver function monitoring during maintenance therapy is required at regular intervals. Indomethacin should be used with gut protection.

Methotrexate (MTX) and Mercaptopurine (MP)

- **Hematologic toxicity**

If absolute neutrophil count (ANC) falls below $0.5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$) or if platelet count falls below $50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$), MP and MTX will be held until recovery above these levels. For the first drop in ANC or platelets, resume chemotherapy at 100% after ANC is $\geq 0.75 \times 10^9/L$ ($750/\mu L$) and platelets $\geq 75 \times 10^9/L$ ($75,000/\mu L$). If ANC falls below $0.5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$) or if platelet count falls below $50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$) for a second time, discontinue doses until ANC is $\geq 0.75 \times 10^9/L$ ($750/\mu L$) and platelets are $\geq 75 \times 10^9/L$ ($75,000/\mu L$). Restart MP and/or MTX at 50% of the original dose on the same day the counts recover. Increase to 75% and then 100% of the original dose at 2-4 week intervals provided ANC remains $\geq 0.75 \times 10^9/L$ ($750/\mu L$) and platelets remain $\geq 75 \times 10^9/L$ ($75,000/\mu L$).

If ANC falls below $0.5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$) or if platelet count falls below $50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$) on ≥ 2 occasions, perform thiopurine pharmacology testing as described below. Should therapy be withheld for myelosuppression or elevated transaminases, do not “make up” that week. Resume therapy at the correct point, chronologically.

- **Hepatic toxicity**

For increase in hepatic transaminases (SGPT/ALT or SGOT/AST) to greater than 5x ULN consistent with Grade 3 toxicity, obtain total bilirubin. Monitor SGPT/ALT or SGOT/AST and total bilirubin every 4 weeks as long as transaminases remain over 5x ULN. Continue full dose therapy unless either of the following occurs:

- 1) Direct bilirubin $34.2 \mu\text{mol/L}$ ($> 2.0 \text{ mg/dL}$)
- 2) SGPT/ALT or SGOT/AST $> 20\text{x ULN}$ (consistent with Grade 4 toxicity) on two determinations at least one week apart.

If either of these occurs, hold MTX/MP and monitor labs as above, weekly. Restart at full dose therapy when the transaminase is less than 5x ULN and bilirubin is normal. If liver dysfunction persists, alternative therapy should be considered.

8.9 Supportive Care

The supportive care recommendations are the same as for Stratum I (see Section 7.11).

8.10 Statistical Considerations/Power calculations

Analyses of the primary and secondary endpoints (see above) will be done according to the intention-to-treat principle. The statistical analyses of the primary endpoint will be done with a two-sided significance level of 5%. The statistical analyses of the secondary endpoints are exploratory. Reactivation (or progression) in any organ and death will be considered as events for the calculation of reactivation free survival. The reactivation free survival rate will be estimated according to the method of Kaplan-Meier and confidence intervals according to Dorey and Korn will be given. The primary statistical evaluation of the treatment effect will be done with a proportional hazard mixture cure model with a logistic link function for the proportion of cured individuals, i.e. survivors without reactivations.

Safety (Stratum I and II): Treatment-related toxicity. Pre-specified adverse events (AEs) will be documented according to CTC 4.0 for each cycle and course. These AEs will be summarized using descriptive statistical methods and the incidence of grade 3/4 toxicity will be compared for the randomized groups. Additionally, severe AEs (SAEs) will be collected and reported according to GCP rules.

Monte Carlo methods are used to estimate the statistical power in Stratum II. According to previous experiences of studies performed by the Histiocyte Society, about 90 patients per year will be eligible resulting in 65 randomizations per year (international trial

LCH-IV involving all countries). Based on the LCH-III experience, the estimated event rate (reactivations and deaths) after a first reactivation is similar as for patients in first remission, and is anticipated to be about 40%. With 400 randomized patients and the minimum follow up of 2 years, the study is able to demonstrate main effects with odds ratios of 0.5 with a power of 80%.

Notably, the trial LCH-IV-G-2016 in Germany is part of the international collaborative trial LCH-IV (see also title of the trial). The sample size as detailed above can never be reached by one country alone; however, as it was the fact in the previous studies LCH-I and LCH-II, Germany will play a major role enrolling a high percentage (>20%) of patients. Therefore, for the trial “German Treatment Optimization Study for Children with de Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV”, in Germany, a total of 350 patients will be assessed for eligibility (250 Stratum I, 100 Stratum II), 300 patients will be assigned to the trial, and 250 patients will be analyzed.

8.10.1 Aims and endpoints

8.10.1.1 Primary Endpoints

Reactivation or progression in any organ and death will be considered as events for the calculation of Reactivation Free Survival. The interval will start at randomization. Patients without events are censored at their last follow-up evaluation.

The reactivation-free survival rate will be estimated according to the method of Kaplan-Meier and confidence intervals according to Dorey and Korn will be given.

The primary statistical evaluation of the treatment effect will be done with a proportional hazard mixture cure model with a logistic link function for the proportion of cured individuals, i.e. survivors without reactivations.

The primary analysis will be done adjusted for age-group, initial treatment failure or relapse, and national group (as part of the international LCH-IV trial).

8.10.1.2 Secondary Endpoints

The same approaches as described in Section 7.12.3.2 will be used.

8.10.1.3 Evaluation approach to the endpoints and hypothesis

If the null hypothesis is true, the rates of patients in the two arms who survive without reactivation are equal. If the alternative hypothesis is true, there is a difference between

the two arms in terms of reactivation-free survival rate. The primary aim of this stratum is a reduction of the reactivation rate.

The statistical analysis of the primary endpoint will be done with a two-sided significance level of 5 %. The statistical analyses of the secondary endpoints are exploratory. In addition to the intention-to-treat analyses a secondary per protocol analyses will be done including all patients who were treated according to the originally assigned treatment arm without protocol violations.

8.10.2 Interim-analyses and stopping rules

The DSMC will analyze in parallel the data of LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV (which is comparable to LCH-IV-G-2016) regarding early stopping. This adds information to the analysis of LCH-IV-G-2016, as the international study LCH-IV enrolls a much larger number of patients than the study LCH-IV-G-2016 and the international study LCH-IV has started with enrollment already in 2014.

In addition to the final analysis, one interim-analysis will be done after 4 years. Early stopping will be implemented to retain the null hypothesis [56] and the study will be stopped if the upper limit of the 95% CI for the OR is below the targeted treatment effect of 2.

8.11 Criteria for Removal from Study

8.11.1 Off-Study Criteria

- Refusal of randomization
- Delayed time point of randomization/start of continuation therapy (latest time point for randomization/start of continuation therapy at week 27 after start of intensive second-line treatment or at week 3 after a switch from IC-1 or IC-2, respectively).
- Major deviation from treatment protocol (e.g., response assessment not within 2 weeks after completion of respective intensive treatment; treatment intensification with other immunosuppressive drugs; cumulative treatment dosage deviates¹ more than 10% from treatment protocol)
- Pregnancy
- Excessive toxicity (after discussion with the Chair of the study group)
- Progressive disease (after discussion with the Chair of the study group)
- Death
- Diagnosis of a malignant neoplasm
- Refusal of further protocol therapy by patient/ parent/ guardian or withdrawal of consent for any further data submission

9 FOLLOW-UP

After the end of the respective continuation therapy, no further LCH-specific treatment is administered (exception: patients with progress/relapse, who might receive an alternative treatment according to current recommendations which is NOT part of the study). However, regular follow-up in patient care in a center with experience of Pediatric Hematology/Oncology should be standard in any pediatric patient with LCH who has received chemotherapy. As patients with LCH largely differ in organ(s) affected by LCH and disease severity, no general recommendation regarding the follow-up schedule or diagnostic procedures such as imaging can be made. Therefore, specified follow-up visit items are not defined by the randomized trial. Follow-up time points are given by the flowcharts above. Follow-up examinations will be performed according to the discretion of the treating physician, and data of follow-up will be collected for all patients treated in

¹ Treatment reduction is accepted for medical reasons, such as toxicity or infectious complications.

LCH-IV-G-2016 as long consent for data collection has not been withheld. Follow-up investigations should focus on affected organs but they may also include an assessment regarding the following disorders:

9.1 Diabetes insipidus

Diabetes insipidus (DI) is the most frequent endocrinopathy associated with LCH. It is due to involvement of the posterior pituitary gland and may become manifest either before, concurrently or after LCH diagnosis. It is thus important to always investigate thirst and polyuria in LCH patients, even many years after diagnosis. In case of symptoms investigate

- a. Early morning urine specific gravity and osmolality
- b. Blood electrolytes
- c. Water deprivation test if possible
- d. MRI head to assess the pituitary stalk and gland and look for disease reactivation

9.2 Growth and puberty

Growth hormone deficiency is the most frequent anterior pituitary hormone loss and is seen in up to 10% of MS-LCH patients. Other problems include delayed puberty and rarely panhypopituitarism. Measurement of height and weight and assessment of puberty is therefore recommended every 6-12 months until growth is completed.

If there are any abnormalities seen regarding growth or puberty, the patient should be referred to a pediatric endocrinologist. Investigations should include bone age assessment, anterior pituitary function tests (in those with poor growth / delayed puberty depending on the suspected deficit), and MRI scan of brain and pituitary (if there is any hormone deficiency).

9.3 Neurological

Children with multisystem LCH and those with single system LCH and cranio-facial (“CNS risk”) lesions are at risk of developing late neuropsychological sequelae, in particular cerebellar ataxia and learning difficulty. Therefore, they should be regularly followed up clinically.

9.4 Orthopedic

Lesions of the vault of the skull and the long bones of the limbs usually heal without major problems. However, when vertebrae are affected scoliosis may become manifest later in life, in particular during periods of rapid growth such as puberty. Children should be assessed clinically at least annually in particular during puberty in order to identify any early signs of scoliosis. They should be referred to the orthopedic surgeon in order to start preventative physical therapies (e.g. orthopedic corset/ brace, or neck collar) in order to manage this proactively.

If facial bones are affected by the disease, facial asymmetry may become manifest as the child grows and reconstructive surgery may be required.

9.5 Ears

Subjects with involvement of the middle or inner ear should be monitored with audiometry at diagnosis and at end of treatment and reassessed at start of school and if any new symptoms develop.

Early diagnosis and interventional strategies such as hearing aids can avoid deterioration of school performance and significantly improve outcome.

9.6 Lungs

In those children with a history of lung involvement, both imaging and pulmonary function tests should be performed on a regular basis.

The dangers of smoking should be explained and smoking avoided.

9.7 Associated malignancies

There is a recognized association between LCH and malignancies [58-60]. The malignancies may precede, occur concurrently or follow the diagnosis of LCH and should be considered at every clinical visit.

10 DATA SAFETY MONITORING COMMITTEE (DSMC)

The DSMC will evaluate at certain intervals (e.g., annually or more frequently if in view of DSMC there is an obvious need for an extraordinary reporting and review) the progress and of safety data of study LCH-IV-G-2016, and will perform an assessment of

primary parameters, which guarantees a continuous risk-benefit assessment. According to their assessment, the study could be changed or even be stopped.

11 SAFETY

11.1 Adverse Events (AEs)

11.1.1 Definition of Adverse Events (AEs)

An Adverse Event is defined as regarding to the “Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use – 2011/C 172/01 CT-3” and Article 2(m) of Directive 2001/20/EC as:

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.

11.1.2 Documentation of Adverse Events (AEs)

Adverse events will be categorized according to **NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)** version 4.0 (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>; accessed October 3, 2016). This version has been chosen instead of the current version 4.03 in order to harmonize data collection of LCH-IV-G-2016 with the German Registry LCH-REG-DE 2013 and with the international trial LCH-IV.

11.1.3 Definition of SAE (including exceptions)

An Serious Adverse Event (SAE) is defined as regarding to the “Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use – 2011/C 172/01 CT-3” and Article 2(o) of Directive 2001/20/EC as:

Any untoward medical occurrence or effect that at any dose results

- in death,
- is life-threatening,
- requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability or incapacity, or
- is a congenital anomaly or birth defect.

Exceptions: The following events are not to be considered as SAEs (please note that the recommendations given in the list below cannot cover all possible clinical events, but they represent examples of the more common adverse events not to be reported as serious):

Hospitalization occurring under the following circumstances:

- a) planned as per protocol medical/surgical procedure
- b) routine health assessment requiring admission for baseline/trending of health status documentation
- c) medical/surgical admission for purpose other than remedying ill health state (planned prior to entry into study trial)
- d) admission encountered for other life circumstance that carries no bearing on health status and requires no medical/surgical intervention (i.e. lack of housing, economic inadequacy, care-giver respite, family circumstances, administrative)

11.2 Classification of an Adverse Event

11.2.1 Severity

The severity of adverse events will be assessed according to the Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>; accessed October 3, 2016).

Assessment of severity according to CTCAE v.4.0:

Adverse Event:

- | | |
|----------|---|
| Grade 1: | Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. |
| Grade 2: | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living (ADL). |
| Grade 3: | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization |

	indicated; disabling; limiting self-care ADL.
Grade 4:	Life threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5:	Death related to AE.

Adverse events which are eventually not explicitly listed in the CTC criteria are assessed analogously by the above described 5-point system.

11.2.2 Causal relationship

The classification given below help for the judgment whether or not an adverse event was connected with the administration of the investigational product .

- **Definitely:** There is clear evidence to suggest a casual relationship and other possible contributing factors can be ruled out.
- **Probably:** There is evidence to suggest a casual relationship and the influence of other factors is unlikely.
- **Possibly:** There is some evidence to suggest a causal relationship (e.g. because the event occurs within a reasonable time after administration of the trial medication). However, the influence of other factors may have contributed to the event (e.g. the patient's clinical condition, other concomitant treatments).
- **Unlikely:** There is little evidence to suggest there is a casual relationship (e.g. the event did not occur with a reasonable time after administration of the trial medication). There is another reasonable explanation for the event (e.g. the patient's clinical condition, other concomitant treatments).
- **Unrelated:** There is no evidence of any causal relationship.
- **Unknown**
- **/Not assessable:** There is insufficient or incomplete evidence to make a clinical judgment of the causal relationship.

11.3 Reporting

11.3.1 Reporting of SAEs

The investigator is responsible for ensuring that all SAEs observed by the investigator or

reported by the subject that occur after begin of the protocol treatment and assent through 30 days after the last dose of study treatment are recorded in the subject's medical record and are submitted ***no later than 24 hours after first becoming aware of the event per FAX*** on the SAE form (see ISF) to **both Safety Management AND the LCH Studienzentrale Deutschland:**

Katharina Waack-Buchholz

**Projektmanagement Klinische Prüfungen
Hufelandstr.17
45147 Essen
Phone: +49 (0)201 7494-9611
Fax: +49 (0)20187775484
k.waack@forschung-pediatric.de
studienbuero@lch-studie.de**

LCH Studienzentrale Deutschland

**University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Phone: 069/6301-7126 / 84348
Fax: 069/6301-83168**

The FAX needs to include the patient's pseudonymized patient ID (as in the database of LCH-IV-G-2016) and the main information regarding the SAE.

The assessment of causality (suspected/not suspected relationship with the study medication) and expectedness (expected/not expected) is needed to define the SUSARs ("Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions"). The assessment of causality has to be done by the reporting investigator, and will be re-assessed by the sponsor's delegate's representative. If the reporting investigator reports a potential causality, the sponsor's delegate's representative cannot downgrade this assessment; in case of discrepancies, both assessments will be documented. For all individual events categorized as a fatal or life-threatening SUSAR, the Regulatory Team and Medical Monitoring will report a minimal data set to the National Competent Authority, the Central Ethics Committee and Investigators within legal time limit. Detailed follow-up information will be provided within legal deadline. All other events categorized as SUSARs will be reported within legal time limit. Patients should be followed up until resolution or stabilisation of the event. Follow-up information should be provided by a new SAE Report Form being marked as a follow-up report.

11.3.1.1 Development Safety Update Report (DSUR)

The summary of safety information, i.e. all SAE with suspected causality to the trial drugs whether expected or not, are annually reported to the National Competent Authority and the Central Ethics committee.

11.4 Data Management, Storage and Transmission

The patients will be informed about the fact that their trial based data will be stored, transmitted and used for scientific analyzes and publications, and that competent authorities may have the right to conduct an official review of documents, records, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial or at the Trials Center, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect.

Patients have the right to be informed about the data kept.

Consent for data management, storage and transmission will be asked for in addition to consent into trial participation.

11.5 Withdrawal from the trial

The subject may without any resulting detriment withdraw from the clinical trial at any time by revoking their informed consent.

12 LEGAL AND ADMINISTRATIVE GUIDELINES

12.1 Compliance with laws and regulations

This study will be conducted in full conformance with the ICH E6 guideline for Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki and the laws and regulations of Germany, whichever affords the greater protection to the individual. This study will comply with the E.U. Clinical Trial Directive (2001/20/EC).

12.2 Insurance

The Sponsor has ensured that appropriate arrangements for insurance have been made.

12.3 Compliance with the protocol

The guidelines of the protocol have to be followed. Investigators must document all protocol violations and must give the reasons responsible for these violations, e.g. emergency measures. In case of severe, repeated or systematic protocol violations, investigators/centers may be excluded from the trial.

12.4 Study Reports and Publication policy

As the randomized trial LCH-IV-G-2016 is supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; LE 2562/2-1), regular study reports will be provided by the Coordinating Investigator to the DFG. In addition, a final study report will be provided to the DFG and authorities.

Importantly, the trial LCH-IV-G-2016 is part of the international trial LCH-IV. Therefore, publication of data (except to the DFG) will be done according to the rules detailed in the study LCH-IV. In brief, neither the Coordinating Investigator nor the Investigators of LCH-IV-G-2016 will be allowed to publish analyses on primary or secondary endpoints of the study LCH-IV-G-2016 before publication of the final report of the respective Stratum of the international LCH-IV study. However, other publications not focused on study endpoints but using data collected within the LCH-IV-G-2016 Study are possible after approval by the Coordinating Investigator in agreement with the LCH-IV Study Management Group. Authorship should be regulated by the recommendation of the DFG.

13 REFERENCES

1. Komp DM, Herson J, Starling KA, Vietti TJ, Hvizdala E. A staging system for histiocytosis X: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer*, 47(4), 798-800 (1981).
2. Lahey E. Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors. *J Pediatr*, 87(2), 184-189 (1975).
3. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Medical and pediatric oncology*, 37(2), 108-114 (2001).
4. Komp DM. Historical perspectives of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*, 1(1), 9-21 (1987).
5. Ladisch S, Gadner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis--evolution and current approaches. *The British journal of cancer. Supplement*, 23, S41-46 (1994).
6. Wessalowski R, Lehrnbecher T, Janka G. Histiocytozesyndrom. In: *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. Reinhardt, D, Nicolai, T, Zimmer, K-P (Eds.) (Springer-Verlag, 2014) 513-519.
7. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I *et al.* Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), 175-184 (2013).
8. Minkov M, Lehrnbecher T, Ahlmann M *et al.* Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) im Kindesalter. *AWMF Leitlinie 025/015*, (2012).
9. Ceci A, de Terlizzi M, Colella R *et al.* Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Medical and pediatric oncology*, 21(4), 259-264 (1993).
10. Gadner H, Heitger A, Ritter J *et al.* [Langerhans cell histiocytosis in childhood--results of the DAL-HX 83 study]. *Klinische Padiatrie*, 199(3), 173-182 (1987).
11. Gadner H, Grois N, Arico M *et al.* A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*, 138(5), 728-734 (2001).
12. Gadner H, Grois N, Potschger U *et al.* Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*, 111(5), 2556-2562 (2008).
13. Grois N, Potschger U, Prosch H *et al.* Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 46(2), 228-233 (2006).
14. Minkov M, Grois N, Braier J *et al.* Immunosuppressive treatment for chemotherapy-resistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Medical and pediatric oncology*, 40(4), 253-256 (2003).
15. Weitzman S, Braier J, Donadieu J *et al.* 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the histiocyte society. *Pediatric blood & cancer*, 53(7), 1271-1276 (2009).
16. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y *et al.* Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *European journal of cancer*, 41(17), 2682-2689 (2005).
17. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A *et al.* Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone marrow transplantation*, 36(3), 215-225 (2005).
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452 (1983).
19. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M *et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *Journal of the neurological sciences*, 145(2), 205-211 (1997).

20. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C *et al.* Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*, 144(3), 344-350 (2004).
21. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG *et al.* Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatric blood & cancer*, 42(5), 438-444 (2004).
22. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clinical endocrinology*, 53(4), 509-515 (2000).
23. Gadner H, Grois N, Minkov M *et al.* Treatment protocol of the third international study for Langerhans Cell Histiocytosis. (2001).
24. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer*, 76(12), 2471-2484 (1995).
25. Sims DG. Histiocytosis X; follow-up of 43 cases. *Arch.Dis.Child*, 52(6), 433-440 (1977).
26. Donadieu J, Rolon MA, Pion I *et al.* Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(2), 604-609 (2004).
27. Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Potschger U, Gadner H. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 43(1), 59-65 (2004).
28. Mittheisz E, Seidl R, Prayer D *et al.* Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 48(1), 50-56 (2007).
29. Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JJ. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatric blood & cancer*, 51(1), 76-81 (2008).
30. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gadner H, Grois N. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*, 153(1), 127-132 (2008).
31. Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R *et al.* Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica*, 93(4), 615-618 (2008).
32. Allen CE, Flores R, Rauch R *et al.* Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. *Pediatric blood & cancer*, 54(3), 416-423.
33. Van't Hooft I, Gavhed D, Laurencikas E, Henter JJ. Neuropsychological sequelae in patients with neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 51(5), 669-674 (2008).
34. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatric drugs*, 13(2), 75-86 (2011).
35. Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Medical and pediatric oncology*, 21(4), 265-270 (1993).
36. McLean TW, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis and hypercalcemia: clinical response to indomethacin. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 18(3), 318-320 (1996).
37. Munn SE, Olliver L, Broadbent V, Pritchard J. Use of indomethacin in Langerhans cell histiocytosis. *Medical and pediatric oncology*, 32(4), 247-249 (1999).
38. Gadner H, Minkov M, Grois N *et al.* Therapy prolongation improves outcome in multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, (2013).

39. Nanduri V, Tatevossian R, Sirimanna T. High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 54(3), 449-453 (2010).
40. Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatric blood & cancer*, 50(3), 607-612 (2008).
41. Jaffe R, Weiss LM, Facchetti F. Tumors derived from Langerhans cells. In: *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL *et al.* (Eds.) (IARC Press, Lyon, 2008) 358-360.
42. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *The American journal of surgical pathology*, 32(4), 615-619 (2008).
43. Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 7(6), 607-614 (2004).
44. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C *et al.* Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*, 12(1), 71-81 (2000).
45. Ronceray L, Potschger U, Janka G *et al.* Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr*, 161(1), 129-133 e121-123 (2012).
46. Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR. American journal of roentgenology*, 171(6), 1693-1698 (1998).
47. Vasallo R, Ryu J, Colby T, Hartman T, Limper A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *The New England journal of medicine*, 342(26), 1969-1978 (2000).
48. Fahrner B, Prosch H, Minkov M *et al.* Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 58(4), 606-610 (2012).
49. Balis F, Holcenberg J, Poplack D. General Principles of Chemotherapy. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo, P, Poplack, D (Eds.) (Lippincott-Raven, 2002) 197-245.
50. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y *et al.* The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29--30, 2005. *Leukemia*, 19(7), 1145-1152 (2005).
51. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Medical and pediatric oncology*, 23(2), 72-80 (1994).
52. Dorey F, Korn E. Effective sample sizes for confidence intervals for survival probabilities. *Statistics in medicine*, 6(6), 679-687 (1987).
53. Corbiere F, Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. *Computer methods and programs in biomedicine*, 85(2), 173-180 (2007).
54. Sy J, Taylor J. Estimation in a Cox proportional hazards cure model. *Biometrics*, 56(1), 227-236 (2000).
55. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J American Statistical Association*, 94, 496-509 (1999).
56. Bernardo P, Ibrahim MaJ. Group sequential designs for cure rate models with early stopping in favour of the null hypothesis. *Statistics in medicine*, 19(22), 3023-3035 (2000).
57. Braier J, Rosso D, Pollono D *et al.* Symptomatic Bone Langerhans Cell Histiocytosis Treated at Diagnosis or After Reactivation With Indomethacin Alone. *Journal of pediatric*

- hematology/oncology*, (2014).
58. Dufour C, Lanciotti M, Micalizzi C, Valetto A, Haupt R. Non-identical twin sisters concordant for Langerhans cell histiocytosis and discordant for secondary acute promyelocytic leukemia. *Medical and pediatric oncology*, 37(1), 70-72 (2001).
 59. Haupt R, Comelli A, Rosanda C, Sessarego M, De Bernardi B. Acute myeloid leukemia after single-agent treatment with etoposide for Langerhans' cell histiocytosis of bone. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 15(2), 255-257 (1993).
 60. Haupt R, Fears TR, Heise A *et al.* Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 71(1), 9-13 (1997).

Registrierung und Randomisierungsanfrage an die Studienzentrale

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32

Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Registrierung	
1	Initialen (Name, Vorname): ____/____ Geburtsdatum: ____/____/____ (dd/mm/jjjj)
2	Geschlecht <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
3	Behandelnde Klinik: _____
4	Datenbank-Kürzel (Pat-ID): _____
5	Patient soll in die Studie aufgenommen werden: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
6	Lokale Diagnose in Kiel referenzpathologisch gesichert am: ____/____/____ (dd/mm/jjjj)
7	Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie erfüllt: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
8	Kein Ausschlusskriterium trifft zu: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
9	Einschluss in Stratum/Gruppe: _____

Randomisierung	
11	Patient(in) wurde in der Datenbank HistoTrial randomisiert: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja*
12	Therapiearm: _____
13	Randomisierung angenommen: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
14	Wenn nicht angenommen wurde, Grund: _____
	<u>oder</u>
15	Patient(in) soll mit Hilfe der Studienzentrale randomisiert werden: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja**
16	** Das Randomisierungsergebnis soll unter der folgenden Fax-Nummer mitgeteilt werden: _____/_____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Allgemeine Hinweise zur Dokumentation

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

- Der CRF soll zeitnah ausgefüllt und verschickt werden.

CRF-Bogen	Häufigkeit	Zeitpunkt Versand
Registrierung & Randomisierung	einmalig	initial
Dokumentation initiale Befunde Stratum I und Stratum II	einmalig	initial
Therapie-Dokumentationsbögen (Infusionspläne)	fortlaufend	nach 12 Wochen
Akut-Toxizität	fortlaufend	nach 12 Wochen, gemeinsam mit den Therapie-Dokumentationsplänen
Erfassung der Therapie	einmalig	spätestens 4 Wochen nach Ende der Therapie
Follow-Up	fortlaufend	spätestens 2 Wochen nach dem Follow-Up
Erfassung eines Rezidivs	einmalig	spätestens 1 Woche nach Kenntnisnahme

- Der CRF darf nur von Mitgliedern gemäß den Verantwortlichkeiten des Delegation Log ausgefüllt und unterschrieben werden.
- Bitte verwenden Sie zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen ausschließlich Kugelschreiber. Auf keinen Fall darf Bleistift oder löschrare Tinte verwendet werden.
- Wenn zu einem Merkmal keine Angabe gemacht werden kann, bitte n.d. für „not done“, „nicht dokumentierbar“ eintragen.
- Falls Korrekturen erforderlich werden, streichen Sie bitte den ursprünglichen Eintrag mit einem einzigen Strich so durch, dass der Eintrag weiterhin lesbar bleibt.
Schreiben Sie die Korrektur daneben.
Autorisieren Sie die Korrektur mit Ihrem Kürzel und dem aktuellen Datum.
Bitte nichts überkleben und kein Tipp-Ex verwenden.
- Bestätigen Sie bitte die Eintragungen auf der jeweils letzten Seite des betreffenden CRF-Abschnitts mit Datum und Unterschrift.

- Bitte senden Sie die ausgefüllten CRF-Seiten im Original an:

Pädiatrisches Forschungsnetzwerk
LCH-Studienzentrale
Hufelandstr.17
45147 Essen

Sie können per Fax vorab an +49 (0) 201 8 777 54 84 geschickt werden.
Eine Kopie verbleibt am Zentrum.

- Sollten Sie Unterstützung bei der Anlegung und Randomisierung eines Patienten in der Datenbank der Histiocyte Society zur LCH-IV Studie (<https://hs-lch-database.ehealth-systems.at/>) benötigen, schicken Sie bitte den CRF „Dokumentation initiale Befunde“ parallel an:

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
Tel.: 069 6301 7126
Fax: 069 6301 83168
Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Dokumentation Anamnese und initiale klinische Befunde

Stratum I

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __ Patienten ID: _____

Allgemeinsymptomatik zum Zeitraum der Diagnose	
1	<div> <div>Fieber:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Schmerzen:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div>
2	<div> <div>Wachstumsstörung:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Lansky- (<input type="checkbox"/>) / Karnofsky (<input type="checkbox"/>) Score:</div> </div>

Anamnestische Angaben	
3	<div> <div>Lagen in der Vorgeschichte des Patienten mit der LCH folgende assoziierte Erkrankungen vor? Z.B.:</div> </div>
4	<div> <input type="checkbox"/> HLH <input type="checkbox"/> Xanthogranuloma <input type="checkbox"/> Erdheim-Chester-Disease <input type="checkbox"/> Rosai-Dorfman-Disease </div>
5	<div> <div>Hatte der Patient in der Vorgeschichte maligne Erkrankungen?</div> </div>
6	<div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: _____ </div>
7	<div> <div>Wurden bereits Familienangehörige/Verwandte auch mit LCH diagnostiziert?</div> </div>
8	<div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: _____ </div>

Klinische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose	
9	<div> <div>Otitis media:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
10	<div> <div>Hörverlust:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
11	<div> <div>Protrusio bulbi/Exophthalmus:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
12	<div> <div>Zahnauffälligkeiten (z.B. Lockerungen):</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
13	<div> <div>Neurologische Auffälligkeiten:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: _____ </div> </div>
14	<div> <div>Schleimhäute:</div> <div> <div>Mundschleimhaut:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div> </div>
15	<div> <div>Biopsie:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div> </div>
16	<div> <div>Hautbefall:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: _____ </div> </div>
17	<div> <input type="checkbox"/> < 10% <input type="checkbox"/> 10-25% <input type="checkbox"/> > 25% </div>
18	<div> <div>Darm:</div> <div> <div>Durchfall</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div> </div>
19	<div> <div>Gedeihstörung</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
20	<div> <div>Biopsie Gastrointestinaltrakt</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div> </div>

21	■ Hämatologie:	Hb: _____ g/dl	Leukozyten: _____ / μ l
22		Neutrophile: _____ / μ l	Thrombozyten: _____ / μ l
23		Wurden in der Woche vor der Diagnose aufgrund der LCH	
24		Erythrozytenkonzentrate verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
25		Thrombozytenkonzentrate verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
26		Eine KMP durchgeführt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
27	■ Leber:	Größe > 3cm unter Rippenbogen?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
28		Leberwerte:	
29		Gesamteiweiß: _____ g/l	Albumin: _____ g/l
30		Gamma-GT: _____ U/l	Bilirubin: _____ mg/l
31		Wurde in der Woche vor Diagnose Albumin verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
32		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
33	Biopsie der Leber?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
34	■ Milz:	Größe > 2 cm	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
35		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
36	■ Lunge:	Pulmonale Symptome: Husten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
37		Ruhedyspnoe	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
38		Sauerstoffbedarf	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
39		Assistierte Beatmung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
40		CT Lunge: <input type="checkbox"/> Normalbefund <input type="checkbox"/> Knoten <input type="checkbox"/> Zysten <input type="checkbox"/> Pneumothorax	
41		BAL durchgeführt	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
42		Lungenbiopsie	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
43		Lungenfunktionstest	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
44	■ Endokrinologie:	Diabetes insipidus:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt
45		Wenn ja, Miniringaben notwendig?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt
46		Sonstige Hormonausfälle; wenn ja bitte spezifizieren:	
47		_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt
48		_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt

Knochenläsionen: bitte Bilder an Studienzentrale!

Sonstige wichtige Befunde (Freitext) _____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Dokumentation Anamnese und initiale klinische Befunde

Stratum II

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Allgemeinsymptomatik zum Zeitraum der Diagnose	
1	<div> <div>Fieber:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Schmerzen:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div>
2	<div> <div>Wachstumsstörung:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Lansky- (<input type="checkbox"/>) / Karnofsky (<input type="checkbox"/>) Score:</div> </div>

Anamnestische Angaben	
3	<div>Lagen in der Vorgeschichte des Patienten mit der LCH folgende assoziierte Erkrankungen vor? Z.B.:</div> <div> <input type="checkbox"/> HLH <input type="checkbox"/> Xanthogranuloma <input type="checkbox"/> Erdheim-Chester-Disease <input type="checkbox"/> Rosai-Dorfman-Disease </div>
4	
5	<div>Hatte der Patient in der Vorgeschichte maligne Erkrankungen?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
6	
7	<div>Patient hat <input type="checkbox"/> Progress der Erkrankung oder <input type="checkbox"/> Rezidiv/Reaktivierung der Erkrankung.</div>
8	
9	<div>Wurden bereits Familienangehörige/Verwandte auch mit LCH diagnostiziert?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
10	
11	<div>Bisherige LCH Therapie:</div> <div> <div>Start: (dd/mm/yyyy) Ende: (dd/mm/yyyy)</div> </div>

Klinische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose		
12	<div>Otitis media:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>	
13	<div>Hörverlust:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>	
14	<div>Protrusio bulbi/Exophthalmus:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>	
15	<div>Zahnauffälligkeiten (z.B. Lockerungen):</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>	
16	<div>Neurologische Auffälligkeiten:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>	
17	<div>Schleimhäute:</div> <div> <div>Mundschleimhaut:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>	
18		<div>Biopsie:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>
19	<div>Hautbefall:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>	
20		<div> <input type="checkbox"/> < 10% <input type="checkbox"/> 10-25% <input type="checkbox"/> > 25% </div>
21	<div>Darm:</div> <div> <div>Durchfall</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>	
22		<div>Gedeihstörung</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
23		<div>Biopsie Gastrointestinaltrakt</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>

24	■ Hämatologie:	Hb: _____ g/dl	Leukozyten: _____ / μ l
25		Neutrophile: _____ / μ l	Thrombozyten: _____ / μ l
26		Wurden in der Woche vor der Diagnose aufgrund der LCH	
27		Erythrozytenkonzentrate verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
28		Thrombozytenkonzentrate verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
29		Eine KMP durchgeführt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
30	■ Leber:	Größe > 3cm unter Rippenbogen?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
31		Leberwerte:	
32		Gesamteiweiß: _____ g/l	Albumin: _____ g/l
33		Gamma-GT: _____ U/l	Bilirubin: _____ mg/l
34		Wurde in der Woche vor Diagnose Albumin verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
35		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
36		Biopsie der Leber?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
37	■ Milz:	Größe > 2 cm	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
38		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
39	■ Lunge:	Pulmonale Symptome: Husten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
40		Ruhedyspnoe	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
41		Sauerstoffbedarf	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
42		Assistierte Beatmung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
43		CT Lunge: <input type="checkbox"/> Normalbefund <input type="checkbox"/> Knoten <input type="checkbox"/> Zysten <input type="checkbox"/> Pneumothorax	
44		BAL durchgeführt	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
45		Lungenbiopsie	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
46		Lungenfunktionstest	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>
47	■ Endokrinologie:	Diabetes insipidus:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt
48		Wenn ja, Miniringaben notwendig?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt
49		Sonstige Hormonausfälle; wenn ja bitte spezifizieren:	
50			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt
51			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Unbekannt

Knochenläsionen: bitte Bilder an Studienzentrale!

Sonstige wichtige Befunde (Freitext) _____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Akut-Toxizität während LCH-Dauertherapie

Nur Grad 3 / 4 Toxizitäten werden erfasst! Bitte bei jeder Vorstellung ausfüllen.

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Bitte kreuzen Sie für jeden Parameter das entsprechende Feld an!				
Bei schwerwiegenden Toxizität berücksichtigen Sie bitte die Möglichkeit eines SAE. Grad 5 Toxizität (Tod) ist <u>immer</u> ein SAE.				
1	Grad	3	4	Nicht bekannt
2	Hypertonie	<input type="checkbox"/> systolisch RR 160 mm Hg oder diastolisch RR >100 mm Hg; medizinische Intervention angezeigt; mehr als ein Medikament oder intensivere Behandlung als vorher angewendet indiziert	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen (z. B. maligne Hypertonie, vorübergehend oder permanente neurologische Defizite, hypertensive Krise); Intervention dringend angezeigt;	<input type="checkbox"/>
3	Übelkeit	<input type="checkbox"/> Unzureichende orale kalorische oder flüssige Aufnahme; Sondenernährung; Totale Parenterale Ernährung (TPE) oder Krankenhauseinweisung angezeigt.		<input type="checkbox"/>
4	Erbrechen	<input type="checkbox"/> Frequenz ≥ 6 pro 24 h (5 min voneinander getrennt); Ernährungs-sonde, TPE oder Krankenhauseinweisung angezeigt (24 h)	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt	<input type="checkbox"/>
5	Diarrhoe	<input type="checkbox"/> >7 Stühle / Tag über normale Stuhlfrequenz oder Inkontinenz	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt	<input type="checkbox"/>
6	Obstipation	<input type="checkbox"/> Manuelle Entleerung indiziert, eingeschränkte Selbstpflege	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende operative Intervention angezeigt	<input type="checkbox"/>
7	Orale Mukositis	<input type="checkbox"/> Schwerer Schmerz; beeinträchtigt Nahrungsaufnahme.	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt.	<input type="checkbox"/>
8	Entzündung/Ulcera mit/ohne Blutung des oberen/unteren Gastrointestinaltraktes	<input type="checkbox"/> Transfusion; radiologische, endoskopische oder elektive operative Intervention angezeigt	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt.	<input type="checkbox"/>
9	Hepatobiliäre Erkrankungen - Sonstige, zu spezifizieren	<input type="checkbox"/> Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringend angezeigt	<input type="checkbox"/>

10	Infektion	<input type="checkbox"/> Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt	<input type="checkbox"/>
11	Periphere sens. & mot. Neuropathie	<input type="checkbox"/> Schwere Symptome; Hilfsmittel indiziert	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	<input type="checkbox"/>
12	Allergische Reaktion	<input type="checkbox"/> Anhaltend (d. h. auf symptomatische Medikation nicht schnell reagierend); Wiederauftreten der Symptome nach initialer Besserung; Krankenhauseinweisung wegen klinischer Folgen angezeigt	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt	<input type="checkbox"/>
13	Anämie	<input type="checkbox"/> Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; Transfusion indiziert	<input type="checkbox"/> Lebensbedrohlich, intensive Behandlung	<input type="checkbox"/>
14	Leukopenie	<input type="checkbox"/> <2000-1000/mm ³ ; <2.0-1.0 x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/> <1000/mm ³ ; <1.0 x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
15	Thrombozytopenie	<input type="checkbox"/> <50,000-25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/> <25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
16	GOT/GPT	<input type="checkbox"/> >5.0-20.0 x obere Normgrenze	<input type="checkbox"/> >20.0 x obere Normgrenze	<input type="checkbox"/>
17	Kreatinin	<input type="checkbox"/> >3.0 baseline; >3.0-6.0 x obere Normgrenze	<input type="checkbox"/> >6.0 x obere Normgrenze	<input type="checkbox"/>
18	Bilirubin	<input type="checkbox"/> >3.0-10.0 x obere Normgrenze	<input type="checkbox"/> >10.0 x obere Normgrenze	
19	Sonstiges:	<input type="checkbox"/>		
20	Sonstiges:	<input type="checkbox"/>		
21	Schwerwiegende Toxizitäten (Grad 3 / 4) aufgetreten? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
22	Angaben zum Krankheitsverlauf: <input type="checkbox"/> kein Hinweis auf ein Rezidiv <input type="checkbox"/> Hinweis auf ein Rezidiv Bitte spezifizieren:			

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Erfassung der Therapie

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

spätestens 4 Wochen nach Ende der Dauertherapie

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Stratum / Gruppe		Therapie-Arm	Start (dd/mm/yyyy)	Ende (dd/mm/yyyy)
1	<input type="checkbox"/> Stratum I	<input type="checkbox"/> Continuation Therapy Arm A		
2	<input type="checkbox"/> Gruppe 1 <input type="checkbox"/> Gruppe 2	<input type="checkbox"/> Continuation Therapy Arm B		
3		<input type="checkbox"/> Continuation Therapy Arm C		
4		<input type="checkbox"/> Continuation Therapy Arm D		
5		<input type="checkbox"/> Continuation Therapy Arm E		
6	<input type="checkbox"/> Stratum II	<input type="checkbox"/> SL-CT Indomethacin		
7		<input type="checkbox"/> SL-CT 6MP/MTX		

Durchführung der Therapie			
8	Wurde die Therapie protokollgemäß durchgeführt?		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
9	Wenn <u>nein</u> , bitte ausführen:		
10	▪ Früher Abbruch	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
11	▪ Dosisreduktion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
12	Wenn <u>ja</u> , bitte begründen und ausführen:		
13	▪ Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
14	▪ Kein Ansprechen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
15	▪ Entscheidung des Arztes/der Eltern/der Patientin/des Patienten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
16	▪ Anderes	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
17	Wenn <u>anderes</u> , bitte ausführen:		
	(ggf Extrablatt)		
18	▪ Dosis in % von der Protokoll-gerechten Dosierung	<input type="checkbox"/> Nicht gegeben	<input type="checkbox"/> < 25%
19		<input type="checkbox"/> 25% - < 50%	<input type="checkbox"/> 50 - < 75%
20		<input type="checkbox"/> > 75%	<input type="checkbox"/> Andere
21	Wenn <u>andere</u> , bitte ausführen:		

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Follow-up

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Ende Dauertherapie (DT): _____. Stratum/Gruppe: ____/____

Follow-up Zeitraum	
1	<input type="checkbox"/> 0-3 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 7-12 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 19-24 Mon. nach Ende DT
2	<input type="checkbox"/> 4-6 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 12-18 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> Anderen:

3	<input type="checkbox"/> Patient lebt	<input type="checkbox"/> ohne Hinweis auf aktive bzw. progrediente Erkrankung
4		<input type="checkbox"/> keine aktive LCH, aber <u>chronische Spätschäden</u> :
5		▪ Diabetes insipidus <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
6		▪ Knochendeformitäten <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
7		Wenn <u>ja</u> : Operationsbedürftig <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
8		▪ Anderes: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
9		Wenn <u>ja</u> , bitte ausführen: _____ <i>ggf. Extrablatt nutzen</i>
10		<input type="checkbox"/> Rezidiv*:
11		▪ Datum Diagnose Rezidiv __. __. ____ (dd/mm/yyyy)
12		▪ Lokalisation Rezidiv: _____
13		▪ Risikoorganbefall <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
14		<i>* Bitte eigenes CRF für Rezidiv ausfüllen</i>
15		
16	<input type="checkbox"/> Patient verstorben	▪ Datum:..... (dd/mm/yyyy)
17		Todesursache mit LCH assoziiert: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

Kontaktnummer für evtl. Rückfragen: +49 (0) ____/____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Erfassung eines Rezidivs

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32

Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __ Patienten ID: _____

Allgemeinsymptomatik zum Zeitraum der Diagnose	
1	<div> <div>Fieber:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Schmerzen:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div>
2	<div> <div>Wachstumsstörung:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Lansky- (<input type="checkbox"/>) / Karnofsky (<input type="checkbox"/>) Score:</div> </div>

Anamnestische Angaben	
3	<div>Bisherige LCH Therapie:</div>
4	<div> <div>Start:</div> <div>(dd/mm/yyyy)</div> <div>Ende:</div> <div>(dd/mm/yyyy)</div> </div>

Klinische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose	
5	<div>Otitis media:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
6	<div>Hörverlust:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
7	<div>Protrusio bulbi/Exophthalmus:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
8	<div>Zahnauffälligkeiten (z.B. Lockerungen):</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
9	<div>Neurologische Auffälligkeiten:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
10	<div>Schleimhäute:</div> <div> <div>Mundschleimhaut:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
11	<div>Biopsie:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>
12	<div>Hautbefall:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
13	<div> <input type="checkbox"/> < 10% <input type="checkbox"/> 10-25% <input type="checkbox"/> > 25% </div>
14	<div>Darm:</div> <div> <div>Durchfall</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
15	<div>Gedeihstörung</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
16	<div>Biopsie Gastrointestinaltrakt</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>
17	<div>Hämatologie:</div> <div> <div>Hb:</div> <div> <div>g/l</div> </div> <div>Leukozyten:</div> <div> <div>/μl</div> </div> </div>
18	<div>Neutrophile:</div> <div> <div>/l</div> <div>Thrombozyten:</div> <div> <div>/μl</div> </div> </div>
19	<div>Wurden in der Woche vor der Diagnose aufgrund der LCH</div>
20	<div>Erythrozytenkonzentrate verabreicht?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div>
21	<div>Thrombozytenkonzentrate verabreicht?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div>
22	<div>Eine KMP durchgeführt?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>

23	■ Leber:	Größe > 3cm unter Rippenbogen?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
24		Leberwerte:			
25		Gesamteiweiß:g/l	Albumin:g/l		
26		Gamma-GT:U/l	Bilirubin:mg/l		
27		Wurde in der Woche vor Diagnose Albumin verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
28		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
29		Biopsie der Leber?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
30	■ Milz:	Größe > 2 cm	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
31		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
32	■ Lunge:	Pulmonale Symptome: Husten	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
33		Ruhedyspnoe	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
34		Sauerstoffbedarf	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
35		Assistierte Beatmung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
36		CT Lunge: <input type="checkbox"/> Normalbefund	<input type="checkbox"/> Knoten	<input type="checkbox"/> Zysten	<input type="checkbox"/> Pneumothorax
37		BAL durchgeführt	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
38		Lungenbiopsie	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
39		Lungenfunktionstest	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
40	■ Endokrinologie:	Diabetes insipidus:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht beurteilt
41		Wenn ja, Miniringaben notwendig?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt
42		Sonstige Hormonausfälle; wenn ja bitte spezifizieren:			
43			<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt
44			<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt

Knochenläsionen: bitte Bilder an Studienzentrale!

Sonstige wichtige Befunde (Freitext) _____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Patienten-Tagebuch der LCH-IV-G-2016 Studie

**Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch,
bevor Sie dieses Patienten-Tagebuch ausfüllen:**

- Füllen Sie das Tagebuch bitte mit einem **schwarzen oder blauen Kugelschreiber** aus.
- **Bringen Sie das Tagebuch bitte zu jedem Prüfbetriebsbesuch mit**, unabhängig davon, ob es vollständig ausgefüllt ist.
- Das Tagebuch ist so ausgelegt, dass jede Tagebuchseite einer Woche der Behandlung entspricht. Bitte **geben Sie die Wochennummer und das Datum der Woche in der Kopfzeile jeder Tagebuchseite an**.
- Die Medikation sollte wie verordnet eingenommen **und Abweichungen im Tagebuch dokumentiert** werden.
- Kreuzen Sie bitte für jeden Tag die Beschwerden an, die aufgetreten sind. Als Beispiele für Blutungszeichen sind Stuhlverfärbung (dunkler, schwarzer Stuhl), Schleimhautblutungen, Nasenbluten und rote Punkte auf der Haut, die sich nicht wegdrücken lassen, angegeben. In dem freien Feld können Sie Beschwerden aufschreiben, die vorher nicht genannt wurden.
- Im Feld „Bemerkungen“ haben Sie die Gelegenheit, Beobachtungen und weitere, nicht verordnete Medikamente einzutragen.

Patientennummer: _____

Tagebuchnummer: _____

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Verordnete Medikation: _____

	Medikamente	Morgens	Mittags	Abends
Montag				
Dienstag				
Mittwoch				
Donnerstag				
Freitag				
Samstag				
Sonntag				

Woche _____ vom ____/____/____ bis zum ____/____/____

Beschwerden:	Bemerkungen
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber (> 38,5°C) <input type="checkbox"/> Blutungszeichen <input type="checkbox"/> Ausschlag <input type="checkbox"/>	

Vielen Dank für die Zusammenarbeit



©ClipartXtras

11.1.3. List of IEC or IRBs (plus name of the Committee Chair if required by the regulatory authority) - representative written information for patient and sample consent forms

A) List of IECs or IRBs

Ethics Committee of the Medical Faculty of the Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany, Prof. Dr. med Sebastian Harder

B) Representative written information for patient and sample consent forms

See attached.

Information und Einwilligungserklärung für Kinder im Alter von 6-11 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

<p>Für Kinder und Jugendliche in Stratum I Gruppe I Multisystem-LCH</p>
--

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/-83481 Fax. 069 6301 6700 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

**Aufklärende(r)
Ärztin/Arzt:**

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell-Histiozytose (LCH) erkrankt. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Kinderkliniken in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Es gibt eine Medizin, die schon viele Kinder bekommen haben. Wir Ärzte wollen nun herausfinden, ob es vielleicht besser hilft, wenn wir die Medizin länger geben und/oder wir Dir zusätzlich noch eine andere Medizin geben. Wir möchten von Dir wissen, ob Du bei dieser klinische Prüfung, an der auch andere Kinder teilnehmen, mitmachen möchtest.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern entscheiden. Keiner zwingt Dich zur Teilnahme. Du kannst auch einfach nein sagen. Wir behandeln Deine Krankheit dann so, wie es immer gemacht wurde, also mit einer Medizin, die schon viele Kinder bekommen haben und die meist gut hilft.

Du musst nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser klinischen Prüfung auch alles mit Dir besprechen. Dem kannst Du auch alle Deine Fragen stellen, er wird sie Dir beantworten.

Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

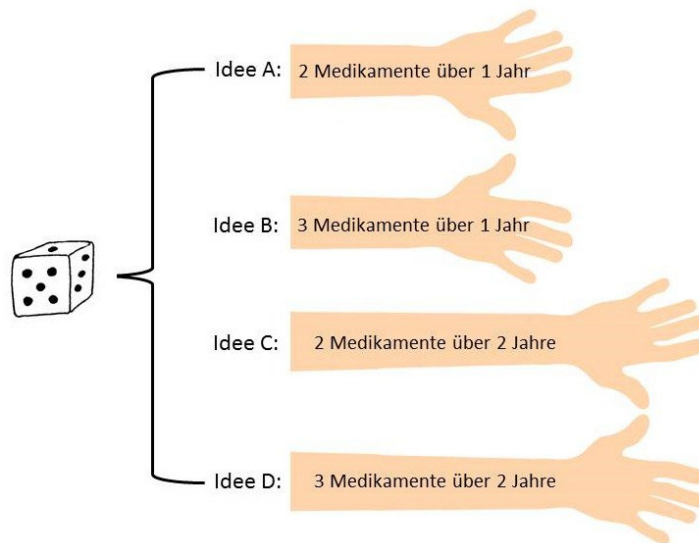
Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen

Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Stellen Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

Was wird bei der klinischen Prüfung gemacht und was geschieht mit Dir?

Wir werden Dich wie alle Patienten mit Deiner Krankheit am Anfang der Behandlung regelmäßig untersuchen und mit 2 Medikamenten behandeln. Das geschieht, wie gesagt, bei allen Patienten, egal ob sie später bei der klinischen Prüfung mitmachen oder nicht. Erst wenn wir sehen, dass sich Deine Krankheit gut mit der Medizin behandeln lässt, kannst Du an der klinischen Prüfung mitmachen.

Damit wir erkennen können, ob unsere Idee stimmt, dass die Behandlung mit der Medizin über zwei Jahre besser ist als nur für ein Jahr (oder zusätzlich noch ein Medikament zu geben), teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder zum Vergleich in mehrere Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola-Idee A, B, C oder D):



Für diese Zeit der Therapie kommen alle Patienten, egal ob sie an der klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht, etwa alle 3 Wochen in die Klinik. Dort bekommen sie eine Infusion, dürfen aber normalerweise am gleichen Tag wieder nach Hause. Die Patienten, die nur 2 Medikamente bekommen (Idee A und Idee C), bekommen alle 3 Wochen zusätzlich zur Infusion über 5 Tage Tabletten. Die Patienten, die 3 Medikamente bekommen (Idee B und Idee D), bekommen zusätzlich zur Infusion und den Tabletten noch jeden Abend ein Medikament, das es als Tabletten oder Tropfen gibt. Wie Du auf dem Bild siehst, bekommen die Patienten, denen die Idee C oder D zugelost wird, die Medikamente über zwei Jahre statt einem Jahr.

Die Patienten, die 3 Medikamente statt 2 Medikamente bekommen, müssen am Anfang noch viermal in die Klinik zum „Fingerpieks“ kommen. Ansonsten gibt es keinen Unterschied wie häufig die Patienten in die Klinik kommen müssen und wie oft das Blut untersucht wird.

Um besser zu sehen, ob die Patienten ihre Medizin genommen haben und ob es ihnen dabei immer gut geht, müssen die Teilnehmer an der klinischen Prüfung ein Tagebuch führen, wo sie das alles aufschreiben.

Wenn Du **nicht** bei der klinischen Prüfung mitmachen willst, bekommst Du wie die Idee A (bisherige Therapie) zeigt in einem Jahr alle 3 Wochen

eine Infusion und über 5 Tage Tabletten.

Sehr wichtig ist, dass Du die Medizin genauso einnimmst, wie es Dein Arzt Dir gesagt hat. Wenn Du zu wenig davon einnimmst, wirkt es nicht. Und wenn Du zu viel einnimmst, kann es Dich krank machen.

Wenn Du aus Versehen einmal mehr oder weniger von Deiner Medizin eingenommen hast, sage das sofort Deinen Eltern und dem Arzt. Du musst keine Angst haben, dass wir deshalb mit Dir böse sind; wir müssen es aber wissen, um Dir helfen zu können.

Kann es unangenehm werden oder kann etwas Schlimmes passieren?

Wenn Du meinst, dass die Medizin für Dich nicht gut ist, oder Dir etwas komisch vorkommt, sag es sofort Deinen Eltern oder Deinem Arzt. Das ist ganz wichtig, damit wir Dir richtig helfen können. Die Medikamente lösen oft starken Appetit mit Gewichtszunahme und schlechte Laune aus. Deine Blutwerte können sich verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung teilnimmst oder nicht, da alle Kinder, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, nach Idee A behandelt werden.

Patienten, die mit 6-Mercaptopurin behandelt werden (also 3 Medikamente bekommen), können auf Sonnenlicht empfindlicher reagieren, weswegen Du auf guten Sonnenschutz achten musst.

Wende Dich bei Nebenwirkungen an Deine Ärztinnen und Ärzte. Sie werden jederzeit versuchen, Dir zu helfen. Einige Nebenwirkungen können durch andere Medikamente abgeschwächt werden. Dein/e

Arzt/Deine Ärztin informiert Dich und Deine Eltern darüber wie sie Dir in diesen Fällen helfen können.

Musst Du bis zum Ende der Studie mitmachen?

Weil Du freiwillig bei der Studie mitmachst, kannst Du auch jederzeit aufhören. Wenn Du das möchtest, musst Du uns keinen Grund nennen. Solltest Du aufhören, wirst Du mit dem bisherigen Medikament behandelt.

An wen kannst Du noch Fragen stellen?

Wenn Du weitere Fragen hast, kannst Du Dich gerne an uns wenden. Wir beantworten alle Deine Fragen sehr gerne.

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Möchtest Du mitmachen? *(ggf. lediglich Bestätigung durch den Prüfer)*

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Name des Kindes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Kind

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und *die Teilnahme nicht ablehnt*.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12-16 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Kinder und Jugendliche in Stratum I Gruppe I –
Multisystem-LCH**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leiter der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/-83481 Fax. 069 6301 6700 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell Histiozytose (LCH) erkrankt. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern selbst entscheiden. Deine Teilnahme ist, auch wenn Deine Eltern zustimmen, freiwillig; keiner zwingt Dich. Wenn Du nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, entstehen Dir daraus keine Nachteile.

Ob Du mitmachen willst, musst Du nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Diese Information soll Dir bei Deiner Entscheidung helfen, denn es ist wichtig, dass Du alles verstehst. Auch Deine Eltern haben von uns eine schriftliche Information bekommen. Wenn Ihr alles gelesen habt, werdet Ihr Euch darüber unterhalten. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser Studie auch alles mit Dir besprechen. Er wird genügend Zeit haben, Deine Fragen zu beantworten.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Organen (zum Beispiel Knochen, Haut oder innere Organe wie Leber, Milz) Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

2. Warum wird diese klinische Prüfung durchgeführt?

Seit vielen Jahren werden von Ärztinnen und Ärzten klinische Prüfungen durchgeführt, die den Sinn haben, die beste Behandlung für Kinder und Jugendliche mit LCH herauszufinden. Deine Krankheit wird mit verschiedenen Medikamenten behandelt, die man Chemotherapie nennt. Dies hilft meistens um wieder gesund zu werden. Wir verabreichen Dir verschiedene Medikamente über einen längeren Zeitraum, weil wir gesehen haben, dass eine längere Behandlungsdauer einen besseren Schutz davor bietet, dass die Erkrankung wieder ausbricht.

Ob eine weitere Verlängerung der Behandlung (2 Jahre statt 1 Jahr) und/oder die Hinzunahme eines weiteren Medikamentes (3 statt 2 Medikamente) noch besser wirken ist bisher unklar. Das wollen wir in unserer klinischen Prüfung untersuchen. Entsprechend wird in dieser klinischen Prüfung auch bei Patienten, bei denen z.B. von der LCH nur Knochen befallen sind, oder bei Patienten, bei denen die LCH ein zweites Mal aufgetreten ist, die bestmögliche Dauertherapie ermittelt.

3. Kann ich mir die Behandlung frei wählen?

Damit wir erkennen können, ob die Vermutung stimmt, dass eine Verlängerung der Behandlung und/oder die Hinzunahme eines weiteren Medikamentes besser wirken, teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder in mehrere Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola („Randomisierung“ – in der Abbildung also Arm A, B, C oder D):

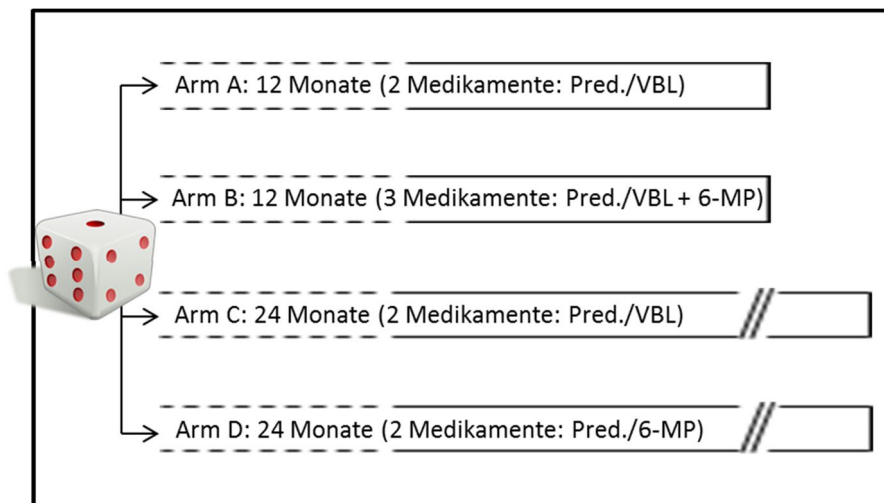


Abbildung: Randomisierung (Auslosen der Therapie)

Pred - Prednison, VBL – Vinblastin, 6-MP - Mercaptopurin

Du kannst Dich jedoch nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, aber Du kannst jedoch das Losergebnis („Randomisierungsergebnis“) ablehnen. In diesem Fall erhältst Du die bisherige Standardtherapie (kürzere und weniger intensive Dauertherapie) und kannst nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

4. Wie ist der Ablauf der Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Alle Kinder und Jugendliche mit Deiner Erkrankung erhalten unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Untersuchung ein oder zwei intensivere Blöcke der Behandlung (das ist nicht die klinische Prüfung). Nur diejenigen Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen ein gutes Ansprechen der Erkrankung zeigen, können in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**),
- Arm B: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieintensivierung**),
- Arm C: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**),
- Arm D: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung mit zusätzlicher Therapieintensivierung**).

Wie nimmst Du Deine Medikamente ein?

- Das Medikament **Vinblastin** bekommst Du einmal alle drei Wochen in der Regel als Spritze über die Vene gegeben.
- Das Medikament **Prednison** nimmst Du an Tag 1-5 (z.B. immer montags bis freitags) alle drei Wochen als Tablette.
- Das Medikament **Mercaptopurin** nimmst Du täglich als Tablette oder Saft.

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (vor klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Nur falls Gabe von 6MP: wöchentliche Blutbildkontrolle erste 4 Wochen (4 zusätzliche Klinikbesuche) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschafts-test am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016; der Schwangerschaftstest wird nur bei Patientinnen im gebärfähigem Alter durchgeführt

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Lediglich bei Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen und die Mercaptopurin erhalten, wird aus Sicherheitsgründen in den ersten 4 Wochen der Dauertherapie ein Blutbild angefertigt, was höchstens 4 zusätzliche Klinikbesuche erfordert. 3) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur

Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) in einem Tagebuch notiert werden.

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

Wenn Du von anderen Ärzten behandelt wirst, musst Du diese darüber informieren, dass Du an der klinischen Prüfung teilnimmst. Auch Deinem Prüfarzt musst Du jede medizinische Behandlung mitteilen, die Du durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhältst.

5. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung und/oder das Hinzufügen eines weiteren Medikamentes in der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Du von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wirst oder - im ungünstigsten Fall - die Behandlung keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Du einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wirst. Wenn Du die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so Du aus dem Wissen der vorherigen Studien eine gute Behandlung erhältst.

6. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Wie bei allen Therapien kann es für die im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Medikamente zu Nebenwirkungen kommen. So lösen die Medikamente oft starken Appetit mit Gewichtszunahme und schlechte Laune aus. Deine Blutwerte können sich verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung teilnimmst oder nicht, da alle Kinder, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, nach Arm A behandelt werden. Patienten, die zusätzlich mit 6-Mercaptopurin behandelt werden (also 3 Medikamente bekommen), können auf Sonnenlicht empfindlicher reagieren, weswegen Du auf guten Sonnenschutz achten musst.

Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die einem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden. Zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Bitte teile Deinem Arzt *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls sie Dich sehr beeinträchtigen, informiere den Arzt bitte umgehend, ggf. telefonisch. Nur so können wir die erforderlichen Gegenmaßnahmen treffen.

7. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Für die Behandlung Deiner Erkrankung haben Ärzte nur Erfahrung mit den normalerweise verabreichten Medikamenten (wie mit denen in dieser klinischen Prüfung), darum sind ganz andere Behandlungsmethoden nicht empfehlenswert.

Wenn Du Interesse an ganz anderen Behandlungen hast, kannst Du Deine(n) Arzt/Ärztin jederzeit danach fragen.

8. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darfst Du nicht teilnehmen, wenn Du gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmst oder vor kurzem teilgenommen hast.

Solltest Du **schwanger** sein, darfst Du nicht an dieser Studie teilnehmen.

Zu Beginn der Studie müssen sich deshalb alle Mädchen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Mädchen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Wenn Du während der Studie schwanger wirst oder meinst, dass Du schwanger sein könntest, musst Du umgehend Deinen Arzt informieren.

Solltest Du schon ein Baby haben und stillen, darfst Du an dieser Studie **nicht teilnehmen**, da die in der klinischen Prüfung verabreichten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnten.

Jungen, die mit Mädchen Geschlechtsverkehr haben, dürfen nur an dieser Studie teilnehmen, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. Dies ist wichtig, da bei ihnen die Samenzellen, die zusammen mit der Eizelle das Kind entstehen lassen, geschädigt werden können. Die Jungen sollen deswegen beim Geschlechtsverkehr immer Kondome benutzen. Da diese Methode jedoch nicht als ganz sicher angesehen wird, sollten die Jungen, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Mädchen weitergeben. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir, sich durch Ihren

Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

9. Bist Du während der klinischen Prüfung versichert?

Du bist während der klinischen Prüfung gegen eventuelle Gesundheitsschäden durch Deine Teilnahme versichert. Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten. Das betrifft auch die Frage, was geschehen muss, wenn Du den Verdacht hast, dass die klinische Prüfung bei Dir einen Gesundheitsschaden verursacht haben könnte.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile bei Deiner medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass Deine Teilnahme aus anderen Gründen beendet werden muss, z. B. wenn Du die neue Therapie nicht gut verträgst.

11. Was geschieht meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden Angaben über Dich und Deine Krankheit aufgeschrieben und elektronisch gespeichert. Sie werden in einem Forschungsinstitut ausgewertet. Dein Name wird dort aber nicht angegeben, damit nicht jeder etwas über Dich und Deine Krankheit erfährt. Bestimmte Personen dürfen aber, vor allem wenn es zu Deinem Schutz geboten erscheint, auch Deinen Namen erfahren und in die Unterlagen Einblick nehmen. Wenn Du Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden möchtest, müssen die bereits gespeicherten Angaben über Dich und Deine Krankheit weiter gespeichert bleiben.

Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Deinem Prüfarzt

Du hast immer die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Voraussetzung für Deine Teilnahme ist, dass Du einverstanden bist. Wenn ja, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du bestätigst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist, alle Deine Fragen zu Deiner Zufriedenheit beantwortet wurden und Du genügend Zeit hattest, Deine Teilnahme zu bedenken. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst deshalb auch keine Nachteile für Deine medizinische Behandlung haben.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Mit der Erhebung und Verwendung meiner Daten wie in der mir ausgehändigten Informationsschrift beschrieben bin ich einverstanden.

Name des Jugendlichen in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Jugendlicher

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Jugendlichen eingeholt. Ich habe mich davon überzeugt, dass der Jugendliche alles verstanden hat, keine weiteren Fragen mehr hat und seiner Teilnahme zustimmt.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Jugendliche im Alter von 17 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Für Patienten in Stratum I Gruppe 1 - Multisystem-LCH
--

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
EudraCT	2016-003568-38

Behandelnde Klinik: _____

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt: _____

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt. Wir möchten Sie fragen, ob Ihre Behandlung dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1).

Die 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 möchten, dass Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden wollen, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Da frühere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LCH zeigten, dass eine Verlängerung der meist gut verträglichen Erhaltungstherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit die Häufigkeit von Langzeitschäden senken konnte, soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob eine weitere Verlängerung (mit oder ohne Intensivierung durch den Einsatz eines weiteren Medikamentes) sich vorteilhaft auswirkt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der

internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov, Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Prüfung bei Patienten mit einer LCH Ersterkrankung und Multiorganbefall (d.h. Befall verschiedener Organe wie Haut und Knochen; Stratum I, Gruppe 1) untersucht werden, ob eine Verlängerung der relativ milden Dauertherapie um ein Jahr (1 Jahr vs. 2 Jahre) mit bzw. ohne leichte Intensivierung durch den Einsatz des Medikamentes 6-Mercaptopurin (6MP) (also Standardmedikation mit Prednison/Vinblastin mit oder ohne Hinzunahme von 6MP) das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen senkt. Entsprechend den Patienten mit Stratum I, Gruppe 1 (Multisystem LCH als Ersterkrankung) wird auch versucht, für Patienten mit Ersterkrankung eines einzigen Organsystems (Single-System LCH, Stratum I, Gruppe 2) sowie für Patienten mit Reaktivierung der LCH (Stratum II) die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 werden Sie einem der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verlängert und/oder mit einem Medikament intensiviert wird, oder aber dass Sie mit der derzeitigen Standardtherapie behandelt werden. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall werden Sie mit der Standardtherapie (kürzere und weniger intensive Dauertherapie) behandelt und können nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei einer Teilnahme beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit Ersterkrankung einer LCH, die einen Multisystembefall aufweisen, geprüft werden, ob eine Verlängerung und/oder eine Intensivierung der bisher etablierten Erhaltungstherapie mit dreiwöchentlichen Gaben von Vinblastin (ein Tag alle 3 Wochen) und Prednison (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen) den Patienten einen Vorteil bringt. Dafür wird die Therapiedauer für einen Teil der Patienten von einem Jahr (bisheriger

Standard) auf zwei Jahre jeweils mit bzw. ohne tägliche Einnahme des oralen 6-Mercaptopurin verlängert und/oder intensiviert. (siehe Abbildung). Dabei wird Ihnen Kind einer der vier möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet.

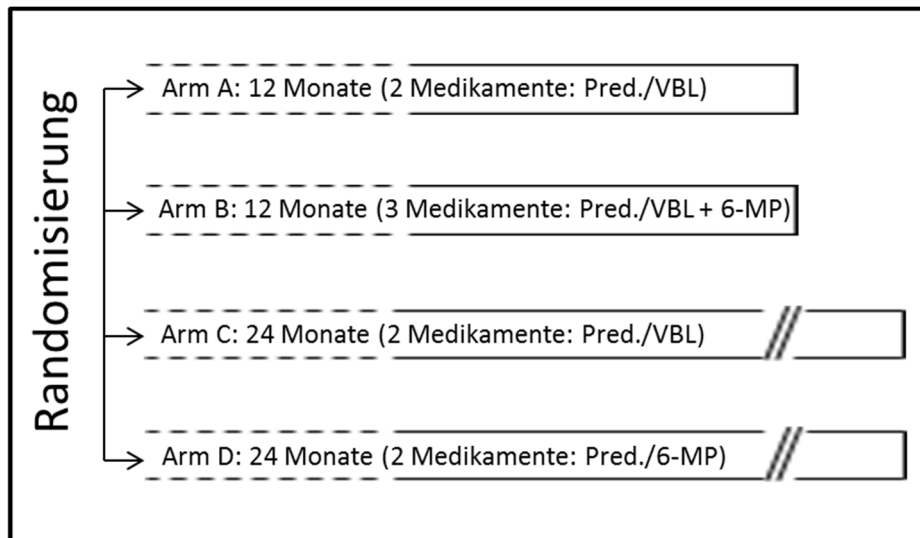


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall)
 Pred - Prednison, VBL – Vinblastin, 6-MP - Mercaptopurin

Alle Kinder und Jugendliche, die eine LCH erleiden, erhalten routinemäßig und unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Diagnostik ein oder zwei intensivere Chemotherapiezyklen („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**),
- Arm B: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieintensivierung**),
- Arm C: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**),

- Arm D: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung mit zusätzlicher Therapieintensivierung**).

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Nur falls Gabe von 6MP: wöchentliche Blutbildkontrolle erste 4 Wochen (4 zusätzliche Klinikbesuche) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschaftstest am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum I, Gruppe 1)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Lediglich bei Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen und die Mercaptopurin (6MP) erhalten, wird aus Sicherheitsgründen in den ersten 4 Wochen der Dauertherapie ein Blutbild angefertigt, was maximal 4 zusätzliche Klinikbesuche erfordert. 3) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der

Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der Krankenakte abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., Ihr Name wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung und/oder Intensivierung der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Sie von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren werden oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Sie einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben werden. Wenn Sie die bisherige Standardtherapie erhalten, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Sie aus dem Wissen der vorherigen Studien profitieren. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor-

oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Prednison/Prednisolon:

In der Regel wird dieses Medikament als Tablette verordnet. Es gehört zur Gruppe der Kortisonpräparate und wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen häufig im Rahmen von allergischen Reaktionen, Hauterkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht. Obwohl standardmäßig zur Behandlung der LCH verwendet, ist dieses Medikament jedoch für diese Erkrankung nicht zugelassen.

Das Nebenwirkungsprofil von Prednison/Prednisolon hängt stark von Dosis und Therapiedauer ab, wobei in der Dauertherapie der LCH die Dosis relativ gering ist und lediglich alle 3 Wochen über 5 Tage verabreicht wird. Als Nebenwirkungen sind vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen im Gewebe, Stimmungsschwankungen, die alle normalerweise nach Absetzen der Medikation wieder verschwinden beschrieben; auch kann Prednison/Prednisolon zu Bluthochdruck, Erhöhung des Blutzuckers, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Osteoporose („Knochenschwund“), vermehrter Infektanfälligkeit, sowie Geschwüren im Magen/Darmbereich führen. Aufgrund der Abhängigkeit von Dosierung und der Dauer der Gabe als auch durch die starken individuellen Unterschiede kann jedoch keine Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen in dem gewählten Therapieregime angegeben werden. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Vinblastin:

Vinblastin wird seit langem als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Kindern mit LCH verwendet und ist hierfür auch zugelassen. Es wird in der Regel intravenös durch einen Arzt verabreicht.

Häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) sind vorübergehende Veränderungen des Blutbildes, vorübergehender Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und eine Beeinträchtigung der Sensibilität. Seltene Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 0,1%) sind vorübergehende Muskel- und Nervenschwäche, Schädigung des Hörnerven, Knochenschmerzen, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsneigung und Kreislaufstörungen. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Bei Gabe des Präparates außerhalb des venösen Systems ist mit starken Reizerscheinungen (Zellulitis/Phlebitis) zu rechnen. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Mercaptopurin (6-MP):

Dieses Medikament wird seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl 6-MP auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. 6-MP ist als Saft oder als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von 6-MP auftreten: Sehr häufig (bei >10% der Patienten) kommt es zu Blutbildveränderungen durch eine vorübergehende Unterdrückung der Funktion des Knochenmarkes. Etwa einer von 300 Menschen (0,3%) hat einen schweren erblichen Mangel eines Enzyms (Protein), welches das Medikament abbaut. Da diese Menschen sehr empfindlich auf Mercaptopurin reagieren und es zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen kann, werden regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt, um auf ausgeprägte Blutbildveränderungen rasch reagieren zu können. Da Mercaptopurin häufig, jedoch vorübergehend die Leber schädigen kann (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) und bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die mit Mercaptopurin behandelt wurden, gelegentlich von Fällen von Unterzuckerung berichtet wurden (Häufigkeit geringer als 1%), werden im Rahmen der klinischen Prüfung regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt, um auf diese Probleme rasch reagieren zu können. Neben häufiger Übelkeit und Erbrechen (Häufigkeit jeweils zwischen 1% und 10%),

treten selten Schleimhautreizungen, Arzneimittelfieber, Hautausschlag (Häufigkeit jeweils zwischen 0,01% und 0,1%) auf. Extrem selten wurde bei Patienten, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapiemedikamenten erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit Blutkrebs berichtet (Häufigkeit geringer als 0,01%). Ebenfalls selten (Häufigkeit geringer als 0,1%) wurden Fälle von Hautkrebs und dauerhaften Leberschädigungen berichtet. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die ärztlichen Hinweise zur Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden. Patienten, die mit 6-MP behandelt werden, können dem Sonnenlicht und der damit verbundenen UV-Exposition gegenüber empfindlicher reagieren. Daher sollte auf entsprechende Schutzkleidung und -mittel sowie eine Begrenzung der Exposition geachtet werden.

Die einzelnen Arme der klinischen Prüfung unterscheiden sich zum einen durch die Länge der Therapie (Gesamttherapiedauer 1 oder 2 Jahre) und/oder durch die zusätzliche Gabe des Medikamentes 6-Mercaptopurin.

Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die einem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) aufgrund der längeren Therapiedauer insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden (keine zusätzliche Blutentnahme). Kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Entsprechend dem zugeordneten Therapiearm erhalten Patienten mit längerer Dauertherapie insgesamt mehr Infusionen mit dem Medikament Vinblastin (im Rahmen der Vorbereitung zur Infusion wird die jeweilige Kontrollblutentnahme durchgeführt, so dass kein zusätzlicher Stich notwendig wird).

Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind,

teilen Sie diese Probleme bitte umgehend mit, gegebenenfalls telefonisch.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen als die in den AWMF-Leitlinien dargestellte Standardtherapie (hier Arm A) empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Kurzem teilgenommen haben.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollten Sie oder Ihre Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung

der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Sind Sie während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf
Telefon 0211-7482-292
Fax 0211-7482-462
Versicherungsnummer: 48 157572 03010

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

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

Falls Sie sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Sie vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre Sicherheit, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

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

14. Was geschieht mit Ihren Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihre persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

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

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit über mich und meine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der ich behandelt werde sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)
erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

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

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfbüro.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

Information und Einwilligungserklärung für Eltern und Sorgeberechtigte

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Für Patienten in Stratum I Gruppe 1 - Multisystem-LCH

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
EudraCT	2016-003568-38

Behandelnde Klinik: _____

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt: _____

Patient(in)

Liebe Eltern und Sorgeberechtigte,

bei Ihrem Kind wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt. Wir möchten Sie fragen, ob die Behandlung Ihres Kindes dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1).

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie möchten, dass Ihr Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnimmt oder später aus ihr ausscheiden soll, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Da frühere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LCH zeigten, dass eine Verlängerung der meist gut verträglichen Erhaltungstherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit die Häufigkeit von Langzeitschäden senken konnte, soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob eine weitere Verlängerung (mit oder ohne Intensivierung durch den Einsatz eines weiteren Medikamentes) sich vorteilhaft auswirkt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov,

Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Prüfung bei Patienten mit einer LCH Ersterkrankung und Multiorganbefall (d.h. Befall verschiedener Organe wie Haut und Knochen; Stratum I, Gruppe 1) untersucht werden, ob eine Verlängerung der relativ milden Dauertherapie um ein Jahr (1 Jahr vs. 2 Jahre) mit bzw. ohne leichte Intensivierung durch den Einsatz des Medikamentes 6-Mercaptopurin (6MP) (also Standardmedikation mit Prednison/Vinblastin mit oder ohne Hinzunahme von 6MP) das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen wie Knochendeformität oder Hormonausfall senkt. Entsprechend den Patienten mit Stratum I, Gruppe 1 (Multisystem LCH als Ersterkrankung) wird auch versucht, für Patienten mit Ersterkrankung eines einzigen Organsystems (Single-System LCH, Stratum I, Gruppe 2) sowie für Patienten mit Reaktivierung der LCH (Stratum II) die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 wird Ihr Kind einem der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verlängert und/oder mit einem Medikament intensiviert wird, oder aber dass Ihr Kind mit der derzeitigen Standardtherapie behandelt wird. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall wird Ihr Kind mit der Standardtherapie (kürzere und weniger intensive Dauertherapie) behandelt und kann nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme meines Kindes beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit Ersterkrankung einer LCH, die einen Multisystembefall aufweisen, geprüft werden, ob eine Verlängerung und/oder eine Intensivierung der bisher etablierten Erhaltungstherapie mit dreiwöchentlichen Gaben von Vinblastin (ein Tag alle 3 Wochen) und Prednison (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen) den Patienten einen Vorteil bringt. Dafür wird die Therapiedauer für einen Teil der Patienten von einem Jahr (bisheriger Standard) auf zwei Jahre jeweils mit bzw. ohne tägliche Einnahme des oralen 6-

Mercaptopurin verlängert und/oder intensiviert. (siehe Abbildung). Dabei wird Ihrem Kind einer der vier möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet.

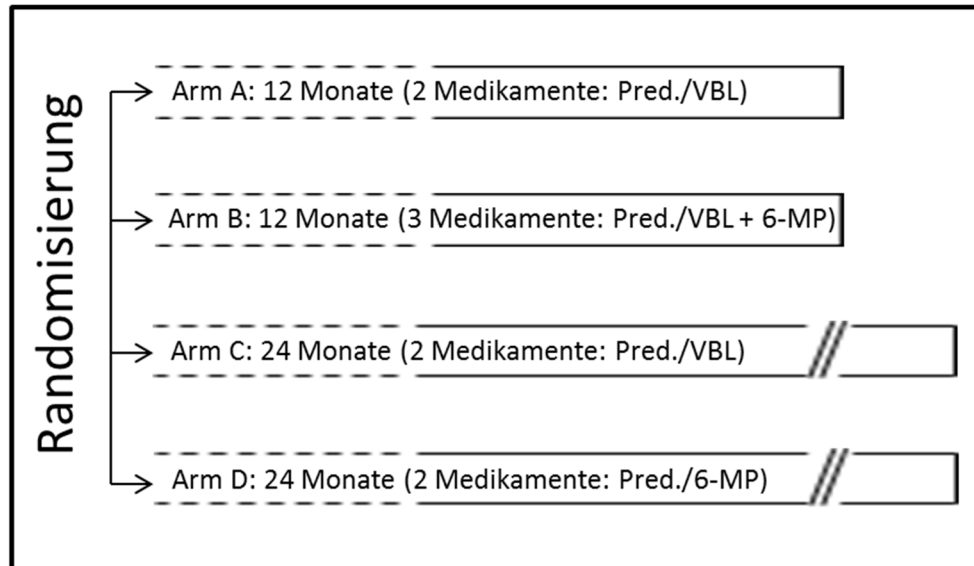


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall)
 Pred - Prednison, VBL – Vinblastin, 6-MP - Mercaptopurin

Alle Kinder und Jugendliche, die eine LCH erleiden, erhalten routinemäßig und unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Diagnostik ein oder zwei intensivere Chemotherapiezyklen („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**),
- Arm B: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieintensivierung**),
- Arm C: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**),

- Arm D: Vinblastin, Prednison und Mercaptopurin vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 104 (zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung mit zusätzlicher Therapieintensivierung**).

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Nur falls Gabe von 6MP: wöchentliche Blutbildkontrolle erste 4 Wochen (4 zusätzliche Klinikbesuche) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschaftstest am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum I, Gruppe 1)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Lediglich bei Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen und die Mercaptopurin (6MP) erhalten, wird aus Sicherheitsgründen in den ersten 4 Wochen der Dauertherapie ein Blutbild angefertigt, was maximal 4 zusätzliche Klinikbesuche erfordert. 3) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der

Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen bzw. Ihrem Kind in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der Krankenakte abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., der Name Ihres Kindes wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen hat mein Kind von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung und/oder Intensivierung der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Ihr Kind von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wird oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Ihr Kind einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wird. Wenn Ihr Kind die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Ihr Kind aus dem Wissen der vorherigen Studien profitiert. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor-

oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Prednison/Prednisolon:

In der Regel wird dieses Medikament als Tablette verordnet. Es gehört zur Gruppe der Kortisonpräparate und wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen häufig im Rahmen von allergischen Reaktionen, Hauterkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht. Obwohl standardmäßig zur Behandlung der LCH verwendet, ist dieses Medikament jedoch für diese Erkrankung nicht zugelassen.

Das Nebenwirkungsprofil von Prednison/Prednisolon hängt stark von Dosis und Therapiedauer ab, wobei in der Dauertherapie der LCH die Dosis relativ gering ist und lediglich alle 3 Wochen über 5 Tage verabreicht wird. Als Nebenwirkungen sind vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen im Gewebe, Stimmungsschwankungen, die alle normalerweise nach Absetzen der Medikation wieder verschwinden beschrieben; auch kann Prednison/Prednisolon zu Bluthochdruck, Erhöhung des Blutzuckers, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Osteoporose („Knochenschwund“), vermehrter Infektanfälligkeit, sowie Geschwüren im Magen/Darmbereich führen. Aufgrund der Abhängigkeit von Dosierung und der Dauer der Gabe als auch durch die starken individuellen Unterschiede kann jedoch keine Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen in dem gewählten Therapieregime angegeben werden. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Vinblastin:

Vinblastin wird seit langem als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Kindern mit LCH verwendet und ist hierfür auch zugelassen. Es wird in der Regel intravenös durch einen Arzt verabreicht.

Häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) sind vorübergehende Veränderungen des Blutbildes, vorübergehender Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und eine Beeinträchtigung der Sensibilität. Seltene Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 0,1%) sind vorübergehende Muskel- und Nervenschwäche, Schädigung des Hörnerven, Knochenschmerzen, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsneigung und Kreislaufstörungen. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Bei Gabe des Präparates außerhalb des venösen Systems ist mit starken Reizerscheinungen (Zellulitis/Phlebitis) zu rechnen. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Mercaptopurin (6-MP):

Dieses Medikament wird seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl 6-MP auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. 6-MP ist als Saft oder als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von 6-MP auftreten: Sehr häufig (bei >10% der Patienten) kommt es zu Blutbildveränderungen durch eine vorübergehende Unterdrückung der Funktion des Knochenmarkes. Etwa einer von 300 Menschen (0,3%) hat einen schweren erblichen Mangel eines Enzyms (Protein), welches das Medikament abbaut. Da diese Menschen sehr empfindlich auf Mercaptopurin reagieren und es zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen kann, werden regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt, um auf ausgeprägte Blutbildveränderungen rasch reagieren zu können. Da Mercaptopurin häufig, jedoch vorübergehend die Leber schädigen kann (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) und bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die mit Mercaptopurin behandelt wurden, gelegentlich von Fällen von Unterzuckerung berichtet wurden (Häufigkeit geringer als 1%), werden im Rahmen der klinischen Prüfung regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt, um auf diese Probleme rasch reagieren zu können. Neben häufiger Übelkeit und Erbrechen (Häufigkeit jeweils zwischen 1% und 10%),

treten selten Schleimhautreizungen, Arzneimittelfieber, Hautausschlag (Häufigkeit jeweils zwischen 0,01% und 0,1%) auf. Extrem selten wurde bei Patienten, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapiemedikamenten erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit Blutkrebs berichtet (Häufigkeit geringer als 0,01%). Ebenfalls selten (Häufigkeit geringer als 0,1%) wurden Fälle von Hautkrebs und dauerhaften Leberschädigungen berichtet. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die ärztlichen Hinweise zur Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden. Patienten, die mit 6-MP behandelt werden, können dem Sonnenlicht und der damit verbundenen UV-Exposition gegenüber empfindlicher reagieren. Daher sollte auf entsprechende Schutzkleidung und -mittel sowie eine Begrenzung der Exposition geachtet werden.

Die einzelnen Arme der klinischen Prüfung unterscheiden sich zum einen durch die Länge der Therapie (Gesamttherapiedauer 1 oder 2 Jahre) und/oder durch die zusätzliche Gabe des Medikamentes 6-Mercaptopurin.

Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die einem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) aufgrund der längeren Therapiedauer insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden (keine zusätzliche Blutentnahme). Kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Entsprechend dem zugeordneten Therapiearm erhalten Kinder mit längerer Dauertherapie insgesamt mehr Infusionen mit dem Medikament Vinblastin (im Rahmen der Vorbereitung zur Infusion wird die jeweilige Kontrollblutentnahme durchgeführt, so dass kein zusätzlicher Stich notwendig wird).

Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind,

teilen Sie diese Probleme bitte umgehend mit, gegebenenfalls telefonisch.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen als die in den AWMF-Leitlinien dargestellte Standardtherapie (hier Arm A) empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darf Ihr Kind nicht teilnehmen, wenn es gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmt oder vor Kurzem teilgenommen hat.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollte Ihr Kind oder seine Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung

der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Ihr Kind während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Ihr Kind schwanger geworden ist, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Ist Ihr Kind während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

Am Schönenkamp 45

40599 Düsseldorf

Telefon 0211-7482-292

Fax 0211-7482-462

Versicherungsnummer: 48 157572 03010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Falls Ihr Kind sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Ihr Kind auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob mein Kind aus der klinischen Prüfung ausscheidet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihrem Kind dadurch irgendwelche Nachteile bei der medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Ihr Kind vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheidet, oder die Teilnahme Ihres Kindes aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für die Sicherheit Ihres Kindes wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie die weitere Behandlung Ihres Kindes stattfindet.

14. Was geschieht mit den Daten Ihres Kindes?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in die persönlichen Akte

Ihres Kindes niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

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

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes und seine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der mein Kind behandelt wird sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die, beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)
erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

**Ich erkläre mich bereit, dass mein Kind
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilnimmt.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfbüro.

Name des Patienten in Druckbuchstaben

Datum

Unterschrift der **Eltern**

Datum

Unterschrift der **Eltern**

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

Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

Datum

Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

Grundlage des Versicherungsschutzes sind die beigefügten „Allgemeinen Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln {AVB-Prob/AMG-JV}, Form 404-U199(6.07)“ sowie die geschriebenen Bedingungen, wobei Ziff 1.2 dieser Bedingungen wie folgt neu gefasst wurde:

„1st die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission oder die Genehmigung der Bundesoberbehörde zurückgenommen oder widerrufen oder ruht sie, so darf die klinische Prüfung nach § 42a Abs.4 und 4a AMG nicht fortgesetzt werden.

Bei einer Verletzung dieser Obliegenheit gilt Ziff. 4.4 dieser Bedingungen (Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen).

Unberührt bleiben Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung durchgeführt wurden.

Entsprechend gilt für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sog. Follow-up) bei bereits in der klinischen Prüfung einbezogen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf einer besonderer Vereinbarung.“

Bedeutung der Neufassung der Ziff. 1.2 der AVB für den "Opferschutz":

Die Leistungspflicht des Versicherers gegenüber den versicherten Personen (Probanden/Patienten) bleibt gemäß Ziff. 4.4.1 Abs. 2 der AVB von der Obliegenheitsverletzung des Versicherungsnehmers oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragten unberührt, soweit der Gesundheitsschaden innerhalb der versicherten Dauer der klinischen Prüfung verursacht wird.

Die Versicherungssumme für die einzelne versicherte Person beträgt EUR 500.000,00.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung beträgt:

EUR 10.000.000,00, wenn bis zu 1.000 Personen,
EUR 20.000.000,00, wenn mehr als 1.000 bis zu 3.000 Personen,
EUR 30.000.000,00, wenn mehr als 3.000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle aus den - im Versicherungsjahr begonnenen - klinischen Prüfungen beträgt

EUR 50.000.000,00.

Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

Der Versicherungsschutz für die jeweilige klinische Prüfung setzt die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission voraus.

Mit freundlichen Grüßen

HDI Global SE
Niederlassung Düsseldorf
Vertragsservice/Haftpflcht

Gregor Wirth Birgit Hartmann

Allgemeine Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln/Jahresvertrag

(AVB-Prob/AMG-JV)

– U 199 –

1	Versichertes Risiko	6	Beitragszahlung
2	Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages	7	Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung
3	Leistungen des Versicherers	8	Rechtsverhältnis Dritter
4	Obliegenheiten	9	Sonstige Bestimmungen
5	Gefahrerhöhung		

1 Versichertes Risiko

1.1 Gegenstand der Versicherung, Versicherungsfall

Der Versicherer gewährt Versicherungsschutz für den Fall, dass bei einer vom Versicherungsnehmer durchgeführten oder veranlassten oder als Sponsor i. S. v. § 4 Abs. 24 AMG verantworteten versicherungspflichtigen klinischen Prüfung eines Arzneimittels in Deutschland eine Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (versicherte Person), getötet oder ihr Körper oder ihre Gesundheit verletzt wird (Gesundheitsschädigung).
Als versicherte Person gilt auch die bei der Durchführung der klinischen Prüfung bereits gezeugte Leibesfrucht der versicherten Person.

1.2 Ethikkommission und Genehmigungsbehörde

Voraussetzung für den Versicherungsschutz ist, dass gemäß § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG für die Durchführung der jeweiligen klinischen Prüfung vor deren Beginn eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erteilt wird und die zuständige Bundesoberbehörde die Durchführung der klinischen Prüfung genehmigt.
Der Versicherungsschutz erlischt in dem Zeitpunkt, in dem die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt wird. Jedoch besteht für alle Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt wurden, weiterhin Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages. Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages besteht ebenfalls für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sogenannter Follow-up) bei bereits in die klinische Prüfung einbezogenen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf besonderer Vereinbarung.

1.3 Versicherungsumfang

- 1.3.1 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei der klinischen Prüfung angewandten Arzneimitteln und/oder Stoffen sind.
- 1.3.2 Unter den Versicherungsschutz fallen auch Gesundheitsschädigungen durch Maßnahmen, die an dem Körper der versicherten Person im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden.
- 1.3.3 Soweit unabhängig von der klinischen Prüfung bestehende Krankheiten oder andere Ursachen bei der Gesundheitsschädigung mitgewirkt haben, besteht Versicherungsschutz nur für den entsprechenden ursächlichen Anteil der klinischen Prüfung an der Gesundheitsschädigung.

1.4 Ausschlüsse

Ausgeschlossen von der Versicherung sind:

- 1.4.1 Gesundheitsschädigungen einer versicherten Person, wenn sie an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, und soweit diese Gesundheitsschädigungen
 - (1) durch mit Sicherheit eintretende und der versicherten Person bekannt gemachte Wirkungen/Ereignisse verursacht worden sind und
 - (2) über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß nicht hinausgehen.
- 1.4.2 Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann eingetreten wären oder fortbestünden, wenn die versicherte Person nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte;

- 1.4.3 genetische Schädigungen (Veränderung am Erbgut [Genom], an den Chromosomen, an den Genen oder an einzelnen Nukleotiden). Versicherungsschutz besteht jedoch, soweit die Veränderung bei der versicherten Person organische Gesundheitsschädigungen mit Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) zur Folge haben;
- 1.4.4 Gesundheitsschädigungen, soweit sie eingetreten sind, weil die versicherte Person vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt hat.

1.5 Zeitliche Geltung

- 1.5.1 Vom Versicherungsschutz sind Gesundheitsschädigungen aus solchen klinischen Prüfungen erfasst, die während der Wirksamkeit des Vertrages begonnen wurden, unabhängig davon, ob der Vertrag vor Eintritt des Versicherungsfalles beendet wird. Die klinische Prüfung beginnt mit der Einbeziehung der ersten versicherten Person in die Screening-/Rekrutierungsphase, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht.
- 1.5.2 Die klinische Prüfung umfasst, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht, den Zeitraum von der Screening-/Rekrutierungsphase bis hin zu eventuell vorgesehenen Nachbehandlungen/-beobachtungen.
- 1.5.3 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens fünf Jahre nach Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind und nicht später als zehn Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet werden.
Die Gesundheitsschädigung gilt im Zweifel als in dem Zeitpunkt eingetreten, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen Symptomen konsultiert hat, die sich bei diesem Anlass oder später als Symptome der betreffenden Gesundheitsschädigung erweisen.
- 1.5.4 Für Langzeitstudien im nachfolgenden Sinne gilt in teilweiser Abweichung bzw. Ergänzung zu Ziffern 1.5.1 Satz 1 und 1.5.3 Satz 1 folgendes:

- (1) Klinische Prüfungen, deren geplante Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit von vorneherein, d.h. bereits bei deren Beginn, voraussichtlich einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf den einzelnen Probanden/Patienten - übersteigt, sind vom Versicherungsschutz nicht erfasst.
Soll für derartige Studien im Einzelfall Versicherungsschutz gewährt werden, so setzt dies voraus, dass hierüber rechtzeitig vor Beginn der betreffenden Studie nach individueller Risikoprüfung eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer getroffen wird.
- (2) Für klinische Prüfungen, bei denen sich erst nach deren Beginn herausstellt, dass die voraussichtliche Dauer mehr als 8 Jahre - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - bzw. mehr als 5 Jahre - bezogen auf die einzelne versicherte Person - beträgt, gilt folgendes:
 - a) Für Gesundheitsschädigungen von Probanden/Patienten, die erst nach einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen werden, besteht kein Versicherungsschutz.
 - b) Für Gesundheitsschädigungen von versicherten Personen, die vor Ablauf einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen worden sind, besteht entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 Versicherungsschutz nur für solche Gesundheitsschädigungen, die spätestens 5 Jahre nach Ab-

schluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten (Ziffer 1.5.3 Satz 2) sind.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und 1.5.1. Satz 1 beginnt diese Frist, falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist, unabhängig von dem tatsächlichen Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten Prüfung:

- spätestens mit Beginn ihres individuellen 6. Prüfungsjahres, sofern die Prüfung bei ihr über eine Dauer von 5 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-Nachbeobachtungszeit) hinaus fortgesetzt wurde;
- unbeschadet der üblichen Regelungen dieser Ziffer, spätestens mit Beginn des 9. Jahres der Gesamtprüfung, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

Darüber hinaus besteht Versicherungsschutz entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 nur für solche Gesundheitsschädigungen, die dem Versicherer nicht später als 10 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung gemeldet werden.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und Ziffer 1.5.1 Satz 1 beginnt diese Frist - falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist - unabhängig von der tatsächlichen Beendigung der Gesamtprüfung mit Beginn des 9. Prüfungsjahres, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

- c) Stellt sich während der Durchführung einer klinischen Prüfung heraus, dass deren Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf die einzelne versicherte Person - voraussichtlich überschreiten wird, so hat der Versicherungsnehmer dies dem Versicherer unverzüglich mitzuteilen. Seitens des Versicherers wird dann nach Durchführung einer individuellen Risikoprüfung eine Entscheidung darüber getroffen, ob und ggf. zu welchen Beiträgen bzw. Bedingungen mit dem Versicherungsnehmer eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung über die Mitversicherung von solchen Gesundheitsschädigungen getroffen wird, die nach Überschreiten der nach dieser Ziffer 1.5.4 maßgeblichen Fristen eintreten. Das Zustandekommen dieser Einzelfallvereinbarung ist Voraussetzung für die Gewährung von entsprechendem Versicherungsschutz in diesen Fällen.

2 Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages

- 2.1 Der Versicherungsschutz beginnt zu dem im Versicherungsschein angegebenen Zeitpunkt, wenn der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag rechtzeitig im Sinne von Ziffer 6.1 zahlt.
- 2.2 Der Vertrag ist für die im Versicherungsschein angegebene Zeit abgeschlossen.
- 2.3 Bei einer Vertragsdauer von mindestens einem Jahr verlängert sich der Vertrag um jeweils ein Jahr, wenn nicht dem Vertragspartner spätestens drei Monate vor dem Ablauf des jeweiligen Versicherungsjahres eine Kündigung zugegangen ist.
- 2.4 Bei einer Vertragsdauer von weniger als einem Jahr endet der Vertrag, ohne dass es einer Kündigung bedarf, zum vorgesehenen Zeitpunkt.

3 Leistungen des Versicherers

3.1 Versicherungsleistung, Versicherungssummen

3.1.1 Versicherungsleistung

- (1) Der Versicherer leistet im Rahmen der vereinbarten Versicherungssummen nach Maßgabe von Ziffer 3.1.2 den Geldbetrag, der zum Ausgleich des durch die Gesundheitsschädigung der versicherten Person oder durch deren Tod eingetretenen materiellen Schadens im Sinne der Absätze (2) bis (4) erforderlich ist. Immaterielle Schäden (z.B. Schmerzensgeld) bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (2) Materieller Schaden ist der Unterschiedsbetrag zwischen der tatsächlichen Vermögenslage der versicherten Person und der Vermögenslage, die bestehen würde, wenn die Gesundheitsschädigung nicht eingetreten wäre. Folgende von Dritten zu gewährende Leistungen sind beim Vergleich der Vermögenslagen mindernd zu berücksichtigen: Ansprüche der versicherten Person oder ihrer Hinterbliebenen auf Leistung aus einer Sozialversicherung, gegen einen Krankenversicherer oder ein gesetzlicher Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, auf Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen oder auf Gewährung von Versorgungsbezügen. Bei Streit über die Entstehung solcher Ansprüche wird der Versicherer gegen Abtretung der strittigen Ansprüche die Leistung vorab gewähren.

Im Übrigen finden bei der Berechnung des Schadens die Grundsätze der §§ 249, 843 BGB entsprechende Anwendung. Das heißt, die versicherte Person wird so gestellt, wie sie stehen würde, wenn ein Schädiger ihr gegenüber nach deutschem Recht haftpflichtig wäre.

- (3) Im Falle der Verletzung des Körpers oder der Gesundheit leistet der Versicherer im Rahmen des Angemessenen
- a) Heilbehandlungskosten;
 - b) eine Geldrente, wenn infolge der Gesundheitsschädigung die Erwerbsfähigkeit der versicherten Person aufgehoben oder gemindert wird, oder eine Vermehrung ihrer Bedürfnisse eintritt. Im Einvernehmen von Versicherer und versicherter Person kann anstelle einer Rentenleistung eine Kapitalabfindung gewährt werden;
 - c) sonstige vermehrte Aufwendungen.
- (4) Im Falle des Todes der versicherten Person ersetzt der Versicherer demjenigen die Kosten der Beerdigung, welchem die Verpflichtung obliegt, die Kosten zu tragen. Stand die versicherte Person zu diesem Zeitpunkt zu einem Dritten in einem Verhältnis, aufgrund dessen sie diesem gegenüber kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder unterhaltspflichtig werden konnte, und ist dem Dritten infolge der Tötung das Recht auf den Unterhalt entzogen, so erbringt der Versicherer Unterhaltsleistungen insoweit, als die versicherte Person während der mutmaßlichen Dauer ihres Lebens zur Gewährung des Unterhalts verpflichtet gewesen sein würde. Der Versicherer erbringt die Leistungen auch dann, wenn der Dritte zur Zeit des Todes der versicherten Person gezeugt, aber noch nicht geboren war.
- (5) Mögliche Ansprüche auf Grundlage ausländischen Rechts bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (6) Hat der Versicherungsnehmer an den Geschädigten Rentenzahlungen zu leisten und übersteigt der Kapitalwert der Rente die Versicherungssumme oder den nach Abzug etwaiger sonstiger Leistungen aus dem Versicherungsfall noch verbleibenden Restbetrag der Versicherungssumme, so wird die zu leistende Rente nur im Verhältnis der Versicherungssumme bzw. ihres Restbetrages zum Kapitalwert der Rente vom Versicherer erstattet. Für die Berechnung des Rentenwertes gilt die entsprechende Vorschrift der Verordnung über den Versicherungsschutz in der Kraftfahrzeug-Haftpflichtversicherung in der jeweils gültigen Fassung zum Zeitpunkt des Versicherungsfalles.

3.1.2 Versicherungssummen

- (1) Es gelten die im Versicherungsschein genannten Versicherungssummen
- für die einzelne versicherte Person,
 - für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung
 - und für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnen klinischen Prüfungen
- (2) Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich - soweit nicht etwas anderes vereinbart wurde - im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

3.2 Kosten

- 3.2.1 Der Versicherer übernimmt auch die auf seine Anweisung oder mit seinem Einverständnis erwachsenden notwendigen Kosten einer medizinischen Begutachtung.
- 3.2.2 Vom Versicherungsschutz ausgeschlossen bleiben Kosten, die dem Versicherungsnehmer durch die Zuziehung eines rechtlichen Beistandes entstehen.
- 3.2.3 Ziffer 3.4.2 (3) bleibt unberührt.

3.3 Erklärung über die Leistungspflicht

Der Versicherer ist verpflichtet, sich innerhalb von einem Monat darüber zu erklären, ob und inwieweit eine Entschädigungspflicht anerkannt wird. Die Frist beginnt mit dem Eingang der notwendigen Unterlagen, die zur Feststellung des Schadens dem Grunde und der Höhe nach beizubringen sind.

3.4 Verfahren bei Meinungsverschiedenheiten

3.4.1 Entscheidung des Ärztteausschusses

- (1) Im Falle von Meinungsverschiedenheiten über Art und Umfang der Gesundheitsschädigung oder darüber, ob und in welchem Umfang die Gesundheitsschädigung auf die klinische Prüfung im Sinne der Ziffer 1.3 zurückzuführen ist, entscheidet ein Ärztteausschuss; für alle sonstigen Streitpunkte sind die ordentlichen Gerichte zuständig.
- (2) Die Entscheidung des Ärztteausschusses ist von der versicherten Person bis zum Ablauf von sechs Monaten, nachdem ihr die Erklärung des Versicherers nach Ziffer 3.3 zugegangen ist, zu beantragen. Versicherer und versicherte Person können jedoch bis zum Ablauf dieser Frist verlangen, dass anstelle des Ärztteausschusses die ordentlichen Gerichte entscheiden. Wird dieses

Verlangen gestellt, so kann die versicherte Person nur Klage erheben.

- (3) Lässt der Ansprucherhebende die unter Abs. (2) genannte Frist verstreichen, ohne dass er entweder die Entscheidung des Ärzteausschusses verlangt oder Klage erhebt, so sind weitergehende Ansprüche, als sie vom Versicherer anerkannt sind, ausgeschlossen. Auf diese Rechtsfolge hat der Versicherer in seiner Erklärung hinzuweisen.

3.4.2 Für den Ärzteausschuss gelten folgende Bestimmungen:

(1) Zusammensetzung:

- a) Der Ärzteausschuss setzt sich zusammen aus zwei Ärzten, von denen jede Partei einen benennt, und einem Obmann. Dieser wird von den beiden von den Parteien benannten Ärzten gewählt und muss ein auf dem medizinischen Fachgebiet, in das die klinische Prüfung fällt, erfahrener Arzt sein, der nicht in einem Abhängigkeitsverhältnis zu einer der Parteien steht. Einigen sich die von den Parteien gewählten Ärzte nicht binnen eines Monats über den Obmann, so wird dieser auf Antrag einer Partei von dem Vorsitzenden der für den letzten inländischen Wohnsitz der versicherten Person zuständigen Ärztekammer benannt. Hat die versicherte Person keinen inländischen Wohnsitz, so ist die für den Sitz des Versicherers zuständige Ärztekammer maßgebend. Der Obmann kann einen auf dem betroffenen Fachgebiet besonders erfahrenen medizinischen, pharmakologischen oder technischen Sachverständigen als Gutachter zuziehen.
- b) Benennt eine Partei ihr Ausschussmitglied nicht binnen eines Monats, nachdem sie von der anderen Partei hierzu aufgefordert ist, so wird dieses Ausschussmitglied gleichfalls durch den Vorsitzenden der Ärztekammer ernannt.

(2) Verfahren:

- a) Sobald der Ausschuss zusammengesetzt ist, hat der Versicherer unter Einsendung der erforderlichen Unterlagen den Obmann um die Durchführung des Verfahrens zu ersuchen.
- b) Der Obmann bestimmt im Benehmen mit den beiden Ausschussmitgliedern Ort und Zeit des Zusammentritts und gibt hiervon den Parteien mindestens eine Woche vor dem Termin Nachricht. Es bleibt ihm unbenommen, sich wegen weiterer Aufklärung des Sachverhalts an die Parteien zu wenden.

Im Rahmen der Sitzung ist die versicherte Person, soweit möglich, zu hören und erforderlichenfalls zu untersuchen. Erscheint die versicherte Person unentschuldigt nicht, so kann der Ausschuss aufgrund der Unterlagen entscheiden.

- c) Die Entscheidung ist schriftlich zu begründen und vom Obmann zu unterzeichnen.

(3) Kosten:

Ist die Entscheidung des Ärzteausschusses für die versicherte Person günstiger als das ursprüngliche Angebot des Versicherers, so sind die Kosten vom Versicherer zu tragen. Anderenfalls werden sie zu 10 % der geforderten Entschädigung, höchstens bis zu EUR 5.000,-, der versicherten Person auferlegt.

4 Obliegenheiten

4.1 Vorvertragliche Anzeigepflichten des Versicherungsnehmers

4.1.1 Vollständigkeit und Richtigkeit von Angaben über gefahrerhebliche Umstände

Der Versicherungsnehmer hat bis zur Abgabe seiner Vertragserklärung dem Versicherer alle ihm bekannten Gefahrumstände anzuzeigen, nach denen der Versicherer in Textform gefragt hat und die für den Entschluss des Versicherers erheblich sind, den Vertrag mit dem vereinbarten Inhalt zu schließen. Der Versicherungsnehmer ist auch insoweit zur Anzeige verpflichtet, als nach seiner Vertragserklärung, aber vor Vertragsannahme der Versicherer in Textform Fragen im Sinne des Satzes 1 stellt. Gefahrerheblich sind die Umstände, die geeignet sind, auf den Entschluss des Versicherers Einfluss auszuüben, den Vertrag überhaupt oder mit dem vereinbarten Inhalt abzuschließen.

Wird der Vertrag von einem Vertreter des Versicherungsnehmers geschlossen und kennt dieser den gefahrerheblichen Umstand, muss sich der Versicherungsnehmer so behandeln lassen, als habe er selbst davon Kenntnis gehabt oder dies arglistig verschwiegen.

4.1.2 Rücktritt

- (1) Unvollständige und unrichtige Angaben zu den gefahrerheblichen Umständen berechtigen den Versicherer, vom Versicherungsvertrag zurückzutreten.
- (2) Der Versicherer hat kein Rücktrittsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er oder sein Vertreter die unrichtigen oder unvollständigen Angaben weder vorsätzlich noch grob fahrlässig gemacht hat. Das Rücktrittsrecht des Versicherers wegen grob fahrlässiger Verletzung der

Anzeigepflicht besteht nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

- (3) Im Fall des Rücktritts besteht kein Versicherungsschutz.

Tritt der Versicherer nach Eintritt des Versicherungsfalls zurück, bleibt er zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der unvollständig oder unrichtig angezeigte Umstand weder für den Eintritt des Versicherungsfalls noch für die Feststellung oder den Umfang der Leistung ursächlich war. Auch in diesem Fall ist er aber von der Verpflichtung zu Leistung frei, wenn der Versicherungsnehmer die Anzeigepflicht arglistig verletzt hat.

Dem Versicherer steht der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Rücktrittserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.3 Beitragsänderung oder Kündigungsrecht

Ist das Rücktrittsrecht des Versicherers ausgeschlossen, weil die Verletzung einer Anzeigepflicht weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat in Schriftform kündigen.

Das Kündigungsrecht ist ausgeschlossen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

Kann der Versicherer nicht zurücktreten oder kündigen, weil er den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, aber zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte, werden die anderen Bedingungen auf Verlangen des Versicherers rückwirkend Vertragsbestandteil. Hat der Versicherungsnehmer die Pflichtverletzung nicht zu vertreten, werden die anderen Bedingungen ab der laufenden Versicherungsperiode Vertragsbestandteil.

Erhöht sich durch die Vertragsanpassung der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Gefahrsicherung für den nicht angezeigten Umstand aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers fristlos in Schriftform kündigen. Der Versicherer muss die ihm nach Ziffer 4.1.2. und 4.1.3 zustehenden Rechte innerhalb eines Monats schriftlich geltend machen. Die Frist beginnt mit dem Zeitpunkt, zu dem er von der Verletzung der Anzeigepflicht, die das von ihm geltend gemachte Recht begründet, Kenntnis erlangt. Er hat die Umstände anzugeben, auf die er seine Erklärung stützt; er darf nachträglich weitere Umstände zur Begründung seiner Erklärung abgeben, wenn für diese die Monatsfrist nicht verstrichen ist.

Dem Versicherer stehen die Rechte nach den Ziffern 4.1.2 und 4.1.3 nur zu, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf die Folgen einer Anzeigepflichtverletzung hingewiesen hat.

Der Versicherer kann sich auf die in den Ziffern 4.1.2. und 4.1.3 genannten Rechte nicht berufen, wenn er den nicht angezeigten Gefahrumstand oder die Unrichtigkeit der Anzeige kannte.

4.1.4 Anfechtung

Das Recht des Versicherers, den Vertrag wegen arglistiger Täuschung anzufechten, bleibt unberührt. Im Fall der Anfechtung steht dem Versicherer der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Anfechtungserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.5 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

4.2 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers vor Eintritt des Versicherungsfalles

4.2.1 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung selbst durchführt, ist er verpflichtet,

- (1) die Vorschriften der §§ 40 bis 42 a des Arzneimittelgesetzes (AMG) einzuhalten und die Arzneimittelprüfrichtlinien (§ 26 AMG) in ihrer jeweils gültigen Fassung zu beachten;
- (2) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten über das Bestehen des Vertrages zu unterrichten und
- (3) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten ausdrücklich anzuweisen,
 - a) dass sich die versicherte Person während der Dauer der klinischen Prüfung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen darf, es sei denn, es handelt sich um einen medizinischen Notfall;
 - b) den klinischen Prüfer von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

- 4.2.2 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung durch von ihm beauftragte Dritte durchführen lässt, hat er diese zur Wahrung der Pflichten gem. 4.2.1 vertraglich anzuhalten.
- 4.2.3 Der Versicherungsnehmer ist verpflichtet, dem Versicherer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung im Sinne von Ziffer 7.2 Satz 4 und 5 zu melden, welche klinischen Prüfungen in dem jeweiligen Versicherungsjahr begonnen wurden mit Angabe des jeweiligen Titels der klinischen Prüfung sowie dem voraussichtlichen bzw. tatsächlichen Endedatum und der jeweiligen Anzahl der versicherten Personen.

4.3 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers und der versicherten Person nach Eintritt des Versicherungsfalles

- 4.3.1 Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
- 4.3.2 Der Versicherungsnehmer und die versicherte Person müssen nach ihren Möglichkeiten jeweils für die Abwendung und Minderung des Schadens sorgen. Sie haben dem Versicherer ausführliche und wahrheitsgemäße Schadenberichte zu erstatten und ihn bei der Schadenermittlung und -regulierung zu unterstützen. Weisungen des Versicherers sind dabei zu befolgen, soweit es für sie zumutbar ist. Alle Umstände, die nach Ansicht des Versicherers für die Bearbeitung des Schadens wichtig sind, müssen mitgeteilt sowie alle dafür angeforderten Schriftstücke übersandt werden.
- 4.3.3 Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen (Ziff. 9.1), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Ziffer 4.3.1 bereits erfolgt ist. Dem Versicherer ist das Recht zu verschaffen, eine Obduktion durch einen von ihm beauftragten Arzt vornehmen zu lassen.
- 4.3.4 Die Obliegenheiten der versicherten Person gelten in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG für deren gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten entsprechend.

4.4 Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen

4.4.1 des Versicherungsnehmers

- (1) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag, die er vor Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen hat, kann der Versicherer den Vertrag innerhalb eines Monats ab Kenntnis von der Obliegenheitsverletzung fristlos kündigen. Der Versicherer hat kein Kündigungsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Obliegenheitsverletzung weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte.
- (2) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag vorsätzlich, so bleibt der Versicherer der versicherten Person, nicht aber dem Versicherungsnehmer, zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, sein Rückgriffsrecht in einem der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entsprechenden Verhältnis auszuüben. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber dem Versicherungsnehmer hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist der Versicherungsnehmer nach, dass er die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, entfällt das Rückgriffsrecht. Das Rückgriffsrecht entfällt auch dann, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für den Eintritt oder die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer die Obliegenheit arglistig verletzt hat. Die vorstehenden Bestimmungen dieses Absatzes (2) gelten unabhängig davon, ob der Versicherer ein ihm nach Abs. (1) zustehendes Kündigungsrecht ausübt.

4.4.2 der versicherten Person

Verletzt die versicherte Person eine Obliegenheit vorsätzlich, so ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in einem der Schwere des Verschuldens entsprechenden Verhältnis zu kürzen. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber der versicherten Person hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer die versicherte Person durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist die versicherte Person nach, dass sie die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, bleibt die Leistungspflicht bestehen.

Die Leistungspflicht bleibt auch bestehen, wenn die versicherte Person nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn die versicherte Person die Obliegenheit arglistig verletzt hat.

Die Regelungen dieser Ziffer 4.4.2 gelten in den Fällen von Obliegenheitsverletzungen durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten gemäß § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG entsprechend.

5 Gefahrerhöhung

5.1 Begriff der Gefahrerhöhung

Eine Gefahrerhöhung liegt vor, wenn nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers die tatsächlich vorhandenen Umstände so verändert werden, dass der Eintritt des Versicherungsfalles oder eine Vergrößerung des Schadens oder die ungerechtfertigte Inanspruchnahme des Versicherers wahrscheinlicher wären. Dies ist der Fall,

- 5.1.1 wenn eine nachträgliche Änderung einer klinischen Prüfung im Sinne des § 10 Abs. 1 Nr. 1 der Verordnung über die Anwendung der „Guten Klinischen Praxis“ bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen (GCP-V) erfolgt, die geeignet ist, sich auf die Sicherheit der versicherten Personen auszuwirken und die von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet sowie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde oder
- 5.1.2 wenn eine klinische Prüfung von dem vereinbarten versicherten Risiko abweicht.

5.2 Pflichten des Versicherungsnehmers

- 5.2.1 Der Versicherungsnehmer darf nach Abgabe seiner Vertragserklärung ohne vorherige Zustimmung des Versicherers keine Gefahrerhöhung vornehmen oder deren Vornahme durch einen Dritten gestatten.
- 5.2.2 Erkennt der Versicherungsnehmer nachträglich, dass er ohne vorherige Zustimmung des Versicherers eine Gefahrerhöhung vorgenommen oder gestattet hat, so muss er diese dem Versicherer unverzüglich anzeigen.
- 5.2.3 Tritt nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers eine Gefahrerhöhung unabhängig von seinem Willen ein, muss er sie dem Versicherer unverzüglich anzeigen, nachdem er von der Gefahrerhöhung Kenntnis erlangt.

5.3 Rechtsfolgen von Pflichtverletzungen

5.3.1 Kündigung

Verletzt der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung nach Ziffer 5.2.1, kann der Versicherer den Vertrag fristlos kündigen, wenn der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung vorsätzlich oder grob fahrlässig verletzt hat. Beruht die Verletzung auf einfacher Fahrlässigkeit, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen. Der Versicherer kann nicht kündigen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Pflichtverletzung nicht zu vertreten hat. Wird dem Versicherer eine Gefahrerhöhung in den Fällen nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 bekannt, kann er den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen.

5.3.2 Vertragsanpassung

Statt der Kündigung kann der Versicherer ab dem Zeitpunkt der Gefahrerhöhung einen seinen Geschäftsgrundsätzen entsprechenden höheren Beitrag verlangen oder die Absicherung der höheren Gefahr ausschließen. Erhöht sich in diesem Fall der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Absicherung der höheren Gefahr aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers ohne Einhaltung einer Frist kündigen. In der Mitteilung hat der Versicherer den Versicherungsnehmer auf dieses Kündigungsrecht hinzuweisen.

5.3.3 Erlöschen

Die Rechte des Versicherers zur Kündigung oder Vertragsanpassung erlöschen, wenn diese nicht innerhalb eines Monats ab Kenntnis des Versicherers von der Gefahrerhöhung ausgeübt werden oder wenn der Zustand wiederhergestellt ist, der vor der Gefahrerhöhung bestanden hat.

5.4 Umfang des Versicherungsschutzes bei Gefahrerhöhung

- 5.4.1 Tritt nach einer Gefahrerhöhung der Versicherungsfall ein, ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer seine Pflichten nach Ziffer 5.2.1 vorsätzlich verletzt hat. Verletzt der Versicherungsnehmer diese Pflichten grob fahrlässig, so ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in dem Verhältnis zu kürzen, das der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entspricht. Das Nichtvorliegen einer groben Fahrlässigkeit hat der Versicherungsnehmer zu beweisen.

5.4.2 Bei einer Gefahrerhöhung nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 ist der Versicherer bei vorsätzlicher Verletzung der Pflichten von der Leistung frei, wenn der Versicherungsfall später als einen Monat nach dem Zeitpunkt eintritt, zu dem die Anzeige dem Versicherer hätte zugegangen sein müssen. Verletzt der Versicherungsnehmer seine Pflichten grob fahrlässig, so gelten Ziffer 5.4.1 Satz 2 und 3 entsprechend. Der Versicherer ist in diesen Fällen gleichwohl zur Leistung verpflichtet, wenn dem Versicherer die Gefahrerhöhung zu dem in Satz 1 genannten Zeitpunkt bekannt war.

5.4.3 Der Versicherer bleibt ferner zur Leistung verpflichtet,

- a) soweit der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Gefahrerhöhung nicht ursächlich für den Eintritt des Versicherungsfalles oder den Umfang der Leistungspflicht war oder
- b) wenn zur Zeit des Eintrittes des Versicherungsfalles die Frist für die Kündigung des Versicherers abgelaufen und eine Kündigung nicht erfolgt war.

5.5 Mitversicherte Gefahrerhöhung

Die vorstehenden Regelungen der Ziffern 5.2. bis 5.4 finden keine Anwendung, wenn sich die Gefahr nur unerheblich erhöht hat oder nach den Umständen als vereinbart anzusehen ist, dass die Gefahrerhöhung mitversichert sein soll.

5.6 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6 Beitragszahlung

6.1 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/einmaliger oder erster Beitrag

6.1.1 Der einmalige oder erste Beitrag wird unverzüglich nach Ablauf von zwei Wochen nach Zugang des Versicherungsscheines fällig. Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, gilt als erster Beitrag nur die erste Rate des ersten Jahresbeitrages.

6.1.2 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, kann der Versicherer vom Vertrag zurücktreten, solange der Beitrag nicht gezahlt ist. Der Versicherer kann nicht zurücktreten, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

6.1.3 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, sondern zu einem späteren Zeitpunkt, beginnt der Versicherungsschutz erst ab diesem Zeitpunkt. Für Versicherungsfälle, die in der Zwischenzeit eintreten, bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

Für Versicherungsfälle, die bis zur Zahlung des Beitrages eintreten, ist der Versicherer dem Versicherungsnehmer gegenüber nur dann nicht zur Leistung verpflichtet, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform oder durch einen auffälligen Hinweis im Versicherungsschein auf diese Rechtsfolge der Nichtzahlung des Beitrages aufmerksam gemacht hat.

6.2 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/Folgebeitrag

6.2.1 Die Folgebeiträge sind, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist, am Monatsersten des vereinbarten Beitragszeitraumes fällig. Die Zahlung gilt als rechtzeitig, wenn sie zu dem im Versicherungsschein oder in der Beitragsrechnung angegebenen Zeitpunkt erfolgt.

6.2.2 Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, gerät der Versicherungsnehmer ohne Mahnung in Verzug, es sei denn, dass er die verspätete Zahlung nicht zu vertreten hat.

Der Versicherer ist berechtigt, Ersatz des ihm durch den Verzug entstandenen Schadens zu verlangen.

Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, kann der Versicherer dem Versicherungsnehmer auf dessen Kosten in Textform eine Zahlungsfrist bestimmen, die mindestens zwei Wochen betragen muss. Die Bestimmung ist nur wirksam, wenn sie die rückständigen Beträge des Beitrages, Zinsen und Kosten im Einzelnen beziffert und die Rechtsfolgen angibt, die nach den Ziffern 6.2.3 und 6.2.4 mit dem Fristablauf verbunden sind.

6.2.3 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, bleibt der Versicherer bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die ab diesem Zeitpunkt bis zur Zahlung begonnen wurden, der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu, wenn dieser mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen wurde.

6.2.4 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, kann der Versicherer den Vertrag ohne Einhaltung einer Frist

kündigen, wenn er den Versicherungsnehmer mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen hat.

Hat der Versicherer gekündigt, und zahlt der Versicherungsnehmer danach innerhalb eines Monats den angemahnten Betrag, besteht der Vertrag fort. Bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die zwischen dem Zugang der Kündigung und der Zahlung begonnen wurden, ist der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6.3 Rechtzeitigkeit der Zahlung bei Lastschriftermächtigung

Ist die Einziehung des Beitrages von einem Konto vereinbart, gilt die Zahlung als rechtzeitig, wenn der Beitrag zum Fälligkeitstag eingezogen werden kann und der Versicherungsnehmer einer berechtigten Einziehung nicht widerspricht.

Könnte der fällige Beitrag ohne Verschulden des Versicherungsnehmers vom Versicherer nicht eingezogen werden, ist die Zahlung auch dann noch rechtzeitig, wenn sie unverzüglich nach einer in Textform abgegebenen Zahlungsaufforderung des Versicherers erfolgt.

Kann der fällige Beitrag nicht eingezogen werden, weil der Versicherungsnehmer die Einzugsermächtigung widerrufen hat, oder hat der Versicherungsnehmer aus anderen Gründen zu vertreten, dass der Beitrag nicht eingezogen werden kann, ist der Versicherer berechtigt, künftige Zahlung außerhalb des Lastschriftverfahrens zu verlangen. Der Versicherungsnehmer ist zur Übermittlung des Beitrages erst verpflichtet, wenn er vom Versicherer hierzu in Textform aufgefordert worden ist.

6.4 Teilzahlung und Folgen bei verspäteter Zahlung

Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, sind die noch ausstehenden Raten sofort fällig, wenn der Versicherungsnehmer mit der Zahlung einer Rate im Verzug ist.

Ferner kann der Versicherer für die Zukunft jährliche Beitragszahlung verlangen.

7 Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung

7.1 Der Beitrag richtet sich, soweit nichts anderes vereinbart ist, nach der Anzahl der an den klinischen Prüfungen teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

Der in Rechnung gestellte Beitrag enthält die Versicherungsteuer, die der Versicherungsnehmer in der jeweils vom Gesetz bestimmten Höhe zu entrichten hat.

7.2 Die Berechnung des Beitrages erfolgt für jedes Versicherungsjahr als vorläufiger Beitrag und wird im Voraus erhoben. Nach Abschluss der jeweiligen klinischen Prüfung wird für diese jeweils eine endgültige Beitragsberechnung vorgenommen. Insofern erfolgt eine sukzessive Abrechnung des jeweiligen Versicherungsjahres bis alle in diesem Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beendet worden sind.

Zu diesem Zweck hat der Versicherungsnehmer nach Aufforderung nachfolgende Angaben gem. Ziffer 7.2.1 bis 7.2.3 zu machen. Diese Aufforderung kann auch durch einen Hinweis auf der Beitragsrechnung erfolgen. Die Angaben sind innerhalb von drei Monaten nach Zugang der Aufforderung zu machen:

7.2.1 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des Versicherungsjahres voraussichtlich von ihm durchgeführt oder veranlasst werden.

7.2.2 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres tatsächlich begonnen wurden.

Zu Ziffer 7.2.1 und 7.2.2:

Anzugeben ist bei diesen Meldungen jeweils der Titel der klinischen Prüfung sowie die voraussichtliche Anzahl der an der gesamten klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

7.2.3 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres beendet wurden.

Anzugeben ist bei dieser Meldung neben dem Titel der jeweiligen klinischen Prüfung sowie der tatsächlichen Anzahl der an der klinischen Prüfung teilgenommenen Probanden/Patienten (versicherte Personen), das tatsächliche Beginn- und Endedatum der jeweiligen klinischen Prüfung.

7.3 Soweit nichts anderes vereinbart ist, ist der Versicherer berechtigt, einen angemessenen Beitrag zu verlangen, wenn in einem Versicherungsjahr keine klinische Prüfung begonnen wurde.

8 Rechtsverhältnis Dritter

8.1 Die Ausübung der Rechte aus dem Versicherungsvertrag steht dem Versicherungsnehmer zu. Den Anspruch auf die Versicherungsleistung kann auch die versicherte Person unmittelbar geltend machen.

8.2 Alle für den Versicherungsnehmer bzw. die versicherte Person geltenden Vorschriften finden auf deren Rechtsnachfolger Anwendung.

- 8.3 Die Versicherungsansprüche können vor ihrer endgültigen Feststellung ohne ausdrückliche Zustimmung des Versicherers weder übertragen noch verpfändet werden.

9 Sonstige Bestimmungen

9.1 Anzeigen und Willenserklärungen

- 9.1.1 Alle für den Versicherer bestimmten Anzeigen und Erklärungen sollen an die Hauptverwaltung des Versicherers oder an die im Versicherungsschein oder in dessen Nachträgen als zuständig bezeichnete Geschäftsstelle gerichtet werden.
- 9.1.2 Hat der Versicherungsnehmer eine Änderung seiner Anschrift dem Versicherer nicht mitgeteilt, genügt für eine Willenserklärung, die dem Versicherungsnehmer gegenüber abzugeben ist, die Absendung eines eingeschriebenen Briefes an die letzte dem Versicherer bekannte Anschrift. Die Erklärung gilt drei Tage nach der Absendung des Briefes als zugegangen. Dies gilt entsprechend für den Fall einer Namensänderung des Versicherungsnehmers.
- 9.1.3 Hat der Versicherungsnehmer die Versicherung für seinen Gewerbebetrieb abgeschlossen, finden bei einer Verlegung der gewerblichen Niederlassung die Bestimmungen der Ziffer 9.1.2 entsprechende Anwendung.

9.2 Zuständiges Gericht

- 9.2.1 Für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherer bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung. Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, ist auch das Gericht örtlich zuständig, in dessen Bezirk der Versicherungsnehmer zur Zeit der Klageerhebung seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, seinen gewöhnlichen Aufenthalt hat.
- 9.2.2 Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, müssen Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen ihn bei dem Gericht erhoben werden, das für seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, den Ort seines gewöhnlichen Aufenthalts zuständig ist. Ist der Versicherungsnehmer eine juristische Person, bestimmt sich das zuständige Gericht auch nach dem Sitz oder der Niederlassung des Versicherungsnehmers. Das gleiche gilt, wenn der Versicherungsnehmer eine Offene Handelsgesellschaft, Kommanditgesellschaft, Gesellschaft bürgerlichen Rechts oder eine eingetragene Partnerschaftsgesellschaft ist.
- 9.2.3 Sind der Wohnsitz oder der gewöhnliche Aufenthalt des Versicherungsnehmers im Zeitpunkt der Klageerhebung nicht bekannt, bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherungsnehmer nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung.

9.3 Anzuwendendes Recht

Für diesen Vertrag gilt deutsches Recht.

9.4 Gesetzliche Verjährung

- 9.4.1 Die Ansprüche aus dem Versicherungsvertrag verjähren in drei Jahren. Die Fristberechnung richtet sich nach den allgemeinen Vorschriften des Bürgerlichen Gesetzbuches.
- 9.4.2 Ist ein Anspruch aus dem Versicherungsvertrag bei dem Versicherer angemeldet worden, ist die Verjährung von der Anmeldung bis zu dem Zeitpunkt gehemmt, zu dem die Entscheidung des Versicherers dem Anspruchsteller in Textform zugeht.

Information und Einwilligungserklärung für Kinder im Alter von 6-11 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Extrablatt für geschlechtsreife Minderjährige

Bei Mädchen, die schon ihre Regelblutung (manche sagen auch „die Tage“) haben, muss man etwas Besonderes beachten. Wenn ein solches Mädchen mit einem Jungen Geschlechtsverkehr hat, kann es schwanger werden. Dann wächst, wie Du weißt, in seinem Bauch ein Baby heran. Und wenn das Mädchen dann mit unserer Medizin behandelt wird, könnte das dem Baby schaden, ohne dass jemand etwas davon merkt. Aus diesem Grund darf kein Mädchen, das ein Baby erwartet, an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Deshalb muss bei jedem Mädchen, das vielleicht schwanger sein oder werden könnte, vorher eine Untersuchung gemacht werden. Die nennt man „Schwangerschafts-Test“. Dazu wird Urin oder Blut in einem Labor untersucht und dann weiß man genau, ob das Mädchen ein Baby erwartet.

Um zu verhindern, dass ein Baby durch die Medizin geschädigt wird, die bei dieser klinischen Prüfung verwendet wird, muss eine Schwangerschaft sicher vermieden werden. Was Du dafür tun kannst, wird Dein Doktor mit Dir besprechen.

Prüfstelle:

Eltern & Sorgeberechtigte

**German Treatment Optimization Study for Children with DeNovo and Relapsed
Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV**

LCH-IV-G-2016

**Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer
Datenschutz-Grundverordnung¹**

Name des Patienten *[in Druckbuchstaben]*

Geboren am *[Tag/Monat/Jahr]*

Name des aufklärenden Arztes *[in Druckbuchstaben]*

Liebe Eltern und Sorgeberechtigte,

aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) zum 25. Mai 2018 ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für diese klinische Prüfung ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.

Wenn Ihr Kind bereits an einer klinischen Studie teilnimmt, wurden Sie in der jeweiligen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung bereits über die Aspekte zum Datenschutz informiert und haben dem schriftlich zugestimmt. Dies beinhaltet z. B. Informationen über die Erfassung, Speicherung und Weiterleitung der personenbezogenen Daten Ihres Kindes sowie Ihre diesbezüglichen Rechte.

Wenn Ihr Kind noch nicht an dieser klinischen teilnimmt, erhalten Sie diese Informationen im Rahmen des Aufklärungsgesprächs durch Ihren behandelnden Arzt und in der schriftlichen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zur klinischen Studie.

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Der in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin. Darüber hinaus möchten wir Sie über die in der DSGVO festgelegten Rechte informieren:

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DSGVO sowie der Deklaration von Helsinki, der Leitlinie für Gute Klinische Praxis, das Arzneimittelgesetz sowie das überarbeitete Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-neu).

Recht auf Auskunft, Berichtigung und Löschung

Sie haben das Recht auf Auskunft über die betreffenden personenbezogenen Daten Ihres Kindes, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer Kopie). Ihr Kind betreffende unrichtige personenbezogene Daten können Sie berichtigen lassen. Sie haben das Recht auf Löschung Ihr Kind betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind.

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums.

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden.

Recht auf Beschwerde bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde

Zudem können Sie sich an die Datenschutzbehörde wenden, wenn Sie Bedenken hinsichtlich des Umgangs mit personenbezogenen Daten haben.

Zuständig für Ihr Prüfzentrum ist:

Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit in
Adresse:

Telefon:
Telefax:

Zuständig für das Universitätsklinikum Frankfurt ist:

Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse: Gustav-Stresemann-Ring 1
65189 Wiesbaden
Telefon: 06 11/140 80
Telefax: 06 11/14 08-900
E-Mail: poststelle@datenschutz.hessen.de

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen. Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt. Dieser Widerspruch geht einher mit einem Widerspruch an der Teilnahme an der klinischen Prüfung. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung genannten Stellen verarbeitet werden.

Die Verarbeitung der personenbezogenen Daten Ihres Kindes ist nur mit Ihrer Einwilligung in die Durchführung in der klinischen Prüfung rechtmäßig.

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt oder den Sponsor, das Universitätsklinikum Frankfurt. Die Kontaktinformationen finden Sie in der Patienteninformation.

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Frankfurt
Name: Andrei Victor Gherghel
Adresse: Dezernat 2
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt
Telefon: 069 6301 5745
E-Mail: AndreiVictor.Gherghel@kgu.de

Bei Fragen können Sie sich auch an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums wenden.

Datenschutzbeauftragte/r
Name:
Adresse:
Telefon:
E-Mail

Ich/Wir bestätige/n dieses Informationsschreiben erhalten und zur Kenntnis genommen zu haben. Eine Kopie wurde mir/uns ausgehändigt.

_____ Ort, Datum	_____ Name des 1. Erziehungsberechtigten <i>[in Druckbuchstaben]</i>	_____ Unterschrift
---------------------	--	-----------------------

_____ Ort, Datum	_____ Name des 2. Erziehungsberechtigten <i>[in Druckbuchstaben]</i>	_____ Unterschrift
---------------------	--	-----------------------

Ich habe die ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung ausgehändigt.

_____ Ort, Datum	_____ Name des ausklärenden Arztes <i>[in Druckbuchstaben]</i>	_____ Unterschrift
---------------------	--	-----------------------

Information und Einwilligungserklärung für Kinder im Alter von 6-11 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Kinder und Jugendliche in Stratum I Gruppe 2 –
Single-system und „special site“**

Klinische Prüfung: LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse: LCH-Studienzentrale für Deutschland
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Goethe Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main
Deutschland
Tel.: 069 6301 7126/-83481
Fax. 069 6301 6700
Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745)
Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
EudraCT 2016-003568-38

Behandelnde Klinik: _____

**Aufklärende(r)
Ärztin/Arzt:** _____

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell Histiozytose (LCH) erkrankt. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Kinderkliniken in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Es gibt eine Medizin, die schon viele Kinder bekommen haben. Wir Ärzte wollen nun herausfinden, ob es vielleicht besser hilft, wenn wir die Medizin länger geben. Wir möchten von Dir wissen, ob Du bei dieser klinischen Prüfung, an der auch andere Kinder teilnehmen, mitmachen möchtest.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern entscheiden. Keiner zwingt Dich zur Teilnahme. Du kannst auch einfach nein sagen. Wir behandeln Deine Krankheit dann so, wie es immer gemacht wurde, also mit einer Behandlung, die schon viele Kinder bekommen haben und die meist gut hilft.

Du musst nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser klinischen Prüfung auch alles mit Dir besprechen. Dem kannst Du auch alle Deine Fragen stellen, er wird sie Dir beantworten.

Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

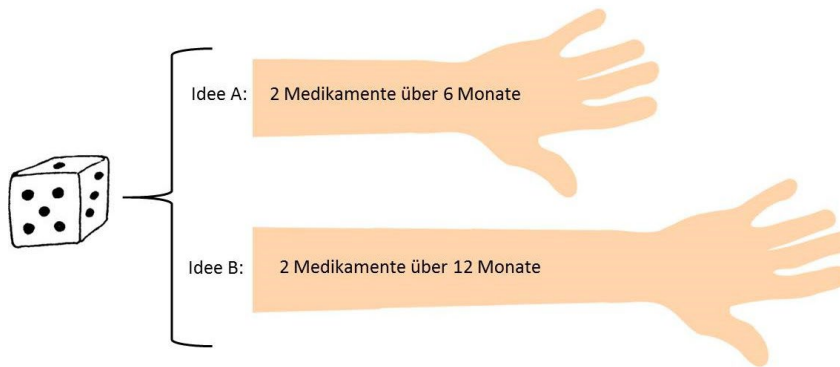
Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner

Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Stellen Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

Was wird bei der klinischen Prüfung gemacht und was geschieht mit Dir?

Wir werden Dich wie alle Patienten mit Deiner Krankheit am Anfang der Behandlung regelmäßig untersuchen und mit 2 Medikamenten behandeln. Das geschieht, wie gesagt, bei allen Patienten, egal ob sie später bei der klinischen Prüfung mitmachen oder nicht. Erst wenn wir sehen, dass sich Deine Krankheit gut mit der Medizin behandeln lässt, kannst Du an der klinischen Prüfung mitmachen.

Damit wir erkennen können, ob unsere Idee stimmt, dass die Behandlung mit der Medizin über zwölf Monate besser ist als nur für sechs Monate, teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder zum Vergleich in zwei Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola-Idee A oder B):



Für diese Zeit der Therapie kommen alle Patienten, egal ob sie an der klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht, etwa alle 3 Wochen in die Klinik. Dort bekommen sie eine Infusion, dürfen aber normalerweise am gleichen Tag wieder nach Hause. Zusätzlich zur Infusion bekommen die Patienten alle 3 Wochen über 5 Tage Tabletten. Wie Du auf dem Bild siehst, bekommen die Patienten, denen die Idee B zugelost wird, die Medikamente über zwölf Monate statt über sechs Monate. Keinen Unterschied gibt es wie häufig die Patienten in die Klinik kommen müssen und wie oft das Blut untersucht wird.

Um besser zu sehen, ob die Patienten ihre Medizin genommen haben und ob es ihnen dabei immer gut geht, müssen die Teilnehmer an der klinischen Prüfung ein Tagebuch führen, wo sie das alles aufschreiben.

Wenn Du **nicht** bei der klinischen Prüfung mitmachen willst, bekommst Du wie die Idee A (bisherige Therapie) zeigt in sechs Monaten alle 3 Wochen eine Infusion und über 5 Tage Tabletten.

Sehr wichtig ist, dass Du die Medizin genauso einnimmst, wie es Dein Arzt Dir gesagt hat. Wenn Du zu wenig davon einnimmst, wirkt es nicht. Und wenn Du zu viel einnimmst, kann es Dich krank machen.

Wenn Du aus Versehen einmal mehr oder weniger von Deiner Medizin eingenommen hast, sage das sofort Deinen Eltern und dem Arzt. Du musst keine Angst haben, dass wir deshalb mit Dir böse sind; wir

müssen es aber wissen, um Dir helfen zu können.

Kann es unangenehm werden oder kann etwas Schlimmes passieren?

Wenn Du meinst, dass die Medizin für Dich nicht gut ist, oder Dir etwas komisch vorkommt, sag es sofort Deinen Eltern oder Deinem Arzt. Das ist ganz wichtig, damit wir Dir richtig helfen können. Die Medikamente lösen oft starken Appetit mit Gewichtszunahme und schlechte Laune aus. Deine Blutwerte können sich verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung teilnimmst oder nicht, da alle Kinder, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, nach Idee A behandelt werden.

Wende Dich bei Nebenwirkungen an Deine Ärztinnen und Ärzte. Sie werden jederzeit versuchen, Dir zu helfen. Einige Nebenwirkungen können durch andere Medikamente abgeschwächt werden. Dein/e Arzt/Deine Ärztin informiert Dich und Deine Eltern darüber wie sie Dir in diesen Fällen helfen können.

Musst Du bis zum Ende der Studie mitmachen?

Weil Du freiwillig bei der Studie mitmachst, kannst Du auch jederzeit aufhören. Wenn Du das möchtest, musst Du uns keinen Grund nennen. Solltest Du aufhören, wirst Du mit dem bisherigen Medikament behandelt.

An wen kannst Du noch Fragen stellen?

Wenn Du weitere Fragen hast, kannst Du Dich gerne an uns wenden.

Wir beantworten alle Deine Fragen sehr gerne.

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Möchtest Du mitmachen? *(ggf. lediglich Bestätigung durch den Prüfer)*

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Name des Kindes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Kind

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und *die Teilnahme nicht ablehnt*.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12-16 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Kinder und Jugendliche in Stratum I Gruppe 2 –
Single-system und „special site“**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leiter der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/-83481 Fax. 069 6301 6700 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell Histiozytose (LCH) erkrankt. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern selbst entscheiden. Deine Teilnahme ist, auch wenn Deine Eltern zustimmen, freiwillig; keiner zwingt Dich. Wenn Du nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, entstehen Dir daraus keine Nachteile.

Ob Du mitmachen willst, musst Du nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Diese Information soll Dir bei Deiner Entscheidung helfen, denn es ist wichtig, dass Du alles verstehst. Auch Deine Eltern haben von uns eine schriftliche Information bekommen. Wenn Ihr alles gelesen habt, werdet Ihr Euch darüber unterhalten. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser Studie auch alles mit Dir besprechen. Er wird genügend Zeit haben, Deine Fragen zu beantworten.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Organen (zum Beispiel Knochen, Haut oder innere Organe wie Leber, Milz) Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

2. Warum wird diese klinische Prüfung durchgeführt?

Seit vielen Jahren werden von Ärztinnen und Ärzten klinische Prüfungen durchgeführt, die den Sinn haben, die beste Behandlung für Kinder und Jugendliche mit LCH herauszufinden. Deine Krankheit wird mit verschiedenen Medikamenten behandelt, die man Chemotherapie nennt. Dies hilft meistens um wieder gesund zu werden. Wir verabreichen Dir verschiedene Medikamente über einen längeren Zeitraum, weil wir gesehen haben, dass eine längere Behandlungsdauer einen besseren Schutz davor bietet, dass die Erkrankung wieder ausbricht.

Ob eine weitere Verlängerung der Behandlung (12 Monate statt 6 Monate) noch besser wirkt ist bisher unklar. Das wollen wir in unserer klinischen Prüfung untersuchen. Entsprechend wird in dieser klinischen Prüfung auch bei Patienten, bei denen z.B. von der LCH mehrere Organe wie Knochen, Haut oder Lunge befallen sind, oder bei Patienten, bei denen die LCH ein zweites Mal aufgetreten ist, die bestmögliche Dauertherapie ermittelt.

3. Kann ich mir die Behandlung frei wählen?

Damit wir erkennen können, ob die Vermutung stimmt, dass eine Verlängerung der Behandlung besser wirkt, teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder in zwei Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola („Randomisierung“ – in der Abbildung also Arm E oder A):

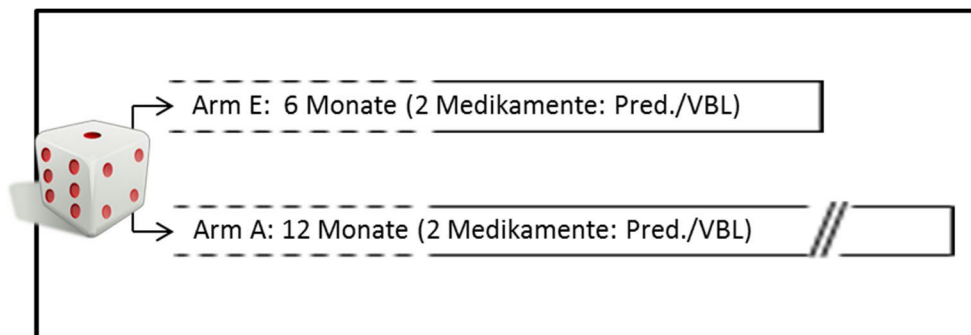


Abbildung: Randomisierung (Auslosen der Therapie); Pred - Prednison, VBL – Vinblastin

Du kannst Dich jedoch nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, aber Du kannst jedoch das Losergebnis („Randomisierungsergebnis“) ablehnen. In diesem Fall erhältst Du die bisherige Standardtherapie (kürzere Dauertherapie) und kannst nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

4. Wie ist der Ablauf der Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Alle Kinder und Jugendliche mit Deiner Erkrankung erhalten unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Untersuchung ein oder zwei intensivere Blöcke der Behandlung (das ist nicht die klinische Prüfung). Nur diejenigen Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen ein gutes Ansprechen der Erkrankung zeigen, können in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende zwei Therapiemöglichkeiten:

- Arm E: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 26 (6 Monate Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**)
- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**)

Wie nimmst Du Deine Medikamente ein?

- Das Medikament **Vinblastin** bekommst Du einmal alle drei Wochen in der Regel als Spritze über die Vene gegeben.
- Das Medikament **Prednison** nimmst Du an Tag 1-5 (z.B. immer montags bis freitags) alle drei Wochen als Tablette.

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschaftstest am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum I, Gruppe 2); der Schwangerschaftstest wird nur bei Patientinnen im gebärfähigem Alter durchgeführt

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) in einem Tagebuch notiert werden.

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei

Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

Wenn Du von anderen Ärzten behandelt wirst, musst Du diese darüber informieren, dass Du an der klinischen Prüfung teilnimmst. Auch Deinem Prüfarzt musst Du jede medizinische Behandlung mitteilen, die Du durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhältst.

5. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung in der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Du von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wirst oder - im ungünstigsten Fall - die Behandlung keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Du einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wirst. Wenn Du die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so Du aus dem Wissen der vorherigen Studien eine gute Behandlung erhältst.

6. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Wie bei allen Therapien kann es für die im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Medikamente zu Nebenwirkungen kommen. So lösen die Medikamente oft starken Appetit mit Gewichtszunahme und schlechte Laune aus. Deine Blutwerte können sich verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung

teilnimmst oder nicht, da alle Kinder, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, nach Arm A behandelt werden.

Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die dem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden. Zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Bitte teile Deinem Arzt *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls sie Dich sehr beeinträchtigen, informiere den Arzt bitte umgehend, ggf. telefonisch. Nur so können wir die erforderlichen Gegenmaßnahmen treffen.

7. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Für die Behandlung Deiner Erkrankung haben Ärzte nur Erfahrung mit den normalerweise verabreichten Medikamenten (wie mit denen in dieser klinischen Prüfung), darum sind ganz andere Behandlungsmethoden nicht empfehlenswert. Wenn Du Interesse an ganz anderen Behandlungen hast, kannst Du Deine(n) Arzt/Ärztin jederzeit danach fragen.

8. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darfst Du nicht teilnehmen, wenn Du gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmst oder vor kurzem teilgenommen hast.

Solltest Du **schwanger** sein, darfst Du nicht an dieser Studie teilnehmen.

Zu Beginn der Studie müssen sich deshalb alle Mädchen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung

eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Mädchen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Wenn Du während der Studie schwanger wirst oder meinst, dass Du schwanger sein könntest, musst Du umgehend Deinen Arzt informieren.

Solltest Du schon ein Baby haben und stillen, darfst Du an dieser Studie **nicht teilnehmen**, da die in der klinischen Prüfung verabreichten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnten.

Jungen, die mit Mädchen Geschlechtsverkehr haben, dürfen nur an dieser Studie teilnehmen, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. Dies ist wichtig, da bei ihnen die Samenzellen, die zusammen mit der Eizelle das Kind entstehen lassen, geschädigt werden können. Die Jungen sollen deswegen beim Geschlechtsverkehr immer Kondome benutzen. Da diese Methode jedoch nicht als ganz sicher angesehen wird, sollten die Jungen, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Mädchen weitergeben. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir, sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

9. Bist Du während der klinischen Prüfung versichert?

Du bist während der klinischen Prüfung gegen eventuelle Gesundheitsschäden durch Deine Teilnahme versichert. Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten. Das betrifft auch die Frage, was geschehen muss, wenn Du den Verdacht hast, dass die klinische Prüfung bei Dir einen Gesundheitsschaden verursacht haben könnte.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile bei Deiner medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass Deine Teilnahme aus anderen Gründen beendet werden muss, z. B. wenn Du die neue Therapie nicht gut verträgst.

11. Was geschieht meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden Angaben über Dich und Deine Krankheit aufgeschrieben und elektronisch gespeichert. Sie werden in einem Forschungsinstitut ausgewertet. Dein Name wird dort aber nicht angegeben, damit nicht jeder etwas über Dich und Deine Krankheit erfährt. Bestimmte Personen dürfen aber, vor allem wenn es zu Deinem Schutz geboten erscheint, auch Deinen Namen erfahren und in die Unterlagen Einblick nehmen. Wenn Du Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden möchtest, müssen die bereits gespeicherten Angaben über Dich und Deine Krankheit weiter gespeichert bleiben.

Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Deinem Prüfarzt

Du hast immer die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Voraussetzung für Deine Teilnahme ist, dass Du einverstanden bist. Wenn ja, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du bestätigst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist, alle Deine Fragen zu Deiner Zufriedenheit beantwortet wurden und Du genügend Zeit hattest, Deine Teilnahme zu bedenken. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst deshalb auch keine Nachteile für Deine medizinische Behandlung haben.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Mit der Erhebung und Verwendung meiner Daten wie in der mir ausgehändigten Informationsschrift beschrieben bin ich einverstanden.

Name des Jugendlichen in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Jugendlicher

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Jugendlichen eingeholt. Ich habe mich davon überzeugt, dass der Jugendliche alles verstanden hat, keine weiteren Fragen mehr hat und seiner Teilnahme zustimmt.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Jugendliche im Alter von 17 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Patienten in Stratum I Gruppe 2 - Single-system und „special
site“**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
EudraCT	2016-003568-38

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt. Wir möchten Sie fragen, ob Ihre Behandlung dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1).

Die 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 möchten, dass Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden wollen, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Da frühere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LCH zeigten, dass eine Verlängerung der meist gut verträglichen Erhaltungstherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit die Häufigkeit von Langzeitschäden senken konnte, soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob sich eine weitere Verlängerung vorteilhaft auswirkt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov, Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Prüfung bei

Patienten mit einer LCH Ersterkrankung und eines einzigen Organsystems (d.h. Befall eines einzigen Organs wie Haut oder Knochen; Stratum I, Gruppe 2) untersucht werden, ob eine Verlängerung der relativ milden Dauertherapie um 6 Monate (6 Monate vs. 12 Monate) das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen wie Knochendeformität oder Hormonausfälle senkt. Entsprechend den Patienten mit Stratum I, Gruppe 2 (Single-System LCH als Ersterkrankung) wird auch versucht, für Patienten mit Ersterkrankung mehrerer Organsystems (Multi-System LCH, Stratum I, Gruppe 1) sowie für Patienten mit Reaktivierung der LCH (Stratum II) die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 werden Sie einem der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verlängert oder aber dass Sie mit der derzeitigen Standardtherapie behandelt werden. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall werden Sie mit der Standardtherapie (kürzere und weniger intensive Dauertherapie) behandelt und können nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei einer Teilnahme beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit Ersterkrankung einer LCH, die einen einzelnen Organbefall aufweisen, geprüft werden, ob eine Verlängerung der bisher etablierten Erhaltungstherapie mit dreiwöchentlichen Gaben von Vinblastin (ein Tag alle 3 Wochen) und Prednison (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen) den Patienten einen Vorteil bringt. Dafür wird die Therapiedauer für einen Teil der Patienten von sechs Monaten (bisheriger Standard) auf zwölf Monate verlängert.(siehe Abbildung). Dabei wird Ihrem Kind einer der beiden möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet.

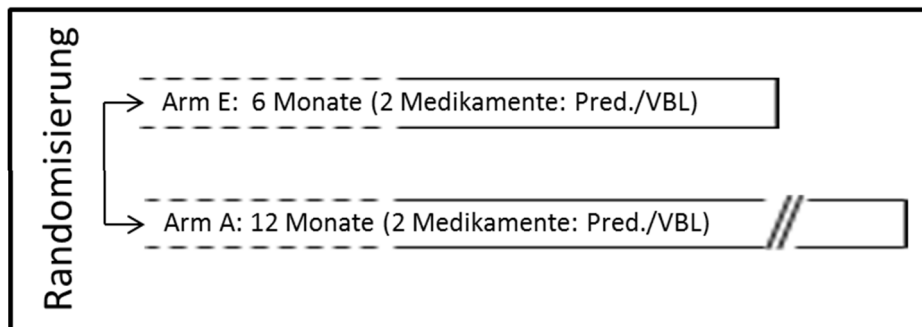


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall)
 Pred - Prednison, VBL – Vinblastin

Alle Kinder und Jugendliche, die eine LCH erleiden, erhalten routinemäßig und unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Diagnostik ein oder zwei intensivere Chemotherapiezyklen („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung“, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm E: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 26 (6 Monate Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**)
- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**)

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschaftstest am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum I, Gruppe 2)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der Krankenakte abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., Ihr Name wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird

innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Sie von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren werden oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Sie einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben werden. Wenn Sie die bisherige Standardtherapie erhalten, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Sie aus dem Wissen der vorherigen Studien profitieren. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor- oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Prednison/Prednisolon:

In der Regel wird dieses Medikament als Tablette verordnet. Es gehört zur Gruppe der Kortisonpräparate und wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen häufig im Rahmen von allergischen Reaktionen, Hauterkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht. Obwohl standardmäßig zur Behandlung der LCH verwendet, ist dieses Medikament jedoch für diese Erkrankung nicht zugelassen.

Das Nebenwirkungsprofil von Prednison/Prednisolon hängt stark von Dosis und Therapiedauer ab, wobei in der Dauertherapie der LCH die Dosis relativ gering ist und lediglich alle 3 Wochen über 5 Tage verabreicht wird. Als Nebenwirkungen sind vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen im Gewebe, Stimmungsschwankungen, die alle normalerweise nach Absetzen der Medikation wieder verschwinden beschrieben; auch kann Prednison/Prednisolon zu Bluthochdruck, Erhöhung des Blutzuckers, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Osteoporose („Knochenschwund“), vermehrter Infektanfälligkeit, sowie Geschwüren im Magen/Darmbereich führen. Aufgrund der Abhängigkeit von Dosierung und der Dauer der Gabe als auch durch die starken individuellen Unterschiede kann jedoch keine Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen in dem gewählten Therapieregime angegeben werden. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Vinblastin:

Vinblastin wird seit langem als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Kindern mit LCH verwendet und ist hierfür auch zugelassen. Es wird in der Regel intravenös durch einen Arzt verabreicht.

Häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) sind vorübergehende Veränderungen des Blutbildes, vorübergehender Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und eine Beeinträchtigung der Sensibilität. Seltene Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 0,1%) sind vorübergehende Muskel- und Nervenschwäche, Schädigung des Hörnerven, Knochenschmerzen, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsneigung und Kreislaufstörungen. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Bei Gabe des Präparates außerhalb des venösen Systems ist mit starken Reizerscheinungen (Zellulitis/Phlebitis) zu rechnen. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit

Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Die beiden Arme der klinischen Prüfung unterscheiden sich durch die Länge der Therapie (Gesamttherapiedauer sechs oder 12 Monate). Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die dem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) aufgrund der längeren Therapiedauer insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden (keine zusätzliche Blutentnahme). Kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden. Entsprechend dem zugeordneten Therapiearm erhalten Patienten mit längerer Dauertherapie insgesamt mehr Infusionen mit dem Medikament Vinblastin (im Rahmen der Vorbereitung zur Infusion wird die jeweilige Kontrollblutentnahme durchgeführt, so dass kein zusätzlicher Stich notwendig wird).

Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie diese Probleme bitte umgehend mit, gegebenenfalls telefonisch.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen als die in den AWMF-Leitlinien dargestellte Standardtherapie (hier Arm E) empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Kurzem teilgenommen haben.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollten Sie oder Ihre Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Sind Sie während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

Am Schönenkamp 45

40599 Düsseldorf

Telefon 0211-7482-292

Fax 0211-7482-462

Versicherungsnummer: 48 157572 03010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfanges eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Falls Sie sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Sie vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre Sicherheit, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

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

14. Was geschieht mit Ihren Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihre persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

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

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit über mich und meine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der ich behandelt werde sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)
erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

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

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

Information und Einwilligungserklärung für Eltern und Sorgeberechtigte

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Patienten in Stratum I Gruppe 2 –
Single-system und „special site“**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Eltern und Sorgeberechtigte,

bei Ihrem Kind wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt. Wir möchten Sie fragen, ob die Behandlung Ihres Kindes dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1).

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie möchten, dass Ihr Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnimmt oder später aus ihr ausscheiden soll, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit

bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Da frühere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LCH zeigten, dass eine Verlängerung der meist gut verträglichen Erhaltungstherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit die Häufigkeit von Langzeitschäden senken konnte, soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob eine weitere Verlängerung (in einigen Patienten-Untergruppen mit oder ohne Intensivierung durch den Einsatz eines weiteren Medikamentes) sich vorteilhaft auswirkt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov, Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Prüfung bei Patienten mit einer LCH Ersterkrankung eines einzigen Organsystems (d.h. Befall

eines einzigen Organs wie Haut oder Knochen; Stratum I, Gruppe 2) untersucht werden, ob eine Verlängerung der relativ milden Dauertherapie um 6 Monate (6 Monate vs. 12 Monate) das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen wie Knochendeformität oder Hormonausfälle senkt. Entsprechend den Patienten mit Stratum I, Gruppe 2 (Single-System LCH als Ersterkrankung) wird auch versucht, für Patienten mit Ersterkrankung mehrerer Organsystems (Multi-System LCH, Stratum I, Gruppe 1) sowie für Patienten mit Reaktivierung der LCH (Stratum II) die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 wird Ihr Kind einem der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verlängert oder aber dass Ihr Kind mit der derzeitigen Standardtherapie behandelt wird. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall wird Ihr Kind mit der Standardtherapie (kürzere Dauertherapie) behandelt und kann nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme meines Kindes beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit Ersterkrankung einer LCH, die einen einzelnen Organbefall aufweisen, geprüft werden, ob eine Verlängerung der bisher etablierten Erhaltungstherapie mit dreiwöchentlichen Gaben von Vinblastin (ein Tag alle 3 Wochen) und Prednison (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen) den Patienten einen Vorteil bringt. Dafür wird die Therapiedauer für einen Teil der Patienten von sechs Monaten (bisheriger Standard) auf zwölf Monate verlängert.(siehe Abbildung). Dabei wird Ihrem Kind einer der beiden möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet

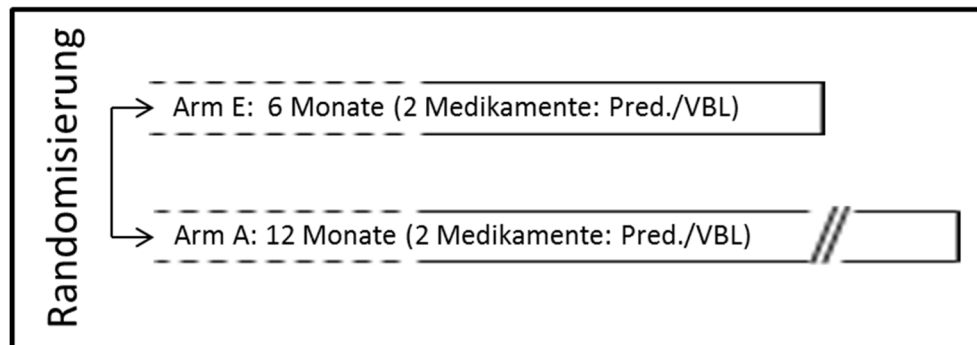


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall); Pred - Prednison, VBL – Vinblastin

Alle Kinder und Jugendliche, die eine LCH erleiden, erhalten routinemäßig und unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Diagnostik ein oder zwei intensivere Chemotherapiezyklen („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm E: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 26 (6 Monate Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**)
- Arm A: Vinblastin und Prednison vom Ende der Intensivtherapie bis Woche 52 (ein Jahr Gesamttherapie, **Prüfung einer Therapieverlängerung**)

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 3 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung, Infusion von Vinblastin	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 3 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschafts-test am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum I, Gruppe 2)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 3 Wochen zur Vinblastininfusion) untersucht und bei der Vorbereitung zur Infusion das Blut analysiert. Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen bzw. Ihrem Kind in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der Krankenakte abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., der Name Ihres Kindes wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie

Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen hat mein Kind von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass eine Verlängerung der Erhaltungstherapie das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Ihr Kind von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wird oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Ihr Kind einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wird. Wenn Ihr Kind die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Ihr Kind aus dem Wissen der vorherigen Studien profitiert. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor- oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten

Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Prednison/Prednisolon:

In der Regel wird dieses Medikament als Tablette verordnet. Es gehört zur Gruppe der Kortisonpräparate und wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen häufig im Rahmen von allergischen Reaktionen, Hauterkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht. Obwohl standardmäßig zur Behandlung der LCH verwendet, ist dieses Medikament jedoch für diese Erkrankung nicht zugelassen.

Das Nebenwirkungsprofil von Prednison/Prednisolon hängt stark von Dosis und Therapiedauer ab, wobei in der Dauertherapie der LCH die Dosis relativ gering ist und lediglich alle 3 Wochen über 5 Tage verabreicht wird. Als Nebenwirkungen sind vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen im Gewebe, Stimmungsschwankungen, die alle normalerweise nach Absetzen der Medikation wieder verschwinden beschrieben; auch kann Prednison/Prednisolon zu Bluthochdruck, Erhöhung des Blutzuckers, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Osteoporose („Knochenschwund“), vermehrter Infektanfälligkeit, sowie Geschwüren im Magen/Darbereich führen. Aufgrund der Abhängigkeit von Dosierung und der Dauer der Gabe als auch durch die starken individuellen Unterschiede kann jedoch keine Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen in dem gewählten Therapieregime angegeben werden. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Vinblastin:

Vinblastin wird seit langem als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Kindern mit LCH verwendet und ist hierfür auch zugelassen. Es wird in der Regel intravenös durch einen Arzt verabreicht.

Häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) sind vorübergehende Veränderungen des Blutbildes, vorübergehender Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und eine Beeinträchtigung der Sensibilität. Seltene Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 0,1%) sind vorübergehende Muskel- und Nervenschwäche, Schädigung des Hörnerven, Knochenschmerzen, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsneigung und Kreislaufstörungen. Ob das Medikament die

Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Bei Gabe des Präparates außerhalb des venösen Systems ist mit starken Reizerscheinungen (Zellulitis/Phlebitis) zu rechnen. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Die einzelnen Arme der klinischen Prüfung unterscheiden sich durch die Länge der Therapie (Gesamttherapiedauer 6 oder 12 Monate).

Aufgrund der Unterschiede in der Therapielänge würden bei Patienten, die einem Arm mit längerer Therapiedauer zugeordnet worden sind, die regelmäßig anfallenden Kontrolluntersuchungen des Blutes („Fingerpieks“ bzw. Blutentnahme aus der Vene) aufgrund der längeren Therapiedauer insgesamt öfters durchgeführt werden. Zusätzlich würden bei Mädchen im gebärfähigen Alter die regelmäßigen Schwangerschaftstests öfter durchgeführt werden (keine zusätzliche Blutentnahme). Kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Entsprechend dem zugeordneten Therapiearm erhalten Kinder mit längerer Dauertherapie insgesamt mehr Infusionen mit dem Medikament Vinblastin (im Rahmen der Vorbereitung zur Infusion wird die jeweilige Kontrollblutentnahme durchgeführt, so dass kein zusätzlicher Stich notwendig wird).

Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie diese Probleme bitte umgehend mit, gegebenenfalls telefonisch.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen als die in den AWMF-Leitlinien dargestellte Standardtherapie (hier Arm E) empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darf Ihr Kind nicht teilnehmen, wenn es gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmt oder vor Kurzem teilgenommen hat.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollte Ihr Kind oder seine Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Ihr Kind während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Ihr Kind schwanger geworden ist, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Ist Ihr Kind während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

Am Schönenkamp 45

40599 Düsseldorf

Telefon 0211-7482-292

Fax 0211-7482-462

Versicherungsnummer: 48 157572 03010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfanges eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Falls Ihr Kind sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Ihr Kind auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können,

informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob mein Kind aus der klinischen Prüfung ausscheidet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihrem Kind dadurch irgendwelche Nachteile bei der medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Ihr Kind vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheidet, oder die Teilnahme Ihres Kindes aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für die Sicherheit Ihres Kindes wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie die weitere Behandlung Ihres Kindes stattfindet.

14. Was geschieht mit den Daten Ihres Kindes?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in die persönlichen Akte Ihres Kindes niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der

Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes und seine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der mein Kind behandelt wird sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die, beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)
erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

Information und Einwilligung LCH-IV-G-2016, EudraCT 2016-003568-38;
Version 1.5, 15.9.2017; Seite **18** von **18**

Grundlage des Versicherungsschutzes sind die beigefügten „Allgemeinen Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln {AVB-Prob/AMG-JV}, Form 404-U199(6.07)“ sowie die geschriebenen Bedingungen, wobei Ziff 1.2 dieser Bedingungen wie folgt neu gefasst wurde:

„1st die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission oder die Genehmigung der Bundesoberbehörde zurückgenommen oder widerrufen oder ruht sie, so darf die klinische Prüfung nach § 42a Abs.4 und 4a AMG nicht fortgesetzt werden.

Bei einer Verletzung dieser Obliegenheit gilt Ziff. 4.4 dieser Bedingungen (Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen).

Unberührt bleiben Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung durchgeführt wurden.

Entsprechend gilt für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sog. Follow-up) bei bereits in der klinischen Prüfung einbezogenen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf einer besonderer Vereinbarung.“

Bedeutung der Neufassung der Ziff. 1.2 der AVB für den "Opferschutz":

Die Leistungspflicht des Versicherers gegenüber den versicherten Personen (Probanden/Patienten) bleibt gemäß Ziff. 4.4.1 Abs. 2 der AVB von der Obliegenheitsverletzung des Versicherungsnehmers oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragten unberührt, soweit der Gesundheitsschaden innerhalb der versicherten Dauer der klinischen Prüfung verursacht wird.

Die Versicherungssumme für die einzelne versicherte Person beträgt EUR 500.000,00.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung beträgt:

EUR 10.000.000,00, wenn bis zu 1.000 Personen,
EUR 20.000.000,00, wenn mehr als 1.000 bis zu 3.000 Personen,
EUR 30.000.000,00, wenn mehr als 3.000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle aus den - im Versicherungsjahr begonnenen - klinischen Prüfungen beträgt

EUR 50.000.000,00.

Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

Der Versicherungsschutz für die jeweilige klinische Prüfung setzt die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission voraus.

Mit freundlichen Grüßen

HDI Global SE
Niederlassung Düsseldorf
Vertragsservice/Haftpflcht

Gregor Wirth Birgit Hartmann

Allgemeine Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln/Jahresvertrag

(AVB-Prob/AMG-JV)

– U 199 –

1	Versichertes Risiko	6	Beitragszahlung
2	Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages	7	Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung
3	Leistungen des Versicherers	8	Rechtsverhältnis Dritter
4	Obliegenheiten	9	Sonstige Bestimmungen
5	Gefahrerhöhung		

1 Versichertes Risiko

1.1 Gegenstand der Versicherung, Versicherungsfall

Der Versicherer gewährt Versicherungsschutz für den Fall, dass bei einer vom Versicherungsnehmer durchgeführten oder veranlassten oder als Sponsor i. S. v. § 4 Abs. 24 AMG verantworteten versicherungspflichtigen klinischen Prüfung eines Arzneimittels in Deutschland eine Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (versicherte Person), getötet oder ihr Körper oder ihre Gesundheit verletzt wird (Gesundheitsschädigung).
Als versicherte Person gilt auch die bei der Durchführung der klinischen Prüfung bereits gezeugte Leibesfrucht der versicherten Person.

1.2 Ethikkommission und Genehmigungsbehörde

Voraussetzung für den Versicherungsschutz ist, dass gemäß § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG für die Durchführung der jeweiligen klinischen Prüfung vor deren Beginn eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erteilt wird und die zuständige Bundesoberbehörde die Durchführung der klinischen Prüfung genehmigt.
Der Versicherungsschutz erlischt in dem Zeitpunkt, in dem die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt wird. Jedoch besteht für alle Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt wurden, weiterhin Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages. Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages besteht ebenfalls für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sogenannter Follow-up) bei bereits in die klinische Prüfung einbezogenen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf besonderer Vereinbarung.

1.3 Versicherungsumfang

- 1.3.1 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei der klinischen Prüfung angewandten Arzneimitteln und/oder Stoffen sind.
- 1.3.2 Unter den Versicherungsschutz fallen auch Gesundheitsschädigungen durch Maßnahmen, die an dem Körper der versicherten Person im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden.
- 1.3.3 Soweit unabhängig von der klinischen Prüfung bestehende Krankheiten oder andere Ursachen bei der Gesundheitsschädigung mitgewirkt haben, besteht Versicherungsschutz nur für den entsprechenden ursächlichen Anteil der klinischen Prüfung an der Gesundheitsschädigung.

1.4 Ausschlüsse

Ausgeschlossen von der Versicherung sind:

- 1.4.1 Gesundheitsschädigungen einer versicherten Person, wenn sie an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, und soweit diese Gesundheitsschädigungen
 - (1) durch mit Sicherheit eintretende und der versicherten Person bekannt gemachte Wirkungen/Ereignisse verursacht worden sind und
 - (2) über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß nicht hinausgehen.
- 1.4.2 Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann eingetreten wären oder fortbestünden, wenn die versicherte Person nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte;

- 1.4.3 genetische Schädigungen (Veränderung am Erbgut [Genom], an den Chromosomen, an den Genen oder an einzelnen Nukleotiden). Versicherungsschutz besteht jedoch, soweit die Veränderung bei der versicherten Person organische Gesundheitsschädigungen mit Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) zur Folge haben;
- 1.4.4 Gesundheitsschädigungen, soweit sie eingetreten sind, weil die versicherte Person vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt hat.

1.5 Zeitliche Geltung

- 1.5.1 Vom Versicherungsschutz sind Gesundheitsschädigungen aus solchen klinischen Prüfungen erfasst, die während der Wirksamkeit des Vertrages begonnen wurden, unabhängig davon, ob der Vertrag vor Eintritt des Versicherungsfalles beendet wird. Die klinische Prüfung beginnt mit der Einbeziehung der ersten versicherten Person in die Screening-/Rekrutierungsphase, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht.
- 1.5.2 Die klinische Prüfung umfasst, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht, den Zeitraum von der Screening-/Rekrutierungsphase bis hin zu eventuell vorgesehenen Nachbehandlungen/-beobachtungen.
- 1.5.3 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens fünf Jahre nach Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind und nicht später als zehn Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet werden.
Die Gesundheitsschädigung gilt im Zweifel als in dem Zeitpunkt eingetreten, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen Symptomen konsultiert hat, die sich bei diesem Anlass oder später als Symptome der betreffenden Gesundheitsschädigung erweisen.
- 1.5.4 Für Langzeitstudien im nachfolgenden Sinne gilt in teilweiser Abweichung bzw. Ergänzung zu Ziffern 1.5.1 Satz 1 und 1.5.3 Satz 1 folgendes:

- (1) Klinische Prüfungen, deren geplante Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit von vorneherein, d.h. bereits bei deren Beginn, voraussichtlich einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf den einzelnen Probanden/Patienten - übersteigt, sind vom Versicherungsschutz nicht erfasst.
Soll für derartige Studien im Einzelfall Versicherungsschutz gewährt werden, so setzt dies voraus, dass hierüber rechtzeitig vor Beginn der betreffenden Studie nach individueller Risikoprüfung eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer getroffen wird.
- (2) Für klinische Prüfungen, bei denen sich erst nach deren Beginn herausstellt, dass die voraussichtliche Dauer mehr als 8 Jahre - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - bzw. mehr als 5 Jahre - bezogen auf die einzelne versicherte Person - beträgt, gilt folgendes:
 - a) Für Gesundheitsschädigungen von Probanden/Patienten, die erst nach einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen werden, besteht kein Versicherungsschutz.
 - b) Für Gesundheitsschädigungen von versicherten Personen, die vor Ablauf einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen worden sind, besteht entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 Versicherungsschutz nur für solche Gesundheitsschädigungen, die spätestens 5 Jahre nach Ab-

schluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten (Ziffer 1.5.3 Satz 2) sind.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und 1.5.1. Satz 1 beginnt diese Frist, falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist, unabhängig von dem tatsächlichen Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten Prüfung:

- spätestens mit Beginn ihres individuellen 6. Prüfungsjahres, sofern die Prüfung bei ihr über eine Dauer von 5 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-Nachbeobachtungszeit) hinaus fortgesetzt wurde;
- unbeschadet der üblichen Regelungen dieser Ziffer, spätestens mit Beginn des 9. Jahres der Gesamtprüfung, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

Darüber hinaus besteht Versicherungsschutz entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 nur für solche Gesundheitsschädigungen, die dem Versicherer nicht später als 10 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung gemeldet werden.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und Ziffer 1.5.1 Satz 1 beginnt diese Frist - falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist - unabhängig von der tatsächlichen Beendigung der Gesamtprüfung mit Beginn des 9. Prüfungsjahres, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

- c) Stellt sich während der Durchführung einer klinischen Prüfung heraus, dass deren Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf die einzelne versicherte Person - voraussichtlich überschreiten wird, so hat der Versicherungsnehmer dies dem Versicherer unverzüglich mitzuteilen. Seitens des Versicherers wird dann nach Durchführung einer individuellen Risikoprüfung eine Entscheidung darüber getroffen, ob und ggf. zu welchen Beiträgen bzw. Bedingungen mit dem Versicherungsnehmer eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung über die Mitversicherung von solchen Gesundheitsschädigungen getroffen wird, die nach Überschreiten der nach dieser Ziffer 1.5.4 maßgeblichen Fristen eintreten. Das Zustandekommen dieser Einzelfallvereinbarung ist Voraussetzung für die Gewährung von entsprechendem Versicherungsschutz in diesen Fällen.

2 Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages

- 2.1 Der Versicherungsschutz beginnt zu dem im Versicherungsschein angegebenen Zeitpunkt, wenn der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag rechtzeitig im Sinne von Ziffer 6.1 zahlt.
- 2.2 Der Vertrag ist für die im Versicherungsschein angegebene Zeit abgeschlossen.
- 2.3 Bei einer Vertragsdauer von mindestens einem Jahr verlängert sich der Vertrag um jeweils ein Jahr, wenn nicht dem Vertragspartner spätestens drei Monate vor dem Ablauf des jeweiligen Versicherungsjahres eine Kündigung zugegangen ist.
- 2.4 Bei einer Vertragsdauer von weniger als einem Jahr endet der Vertrag, ohne dass es einer Kündigung bedarf, zum vorgesehenen Zeitpunkt.

3 Leistungen des Versicherers

3.1 Versicherungsleistung, Versicherungssummen

3.1.1 Versicherungsleistung

- (1) Der Versicherer leistet im Rahmen der vereinbarten Versicherungssummen nach Maßgabe von Ziffer 3.1.2 den Geldbetrag, der zum Ausgleich des durch die Gesundheitsschädigung der versicherten Person oder durch deren Tod eingetretenen materiellen Schadens im Sinne der Absätze (2) bis (4) erforderlich ist. Immaterielle Schäden (z.B. Schmerzensgeld) bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (2) Materieller Schaden ist der Unterschiedsbetrag zwischen der tatsächlichen Vermögenslage der versicherten Person und der Vermögenslage, die bestehen würde, wenn die Gesundheitsschädigung nicht eingetreten wäre. Folgende von Dritten zu gewährende Leistungen sind beim Vergleich der Vermögenslagen mindernd zu berücksichtigen: Ansprüche der versicherten Person oder ihrer Hinterbliebenen auf Leistung aus einer Sozialversicherung, gegen einen Krankenversicherer oder ein gesetzlicher Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, auf Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen oder auf Gewährung von Versorgungsbezügen. Bei Streit über die Entstehung solcher Ansprüche wird der Versicherer gegen Abtretung der strittigen Ansprüche die Leistung vorab gewähren.

Im Übrigen finden bei der Berechnung des Schadens die Grundsätze der §§ 249, 843 BGB entsprechende Anwendung. Das heißt, die versicherte Person wird so gestellt, wie sie stehen würde, wenn ein Schädiger ihr gegenüber nach deutschem Recht haftpflichtig wäre.

- (3) Im Falle der Verletzung des Körpers oder der Gesundheit leistet der Versicherer im Rahmen des Angemessenen
- a) Heilbehandlungskosten;
 - b) eine Geldrente, wenn infolge der Gesundheitsschädigung die Erwerbsfähigkeit der versicherten Person aufgehoben oder gemindert wird, oder eine Vermehrung ihrer Bedürfnisse eintritt. Im Einvernehmen von Versicherer und versicherter Person kann anstelle einer Rentenleistung eine Kapitalabfindung gewährt werden;
 - c) sonstige vermehrte Aufwendungen.
- (4) Im Falle des Todes der versicherten Person ersetzt der Versicherer demjenigen die Kosten der Beerdigung, welchem die Verpflichtung obliegt, die Kosten zu tragen. Stand die versicherte Person zu diesem Zeitpunkt zu einem Dritten in einem Verhältnis, aufgrund dessen sie diesem gegenüber kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder unterhaltspflichtig werden konnte, und ist dem Dritten infolge der Tötung das Recht auf den Unterhalt entzogen, so erbringt der Versicherer Unterhaltsleistungen insoweit, als die versicherte Person während der mutmaßlichen Dauer ihres Lebens zur Gewährung des Unterhalts verpflichtet gewesen sein würde. Der Versicherer erbringt die Leistungen auch dann, wenn der Dritte zur Zeit des Todes der versicherten Person gezeugt, aber noch nicht geboren war.
- (5) Mögliche Ansprüche auf Grundlage ausländischen Rechts bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (6) Hat der Versicherungsnehmer an den Geschädigten Rentenzahlungen zu leisten und übersteigt der Kapitalwert der Rente die Versicherungssumme oder den nach Abzug etwaiger sonstiger Leistungen aus dem Versicherungsfall noch verbleibenden Restbetrag der Versicherungssumme, so wird die zu leistende Rente nur im Verhältnis der Versicherungssumme bzw. ihres Restbetrages zum Kapitalwert der Rente vom Versicherer erstattet. Für die Berechnung des Rentenwertes gilt die entsprechende Vorschrift der Verordnung über den Versicherungsschutz in der Kraftfahrzeug-Haftpflichtversicherung in der jeweils gültigen Fassung zum Zeitpunkt des Versicherungsfalles.

3.1.2 Versicherungssummen

- (1) Es gelten die im Versicherungsschein genannten Versicherungssummen
- für die einzelne versicherte Person,
 - für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung
 - und für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnen klinischen Prüfungen
- (2) Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich - soweit nicht etwas anderes vereinbart wurde - im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

3.2 Kosten

- 3.2.1 Der Versicherer übernimmt auch die auf seine Anweisung oder mit seinem Einverständnis erwachsenden notwendigen Kosten einer medizinischen Begutachtung.
- 3.2.2 Vom Versicherungsschutz ausgeschlossen bleiben Kosten, die dem Versicherungsnehmer durch die Zuziehung eines rechtlichen Beistandes entstehen.
- 3.2.3 Ziffer 3.4.2 (3) bleibt unberührt.

3.3 Erklärung über die Leistungspflicht

Der Versicherer ist verpflichtet, sich innerhalb von einem Monat darüber zu erklären, ob und inwieweit eine Entschädigungspflicht anerkannt wird. Die Frist beginnt mit dem Eingang der notwendigen Unterlagen, die zur Feststellung des Schadens dem Grunde und der Höhe nach beizubringen sind.

3.4 Verfahren bei Meinungsverschiedenheiten

3.4.1 Entscheidung des Ärztessausschusses

- (1) Im Falle von Meinungsverschiedenheiten über Art und Umfang der Gesundheitsschädigung oder darüber, ob und in welchem Umfang die Gesundheitsschädigung auf die klinische Prüfung im Sinne der Ziffer 1.3 zurückzuführen ist, entscheidet ein Ärztessausschuss; für alle sonstigen Streitpunkte sind die ordentlichen Gerichte zuständig.
- (2) Die Entscheidung des Ärztessausschusses ist von der versicherten Person bis zum Ablauf von sechs Monaten, nachdem ihr die Erklärung des Versicherers nach Ziffer 3.3 zugegangen ist, zu beantragen. Versicherer und versicherte Person können jedoch bis zum Ablauf dieser Frist verlangen, dass anstelle des Ärztessausschusses die ordentlichen Gerichte entscheiden. Wird dieses

Verlangen gestellt, so kann die versicherte Person nur Klage erheben.

- (3) Lässt der Ansprucherhebende die unter Abs. (2) genannte Frist verstreichen, ohne dass er entweder die Entscheidung des Ärzteausschusses verlangt oder Klage erhebt, so sind weitergehende Ansprüche, als sie vom Versicherer anerkannt sind, ausgeschlossen. Auf diese Rechtsfolge hat der Versicherer in seiner Erklärung hinzuweisen.

3.4.2 Für den Ärzteausschuss gelten folgende Bestimmungen:

(1) Zusammensetzung:

- a) Der Ärzteausschuss setzt sich zusammen aus zwei Ärzten, von denen jede Partei einen benennt, und einem Obmann. Dieser wird von den beiden von den Parteien benannten Ärzten gewählt und muss ein auf dem medizinischen Fachgebiet, in das die klinische Prüfung fällt, erfahrener Arzt sein, der nicht in einem Abhängigkeitsverhältnis zu einer der Parteien steht. Einigen sich die von den Parteien gewählten Ärzte nicht binnen eines Monats über den Obmann, so wird dieser auf Antrag einer Partei von dem Vorsitzenden der für den letzten inländischen Wohnsitz der versicherten Person zuständigen Ärztekammer benannt. Hat die versicherte Person keinen inländischen Wohnsitz, so ist die für den Sitz des Versicherers zuständige Ärztekammer maßgebend. Der Obmann kann einen auf dem betroffenen Fachgebiet besonders erfahrenen medizinischen, pharmakologischen oder technischen Sachverständigen als Gutachter zuziehen.
- b) Benennt eine Partei ihr Ausschussmitglied nicht binnen eines Monats, nachdem sie von der anderen Partei hierzu aufgefordert ist, so wird dieses Ausschussmitglied gleichfalls durch den Vorsitzenden der Ärztekammer ernannt.

(2) Verfahren:

- a) Sobald der Ausschuss zusammengesetzt ist, hat der Versicherer unter Einsendung der erforderlichen Unterlagen den Obmann um die Durchführung des Verfahrens zu ersuchen.
- b) Der Obmann bestimmt im Benehmen mit den beiden Ausschussmitgliedern Ort und Zeit des Zusammentritts und gibt hiervon den Parteien mindestens eine Woche vor dem Termin Nachricht. Es bleibt ihm unbenommen, sich wegen weiterer Aufklärung des Sachverhalts an die Parteien zu wenden.

Im Rahmen der Sitzung ist die versicherte Person, soweit möglich, zu hören und erforderlichenfalls zu untersuchen. Erscheint die versicherte Person unentschuldigt nicht, so kann der Ausschuss aufgrund der Unterlagen entscheiden.

- c) Die Entscheidung ist schriftlich zu begründen und vom Obmann zu unterzeichnen.

(3) Kosten:

Ist die Entscheidung des Ärzteausschusses für die versicherte Person günstiger als das ursprüngliche Angebot des Versicherers, so sind die Kosten vom Versicherer zu tragen. Anderenfalls werden sie zu 10 % der geforderten Entschädigung, höchstens bis zu EUR 5.000,-, der versicherten Person auferlegt.

4 Obliegenheiten

4.1 Vorvertragliche Anzeigepflichten des Versicherungsnehmers

4.1.1 Vollständigkeit und Richtigkeit von Angaben über gefahrerhebliche Umstände

Der Versicherungsnehmer hat bis zur Abgabe seiner Vertragserklärung dem Versicherer alle ihm bekannten Gefahrumstände anzuzeigen, nach denen der Versicherer in Textform gefragt hat und die für den Entschluss des Versicherers erheblich sind, den Vertrag mit dem vereinbarten Inhalt zu schließen. Der Versicherungsnehmer ist auch insoweit zur Anzeige verpflichtet, als nach seiner Vertragserklärung, aber vor Vertragsannahme der Versicherer in Textform Fragen im Sinne des Satzes 1 stellt. Gefahrerheblich sind die Umstände, die geeignet sind, auf den Entschluss des Versicherers Einfluss auszuüben, den Vertrag überhaupt oder mit dem vereinbarten Inhalt abzuschließen.

Wird der Vertrag von einem Vertreter des Versicherungsnehmers geschlossen und kennt dieser den gefahrerheblichen Umstand, muss sich der Versicherungsnehmer so behandeln lassen, als habe er selbst davon Kenntnis gehabt oder dies arglistig verschwiegen.

4.1.2 Rücktritt

- (1) Unvollständige und unrichtige Angaben zu den gefahrerheblichen Umständen berechtigen den Versicherer, vom Versicherungsvertrag zurückzutreten.
- (2) Der Versicherer hat kein Rücktrittsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er oder sein Vertreter die unrichtigen oder unvollständigen Angaben weder vorsätzlich noch grob fahrlässig gemacht hat. Das Rücktrittsrecht des Versicherers wegen grob fahrlässiger Verletzung der

Anzeigepflicht besteht nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

- (3) Im Fall des Rücktritts besteht kein Versicherungsschutz.

Tritt der Versicherer nach Eintritt des Versicherungsfalls zurück, bleibt er zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der unvollständig oder unrichtig angezeigte Umstand weder für den Eintritt des Versicherungsfalls noch für die Feststellung oder den Umfang der Leistung ursächlich war. Auch in diesem Fall ist er aber von der Verpflichtung zu Leistung frei, wenn der Versicherungsnehmer die Anzeigepflicht arglistig verletzt hat.

Dem Versicherer steht der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Rücktrittserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.3 Beitragsänderung oder Kündigungsrecht

Ist das Rücktrittsrecht des Versicherers ausgeschlossen, weil die Verletzung einer Anzeigepflicht weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat in Schriftform kündigen.

Das Kündigungsrecht ist ausgeschlossen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

Kann der Versicherer nicht zurücktreten oder kündigen, weil er den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, aber zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte, werden die anderen Bedingungen auf Verlangen des Versicherers rückwirkend Vertragsbestandteil. Hat der Versicherungsnehmer die Pflichtverletzung nicht zu vertreten, werden die anderen Bedingungen ab der laufenden Versicherungsperiode Vertragsbestandteil.

Erhöht sich durch die Vertragsanpassung der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Gefahrsicherung für den nicht angezeigten Umstand aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers fristlos in Schriftform kündigen. Der Versicherer muss die ihm nach Ziffer 4.1.2. und 4.1.3 zustehenden Rechte innerhalb eines Monats schriftlich geltend machen. Die Frist beginnt mit dem Zeitpunkt, zu dem er von der Verletzung der Anzeigepflicht, die das von ihm geltend gemachte Recht begründet, Kenntnis erlangt. Er hat die Umstände anzugeben, auf die er seine Erklärung stützt; er darf nachträglich weitere Umstände zur Begründung seiner Erklärung abgeben, wenn für diese die Monatsfrist nicht verstrichen ist.

Dem Versicherer stehen die Rechte nach den Ziffern 4.1.2 und 4.1.3 nur zu, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf die Folgen einer Anzeigepflichtverletzung hingewiesen hat.

Der Versicherer kann sich auf die in den Ziffern 4.1.2. und 4.1.3 genannten Rechte nicht berufen, wenn er den nicht angezeigten Gefahrumstand oder die Unrichtigkeit der Anzeige kannte.

4.1.4 Anfechtung

Das Recht des Versicherers, den Vertrag wegen arglistiger Täuschung anzufechten, bleibt unberührt. Im Fall der Anfechtung steht dem Versicherer der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Anfechtungserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.5 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

4.2 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers vor Eintritt des Versicherungsfalles

4.2.1 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung selbst durchführt, ist er verpflichtet,

- (1) die Vorschriften der §§ 40 bis 42 a des Arzneimittelgesetzes (AMG) einzuhalten und die Arzneimittelprüfrichtlinien (§ 26 AMG) in ihrer jeweils gültigen Fassung zu beachten;
- (2) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten über das Bestehen des Vertrages zu unterrichten und
- (3) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten ausdrücklich anzuweisen,
 - a) dass sich die versicherte Person während der Dauer der klinischen Prüfung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen darf, es sei denn, es handelt sich um einen medizinischen Notfall;
 - b) den klinischen Prüfer von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

- 4.2.2 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung durch von ihm beauftragte Dritte durchführen lässt, hat er diese zur Wahrung der Pflichten gem. 4.2.1 vertraglich anzuhalten.
- 4.2.3 Der Versicherungsnehmer ist verpflichtet, dem Versicherer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung im Sinne von Ziffer 7.2 Satz 4 und 5 zu melden, welche klinischen Prüfungen in dem jeweiligen Versicherungsjahr begonnen wurden mit Angabe des jeweiligen Titels der klinischen Prüfung sowie dem voraussichtlichen bzw. tatsächlichen Endedatum und der jeweiligen Anzahl der versicherten Personen.

4.3 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers und der versicherten Person nach Eintritt des Versicherungsfalles

- 4.3.1 Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
- 4.3.2 Der Versicherungsnehmer und die versicherte Person müssen nach ihren Möglichkeiten jeweils für die Abwendung und Minderung des Schadens sorgen. Sie haben dem Versicherer ausführliche und wahrheitsgemäße Schadenberichte zu erstatten und ihn bei der Schadenermittlung und -regulierung zu unterstützen. Weisungen des Versicherers sind dabei zu befolgen, soweit es für sie zumutbar ist. Alle Umstände, die nach Ansicht des Versicherers für die Bearbeitung des Schadens wichtig sind, müssen mitgeteilt sowie alle dafür angeforderten Schriftstücke übersandt werden.
- 4.3.3 Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen (Ziff. 9.1), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Ziffer 4.3.1 bereits erfolgt ist. Dem Versicherer ist das Recht zu verschaffen, eine Obduktion durch einen von ihm beauftragten Arzt vornehmen zu lassen.
- 4.3.4 Die Obliegenheiten der versicherten Person gelten in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG für deren gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten entsprechend.

4.4 Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen

4.4.1 des Versicherungsnehmers

- (1) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag, die er vor Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen hat, kann der Versicherer den Vertrag innerhalb eines Monats ab Kenntnis von der Obliegenheitsverletzung fristlos kündigen. Der Versicherer hat kein Kündigungsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Obliegenheitsverletzung weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte.
- (2) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag vorsätzlich, so bleibt der Versicherer der versicherten Person, nicht aber dem Versicherungsnehmer, zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, sein Rückgriffsrecht in einem der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entsprechenden Verhältnis auszuüben. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber dem Versicherungsnehmer hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist der Versicherungsnehmer nach, dass er die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, entfällt das Rückgriffsrecht. Das Rückgriffsrecht entfällt auch dann, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für den Eintritt oder die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer die Obliegenheit arglistig verletzt hat. Die vorstehenden Bestimmungen dieses Absatzes (2) gelten unabhängig davon, ob der Versicherer ein ihm nach Abs. (1) zustehendes Kündigungsrecht ausübt.

4.4.2 der versicherten Person

Verletzt die versicherte Person eine Obliegenheit vorsätzlich, so ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in einem der Schwere des Verschuldens entsprechenden Verhältnis zu kürzen. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber der versicherten Person hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer die versicherte Person durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist die versicherte Person nach, dass sie die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, bleibt die Leistungspflicht bestehen.

Die Leistungspflicht bleibt auch bestehen, wenn die versicherte Person nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn die versicherte Person die Obliegenheit arglistig verletzt hat.

Die Regelungen dieser Ziffer 4.4.2 gelten in den Fällen von Obliegenheitsverletzungen durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten gemäß § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG entsprechend.

5 Gefahrerhöhung

5.1 Begriff der Gefahrerhöhung

Eine Gefahrerhöhung liegt vor, wenn nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers die tatsächlich vorhandenen Umstände so verändert werden, dass der Eintritt des Versicherungsfalles oder eine Vergrößerung des Schadens oder die ungerechtfertigte Inanspruchnahme des Versicherers wahrscheinlicher wären. Dies ist der Fall,

- 5.1.1 wenn eine nachträgliche Änderung einer klinischen Prüfung im Sinne des § 10 Abs. 1 Nr. 1 der Verordnung über die Anwendung der „Guten Klinischen Praxis“ bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen (GCP-V) erfolgt, die geeignet ist, sich auf die Sicherheit der versicherten Personen auszuwirken und die von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet sowie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde oder
- 5.1.2 wenn eine klinische Prüfung von dem vereinbarten versicherten Risiko abweicht.

5.2 Pflichten des Versicherungsnehmers

- 5.2.1 Der Versicherungsnehmer darf nach Abgabe seiner Vertragserklärung ohne vorherige Zustimmung des Versicherers keine Gefahrerhöhung vornehmen oder deren Vornahme durch einen Dritten gestatten.
- 5.2.2 Erkennt der Versicherungsnehmer nachträglich, dass er ohne vorherige Zustimmung des Versicherers eine Gefahrerhöhung vorgenommen oder gestattet hat, so muss er diese dem Versicherer unverzüglich anzeigen.
- 5.2.3 Tritt nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers eine Gefahrerhöhung unabhängig von seinem Willen ein, muss er sie dem Versicherer unverzüglich anzeigen, nachdem er von der Gefahrerhöhung Kenntnis erlangt.

5.3 Rechtsfolgen von Pflichtverletzungen

5.3.1 Kündigung

Verletzt der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung nach Ziffer 5.2.1, kann der Versicherer den Vertrag fristlos kündigen, wenn der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung vorsätzlich oder grob fahrlässig verletzt hat. Beruht die Verletzung auf einfacher Fahrlässigkeit, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen. Der Versicherer kann nicht kündigen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Pflichtverletzung nicht zu vertreten hat. Wird dem Versicherer eine Gefahrerhöhung in den Fällen nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 bekannt, kann er den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen.

5.3.2 Vertragsanpassung

Statt der Kündigung kann der Versicherer ab dem Zeitpunkt der Gefahrerhöhung einen seinen Geschäftsgrundsätzen entsprechenden höheren Beitrag verlangen oder die Absicherung der höheren Gefahr ausschließen. Erhöht sich in diesem Fall der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Absicherung der höheren Gefahr aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers ohne Einhaltung einer Frist kündigen. In der Mitteilung hat der Versicherer den Versicherungsnehmer auf dieses Kündigungsrecht hinzuweisen.

5.3.3 Erlöschen

Die Rechte des Versicherers zur Kündigung oder Vertragsanpassung erlöschen, wenn diese nicht innerhalb eines Monats ab Kenntnis des Versicherers von der Gefahrerhöhung ausgeübt werden oder wenn der Zustand wiederhergestellt ist, der vor der Gefahrerhöhung bestanden hat.

5.4 Umfang des Versicherungsschutzes bei Gefahrerhöhung

- 5.4.1 Tritt nach einer Gefahrerhöhung der Versicherungsfall ein, ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer seine Pflichten nach Ziffer 5.2.1 vorsätzlich verletzt hat. Verletzt der Versicherungsnehmer diese Pflichten grob fahrlässig, so ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in dem Verhältnis zu kürzen, das der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entspricht. Das Nichtvorliegen einer groben Fahrlässigkeit hat der Versicherungsnehmer zu beweisen.

5.4.2 Bei einer Gefahrerhöhung nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 ist der Versicherer bei vorsätzlicher Verletzung der Pflichten von der Leistung frei, wenn der Versicherungsfall später als einen Monat nach dem Zeitpunkt eintritt, zu dem die Anzeige dem Versicherer hätte zugegangen sein müssen. Verletzt der Versicherungsnehmer seine Pflichten grob fahrlässig, so gelten Ziffer 5.4.1 Satz 2 und 3 entsprechend. Der Versicherer ist in diesen Fällen gleichwohl zur Leistung verpflichtet, wenn dem Versicherer die Gefahrerhöhung zu dem in Satz 1 genannten Zeitpunkt bekannt war.

5.4.3 Der Versicherer bleibt ferner zur Leistung verpflichtet,

- a) soweit der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Gefahrerhöhung nicht ursächlich für den Eintritt des Versicherungsfalles oder den Umfang der Leistungspflicht war oder
- b) wenn zur Zeit des Eintrittes des Versicherungsfalles die Frist für die Kündigung des Versicherers abgelaufen und eine Kündigung nicht erfolgt war.

5.5 Mitversicherte Gefahrerhöhung

Die vorstehenden Regelungen der Ziffern 5.2. bis 5.4 finden keine Anwendung, wenn sich die Gefahr nur unerheblich erhöht hat oder nach den Umständen als vereinbart anzusehen ist, dass die Gefahrerhöhung mitversichert sein soll.

5.6 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6 Beitragszahlung

6.1 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/einmaliger oder erster Beitrag

6.1.1 Der einmalige oder erste Beitrag wird unverzüglich nach Ablauf von zwei Wochen nach Zugang des Versicherungsscheines fällig. Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, gilt als erster Beitrag nur die erste Rate des ersten Jahresbeitrages.

6.1.2 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, kann der Versicherer vom Vertrag zurücktreten, solange der Beitrag nicht gezahlt ist. Der Versicherer kann nicht zurücktreten, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

6.1.3 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, sondern zu einem späteren Zeitpunkt, beginnt der Versicherungsschutz erst ab diesem Zeitpunkt. Für Versicherungsfälle, die in der Zwischenzeit eintreten, bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

Für Versicherungsfälle, die bis zur Zahlung des Beitrages eintreten, ist der Versicherer dem Versicherungsnehmer gegenüber nur dann nicht zur Leistung verpflichtet, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform oder durch einen auffälligen Hinweis im Versicherungsschein auf diese Rechtsfolge der Nichtzahlung des Beitrages aufmerksam gemacht hat.

6.2 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/Folgebeitrag

6.2.1 Die Folgebeiträge sind, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist, am Monatsersten des vereinbarten Beitragszeitraumes fällig. Die Zahlung gilt als rechtzeitig, wenn sie zu dem im Versicherungsschein oder in der Beitragsrechnung angegebenen Zeitpunkt erfolgt.

6.2.2 Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, gerät der Versicherungsnehmer ohne Mahnung in Verzug, es sei denn, dass er die verspätete Zahlung nicht zu vertreten hat.

Der Versicherer ist berechtigt, Ersatz des ihm durch den Verzug entstandenen Schadens zu verlangen.

Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, kann der Versicherer dem Versicherungsnehmer auf dessen Kosten in Textform eine Zahlungsfrist bestimmen, die mindestens zwei Wochen betragen muss. Die Bestimmung ist nur wirksam, wenn sie die rückständigen Beträge des Beitrages, Zinsen und Kosten im Einzelnen beziffert und die Rechtsfolgen angibt, die nach den Ziffern 6.2.3 und 6.2.4 mit dem Fristablauf verbunden sind.

6.2.3 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, bleibt der Versicherer bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die ab diesem Zeitpunkt bis zur Zahlung begonnen wurden, der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu, wenn dieser mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen wurde.

6.2.4 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, kann der Versicherer den Vertrag ohne Einhaltung einer Frist

kündigen, wenn er den Versicherungsnehmer mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen hat.

Hat der Versicherer gekündigt, und zahlt der Versicherungsnehmer danach innerhalb eines Monats den angemahnten Betrag, besteht der Vertrag fort. Bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die zwischen dem Zugang der Kündigung und der Zahlung begonnen wurden, ist der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6.3 Rechtzeitigkeit der Zahlung bei Lastschriftermächtigung

Ist die Einziehung des Beitrages von einem Konto vereinbart, gilt die Zahlung als rechtzeitig, wenn der Beitrag zum Fälligkeitstag eingezogen werden kann und der Versicherungsnehmer einer berechtigten Einziehung nicht widerspricht.

Könnte der fällige Beitrag ohne Verschulden des Versicherungsnehmers vom Versicherer nicht eingezogen werden, ist die Zahlung auch dann noch rechtzeitig, wenn sie unverzüglich nach einer in Textform abgegebenen Zahlungsaufforderung des Versicherers erfolgt.

Kann der fällige Beitrag nicht eingezogen werden, weil der Versicherungsnehmer die Einzugsermächtigung widerrufen hat, oder hat der Versicherungsnehmer aus anderen Gründen zu vertreten, dass der Beitrag nicht eingezogen werden kann, ist der Versicherer berechtigt, künftige Zahlung außerhalb des Lastschriftverfahrens zu verlangen. Der Versicherungsnehmer ist zur Übermittlung des Beitrages erst verpflichtet, wenn er vom Versicherer hierzu in Textform aufgefordert worden ist.

6.4 Teilzahlung und Folgen bei verspäteter Zahlung

Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, sind die noch ausstehenden Raten sofort fällig, wenn der Versicherungsnehmer mit der Zahlung einer Rate im Verzug ist.

Ferner kann der Versicherer für die Zukunft jährliche Beitragszahlung verlangen.

7 Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung

7.1 Der Beitrag richtet sich, soweit nichts anderes vereinbart ist, nach der Anzahl der an den klinischen Prüfungen teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

Der in Rechnung gestellte Beitrag enthält die Versicherungsteuer, die der Versicherungsnehmer in der jeweils vom Gesetz bestimmten Höhe zu entrichten hat.

7.2 Die Berechnung des Beitrages erfolgt für jedes Versicherungsjahr als vorläufiger Beitrag und wird im Voraus erhoben. Nach Abschluss der jeweiligen klinischen Prüfung wird für diese jeweils eine endgültige Beitragsberechnung vorgenommen. Insofern erfolgt eine sukzessive Abrechnung des jeweiligen Versicherungsjahres bis alle in diesem Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beendet worden sind.

Zu diesem Zweck hat der Versicherungsnehmer nach Aufforderung nachfolgende Angaben gem. Ziffer 7.2.1 bis 7.2.3 zu machen. Diese Aufforderung kann auch durch einen Hinweis auf der Beitragsrechnung erfolgen. Die Angaben sind innerhalb von drei Monaten nach Zugang der Aufforderung zu machen:

7.2.1 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des Versicherungsjahres voraussichtlich von ihm durchgeführt oder veranlasst werden.

7.2.2 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres tatsächlich begonnen wurden.

Zu Ziffer 7.2.1 und 7.2.2:

Anzugeben ist bei diesen Meldungen jeweils der Titel der klinischen Prüfung sowie die voraussichtliche Anzahl der an der gesamten klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

7.2.3 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres beendet wurden.

Anzugeben ist bei dieser Meldung neben dem Titel der jeweiligen klinischen Prüfung sowie der tatsächlichen Anzahl der an der klinischen Prüfung teilgenommenen Probanden/Patienten (versicherte Personen), das tatsächliche Beginn- und Endedatum der jeweiligen klinischen Prüfung.

7.3 Soweit nichts anderes vereinbart ist, ist der Versicherer berechtigt, einen angemessenen Beitrag zu verlangen, wenn in einem Versicherungsjahr keine klinische Prüfung begonnen wurde.

8 Rechtsverhältnis Dritter

8.1 Die Ausübung der Rechte aus dem Versicherungsvertrag steht dem Versicherungsnehmer zu. Den Anspruch auf die Versicherungsleistung kann auch die versicherte Person unmittelbar geltend machen.

8.2 Alle für den Versicherungsnehmer bzw. die versicherte Person geltenden Vorschriften finden auf deren Rechtsnachfolger Anwendung.

- 8.3 Die Versicherungsansprüche können vor ihrer endgültigen Feststellung ohne ausdrückliche Zustimmung des Versicherers weder übertragen noch verpfändet werden.

9 Sonstige Bestimmungen

9.1 Anzeigen und Willenserklärungen

- 9.1.1 Alle für den Versicherer bestimmten Anzeigen und Erklärungen sollen an die Hauptverwaltung des Versicherers oder an die im Versicherungsschein oder in dessen Nachträgen als zuständig bezeichnete Geschäftsstelle gerichtet werden.
- 9.1.2 Hat der Versicherungsnehmer eine Änderung seiner Anschrift dem Versicherer nicht mitgeteilt, genügt für eine Willenserklärung, die dem Versicherungsnehmer gegenüber abzugeben ist, die Absendung eines eingeschriebenen Briefes an die letzte dem Versicherer bekannte Anschrift. Die Erklärung gilt drei Tage nach der Absendung des Briefes als zugegangen. Dies gilt entsprechend für den Fall einer Namensänderung des Versicherungsnehmers.
- 9.1.3 Hat der Versicherungsnehmer die Versicherung für seinen Gewerbebetrieb abgeschlossen, finden bei einer Verlegung der gewerblichen Niederlassung die Bestimmungen der Ziffer 9.1.2 entsprechende Anwendung.

9.2 Zuständiges Gericht

- 9.2.1 Für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherer bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung. Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, ist auch das Gericht örtlich zuständig, in dessen Bezirk der Versicherungsnehmer zur Zeit der Klageerhebung seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, seinen gewöhnlichen Aufenthalt hat.
- 9.2.2 Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, müssen Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen ihn bei dem Gericht erhoben werden, das für seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, den Ort seines gewöhnlichen Aufenthalts zuständig ist. Ist der Versicherungsnehmer eine juristische Person, bestimmt sich das zuständige Gericht auch nach dem Sitz oder der Niederlassung des Versicherungsnehmers. Das gleiche gilt, wenn der Versicherungsnehmer eine Offene Handelsgesellschaft, Kommanditgesellschaft, Gesellschaft bürgerlichen Rechts oder eine eingetragene Partnerschaftsgesellschaft ist.
- 9.2.3 Sind der Wohnsitz oder der gewöhnliche Aufenthalt des Versicherungsnehmers im Zeitpunkt der Klageerhebung nicht bekannt, bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherungsnehmer nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung.

9.3 Anzuwendendes Recht

Für diesen Vertrag gilt deutsches Recht.

9.4 Gesetzliche Verjährung

- 9.4.1 Die Ansprüche aus dem Versicherungsvertrag verjähren in drei Jahren. Die Fristberechnung richtet sich nach den allgemeinen Vorschriften des Bürgerlichen Gesetzbuches.
- 9.4.2 Ist ein Anspruch aus dem Versicherungsvertrag bei dem Versicherer angemeldet worden, ist die Verjährung von der Anmeldung bis zu dem Zeitpunkt gehemmt, zu dem die Entscheidung des Versicherers dem Anspruchsteller in Textform zugeht.

Information und Einwilligungserklärung für Kinder im Alter von 6-11 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Kinder und Jugendliche in Stratum II
Zweitlinientherapie bei Patienten ohne Risikoorganbefall**

Klinische Prüfung: LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse: LCH-Studienzentrale für Deutschland
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Goethe Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main
Deutschland
Tel.: 069 6301 7126/-83481
Fax. 069 6301 6700
Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745)
Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
2016-003568-38

EudraCT

Behandelnde Klinik: _____

**Aufklärende(r)
Ärztin/Arzt:** _____

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell Histiozytose (LCH) erkrankt. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Kinderkliniken in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Es gibt eine Medizin, die schon viele Kinder bekommen haben. Wir Ärzte wollen nun herausfinden, ob es vielleicht noch besser hilft, wenn wir eine andere Medizin geben. Wir möchten von Dir wissen, ob Du bei dieser klinische Prüfung, an der auch andere Kinder teilnehmen, mitmachen möchtest.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern entscheiden. Keiner zwingt Dich zur Teilnahme. Du kannst auch einfach nein sagen. Wir behandeln Deine Krankheit dann so, wie es immer gemacht wurde, also mit einer Behandlung, die schon viele Kinder bekommen haben und die meist gut hilft.

Du musst nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser klinischen Prüfung auch alles mit Dir besprechen. Dem kannst Du auch alle Deine Fragen stellen, er wird sie Dir beantworten.

Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

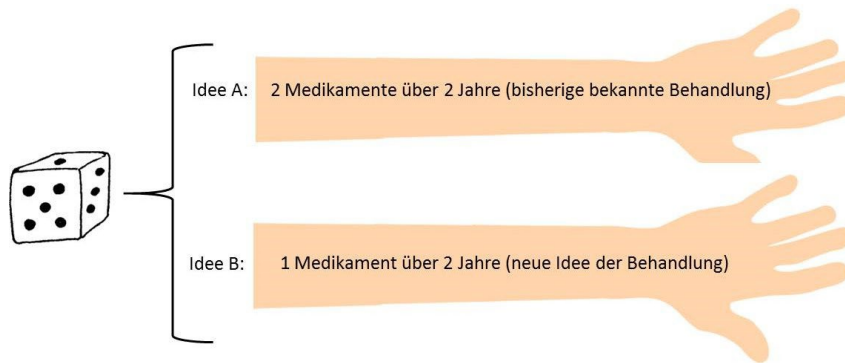
Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner

Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Stellen Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

Was wird bei der klinischen Prüfung gemacht und was geschieht mit Dir?

Wir werden Dich wie alle Patienten mit Deiner Krankheit, die leider wieder aufgetreten ist, am Anfang der Behandlung regelmäßig untersuchen und mit 3 Medikamenten behandeln. Das geschieht, wie gesagt, bei allen Patienten, egal ob sie später bei der klinischen Prüfung mitmachen oder nicht. Erst wenn wir sehen, dass sich Deine Krankheit gut mit der Medizin behandeln lässt, kannst Du an der klinischen Prüfung mitmachen.

Damit wir erkennen können, ob unsere Idee stimmt, dass die Behandlung mit einer anderen Medizin (1 Medikament) besser ist als die bisherige Medizin (2 Medikamente), teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder zum Vergleich in zwei Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola-Idee A oder B):



Für diese Zeit der Therapie kommen alle Patienten, egal ob sie an der klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht, etwa alle 4 Wochen in die Klinik. Dort werden sie untersucht, bekommen ein Blutbild („Fingerpieks“) und jedes zweite Mal wird aus einer Vene Blut abgenommen. Keinen Unterschied gibt es wie häufig die Patienten in die Klinik kommen müssen und wie oft das Blut untersucht wird.

Um besser zu sehen, ob die Patienten ihre Medizin genommen haben und ob es ihnen dabei immer gut geht, müssen die Teilnehmer an der klinischen Prüfung ein Tagebuch führen, wo sie das alles aufschreiben.

Wenn Du **nicht** bei der klinischen Prüfung mitmachen willst, bekommst Du wie die Idee A (bisherige Therapie) 2 Medikamente (eines jeden Tag, eines einmal pro Woche).

Sehr wichtig ist, dass Du die Medizin genauso einnimmst, wie es Dein Arzt Dir gesagt hat. Wenn Du zu wenig davon einnimmst, wirkt es nicht. Und wenn Du zu viel einnimmst, kann es Dich krank machen.

Wenn Du aus Versehen einmal mehr oder weniger von Deiner Medizin eingenommen hast, sage das sofort Deinen Eltern und dem Arzt. Du musst keine Angst haben, dass wir deshalb mit Dir böse sind; wir müssen es aber wissen, um Dir helfen zu können.

Kann es unangenehm werden oder kann etwas Schlimmes passieren?

Wenn Du meinst, dass die Medizin für Dich nicht gut ist, oder Dir etwas komisch vorkommt, sag es sofort Deinen Eltern oder Deinem Arzt. Das ist ganz wichtig, damit wir Dir richtig helfen können. Die Medikamente lösen oft starken Appetit mit Gewichtszunahme und schlechte Laune aus. Deine Blutwerte können sich verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung teilnimmst oder nicht, da alle Kinder, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, nach Idee A behandelt werden.

Wende Dich bei Nebenwirkungen an Deine Ärztinnen und Ärzte. Sie werden jederzeit versuchen, Dir zu helfen. Einige Nebenwirkungen können durch andere Medikamente abgeschwächt werden. Dein/e Arzt/Deine Ärztin informiert Dich und Deine Eltern darüber wie sie Dir in diesen Fällen helfen können.

Musst Du bis zum Ende der Studie mitmachen?

Weil Du freiwillig bei der Studie mitmachst, kannst Du auch jederzeit aufhören. Wenn Du das möchtest, musst Du uns keinen Grund nennen. Solltest Du aufhören, wirst Du mit dem bisherigen Medikament behandelt.

An wen kannst Du noch Fragen stellen?

Wenn Du weitere Fragen hast, kannst Du Dich gerne an uns wenden. Wir beantworten alle Deine Fragen sehr gerne.

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Möchtest Du mitmachen? *(ggf. lediglich Bestätigung durch den Prüfer)*

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Name des Kindes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Kind

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und *die Teilnahme nicht ablehnt*.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12-16 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Patienten in Stratum II
Zweitlinientherapie bei Patienten ohne Risikoorganbefall**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leiter der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/-83481 Fax. 069 6301 6700 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Du bist an einer sogenannten Langerhanszell Histiozytose (LCH) erkrankt, wobei die bisherige Behandlung leider nicht ausreichend gewirkt hat bzw. die Krankheit nach Ende der Therapie wieder aufgetreten ist. Wir möchten Dich fragen, ob wir Dich dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung behandeln können. Diese klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen.

Ob Du bei der klinischen Prüfung mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern selbst entscheiden. Deine Teilnahme ist, auch wenn Deine Eltern zustimmen, freiwillig; keiner zwingt Dich. Wenn Du nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, entstehen Dir daraus keine Nachteile.

Ob Du mitmachen willst, musst Du nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig einige Tage Zeit, um darüber nachzudenken. Diese Information soll Dir bei Deiner Entscheidung helfen, denn es ist wichtig, dass Du alles verstehst. Auch Deine Eltern haben von uns eine schriftliche Information bekommen. Wenn Ihr alles gelesen habt, werdet Ihr Euch darüber unterhalten. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Und Dein Arzt wird wegen dieser Studie auch alles mit Dir besprechen. Er wird genügend Zeit haben, Deine Fragen zu beantworten.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH ist eine Erkrankung spezieller Zellen in Deinem Körper. Wie Du weißt, ist Dein gesamter Körper aus Zellen aufgebaut. Wir nennen die Zellen, die Deine Erkrankung auslösen, **Langerhanszellen**. Diese Zellen schützen bei gesunden Menschen den Körper vor Krankheiten, da sie unter anderem Bakterien und alte Zellreste auffressen. Bei Deiner Erkrankung richten sich diese Zellen plötzlich gegen Deinen eigenen Körper und verursachen eine Entzündung. Diese Entzündung kann in verschiedenen Organen (zum Beispiel Knochen, Haut oder innere Organe wie Leber, Milz) Schäden anrichten. Dadurch kommt es, dass Du z.B. Schmerzen, einen Hautausschlag, Schwellungen oder eine Ohrenentzündung hast. Manchmal kann es auch sein, dass Du sehr großen Durst bekommst und oft auf die Toilette musst. In anderen Fällen funktionieren bestimmte Organe wie die Leber oder die Lunge nicht mehr so gut, so dass Du Dich müde und krank fühlst. Warum Du diese Krankheit bekommen hast, wissen wir nicht genau.

2. Warum wird diese klinische Prüfung durchgeführt?

Seit vielen Jahren werden von Ärztinnen und Ärzten klinische Prüfungen durchgeführt, die den Sinn haben, die beste Behandlung für Kinder und Jugendliche mit LCH herauszufinden. Deine Krankheit wird mit verschiedenen Medikamenten behandelt, die man Chemotherapie nennt. Dies hilft meistens um wieder gesund zu werden. Wir geben Dir dafür über einen längeren Zeitraum zwei Medikamente, die 6-Mercaptopurin und Methotrexat heißen. In den letzten Jahren wurden aber einige Patienten mit einem anderen Medikament, dem Indometacin behandelt, das sehr gut gewirkt hat und wenige Nebenwirkungen hatte. Deshalb soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob die Gabe von Indometacin in der Dauertherapie gegenüber der Standardtherapie mit den beiden anderen Medikamenten besser ist, was wir in unserer klinischen Prüfung untersuchen wollen. Entsprechend wird in dieser klinischen Prüfung auch bei Patienten, bei denen z.B. von der LCH ein oder mehrere Organe wie Knochen, Haut oder Lunge befallen sind, die bestmögliche Dauertherapie ermittelt.

3. Kann ich mir die Behandlung frei wählen?

Damit wir erkennen können, ob die Vermutung stimmt, dass das Medikament Indometacin besser ist als die beiden anderen Medikamente, teilen wir für die klinische Prüfung alle Kinder in zwei Gruppen ein (wie beim Würfeln oder beim Losen an der Tombola (Abbildung)):

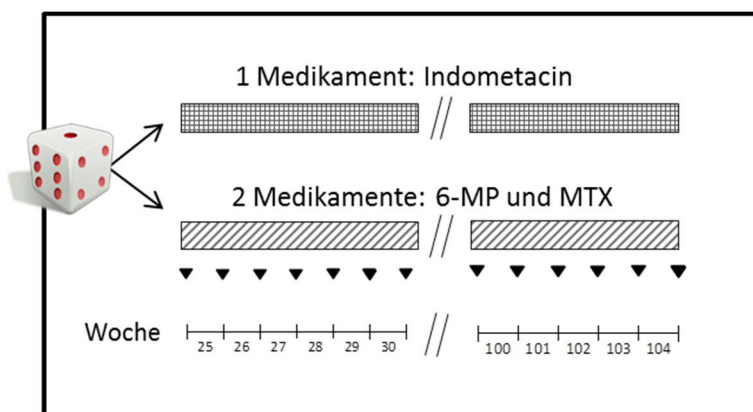


Abbildung: Randomisierung (Auslosen der Therapie);
 6-MP – Mercaptopurin, MTX – Methotrexat

Du kannst Dich jedoch nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, aber Du kannst jedoch das Losergebnis („Randomisierungsergebnis“) ablehnen. In diesem Fall erhältst Du die bisherige Standardtherapie mit den beiden Medikamenten 6-MP und MTX und kannst nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

4. Wie ist der Ablauf der Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Alle Kinder und Jugendliche mit Deiner Erkrankung erhalten unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung nach einer ausführlichen Untersuchung erhalten eine 24-Wochen dauernde Intensivtherapie mit 3 Medikamenten (Prednison, ARA-C, Vincristin) (das ist nicht die klinische Prüfung). Nur diejenigen Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen ein gutes Ansprechen der Erkrankung zeigen, können in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Grafik gezeigt, ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende Therapiemöglichkeiten:

- Arm INDOMETACIN: 1 Medikament (Indometacin jeden Tag), zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung eines anderen Medikamentes im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie**
- Arm 6MP/MTX: 2 Medikamente (6MP jeden Tag und MTX einmal die Woche, zwei Jahre Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**

Wie nimmst Du Deine Medikamente ein?

- Das Medikament **Indometacin** nimmst Du täglich als Tablette oder Saft
- Das Medikament **Mercaptopurin** nimmst Du täglich als Tablette oder Saft.
- Das Medikament **Methotrexat** nimmst Du einmal in der Woche als Tablette.

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (<u>vor</u> klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 4 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung („Fingerpieks“), jedes 2.Mal Blutabnahme aus der Vene (alle Patienten, die 6-MP/MTX (Standardtherapie erhalten: in den ersten 4 Wochen jede Woche Blutbild („Fingerpieks“))	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 4 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschafts-test am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum II); der Schwangerschaftstest wird nur bei Patientinnen im gebärfähigem Alter durchgeführt

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 4 Wochen) untersucht. Bei jeder Vorstellung wird dabei das Blutbild untersucht („Fingerpiecks“), bei jeder zweiten Vorstellung Leber- und Nierenwerte (Abnahme aus der Vene). Bei Patienten, die 6-Mercaptopurin und MTX erhalten (derzeitige Standardtherapie) wird unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung in den ersten 4 Wochen etwa wöchentlich das Blutbild untersucht („Fingerpiecks“). Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung (also alle 4 Wochen) ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) in einem Tagebuch notiert werden.

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten
 Information und Einwilligung LCH-IV-G-2016, EudraCT 2016-003568-38;
 Version 1.5, 15.9.2017; Seite 5 von 11

nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

5. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass Indometacin eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Therapie ist und das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Du von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wirst oder - im ungünstigsten Fall - die Behandlung keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Du einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wirst. Wenn Du die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so Du aus dem Wissen der vorherigen Studien eine gute Behandlung erhältst.

6. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Wie bei allen Therapien kann es für die im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Medikamente zu Nebenwirkungen kommen. So können sich Deine Blutwerte verändern. Zu wenige rote Blutkörperchen machen Dich müde und durch zu wenige weiße Blutkörperchen kannst Du anfälliger für Infektionen sein. Es kann zu Durchfall, Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Haarausfall kommen. Aber keine Angst, die Haare wachsen wieder nach! Diese Probleme können aber unabhängig davon auftreten, ob Du an der klinischen Prüfung teilnimmst oder nicht werden.

Zwischen den einzelnen Therapiearmen besteht kein Unterschied in der Häufigkeit und Art von bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder kernspintomographischen Untersuchungen, die alle bei jedem Patient unabhängig vom Therapiearm vor oder nach der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Prüfung, durchgeführt werden.

Bitte teile Deinem Arzt *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls sie Dich sehr beeinträchtigen, informiere den Arzt bitte umgehend, ggf. telefonisch. Nur so können wir die erforderlichen Gegenmaßnahmen treffen.

7. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Für die Behandlung Deiner Erkrankung haben Ärzte nur Erfahrung mit den normalerweise verabreichten Medikamenten (wie mit denen in dieser klinischen Prüfung), darum sind ganz andere Behandlungsmethoden nicht empfehlenswert. Wenn Du Interesse an ganz anderen Behandlungen hast, kannst Du Deine(n) Arzt/Ärztin jederzeit danach fragen.

8. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darfst Du nicht teilnehmen, wenn Du gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmst oder vor kurzem teilgenommen hast.

Solltest Du **schwanger** sein, darfst Du nicht an dieser Studie teilnehmen.

Zu Beginn der Studie müssen sich deshalb alle Mädchen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Mädchen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“)

geeignet. Wenn Du während der Studie schwanger wirst oder meinst, dass Du schwanger sein könntest, musst Du umgehend Deinen Arzt informieren.

Solltest Du schon ein Baby haben und stillen, darfst Du an dieser Studie **nicht teilnehmen**, da die in der klinischen Prüfung verabreichten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnten.

Jungen, die mit Mädchen Geschlechtsverkehr haben, dürfen nur an dieser Studie teilnehmen, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. Dies ist wichtig, da bei ihnen die Samenzellen, die zusammen mit der Eizelle das Kind entstehen lassen, geschädigt werden können. Die Jungen sollen deswegen beim Geschlechtsverkehr immer Kondome benutzen. Da diese Methode jedoch nicht als ganz sicher angesehen wird, sollten die Jungen, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Mädchen weitergeben. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir, sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

9. Bist Du während der klinischen Prüfung versichert?

Du bist während der klinischen Prüfung gegen eventuelle Gesundheitsschäden durch Deine Teilnahme versichert. Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten. Das betrifft auch die Frage, was geschehen muss, wenn Du den Verdacht hast, dass die klinische Prüfung bei Dir einen Gesundheitsschaden verursacht haben könnte.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile bei Deiner medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass Deine Teilnahme aus anderen Gründen beendet werden muss, z. B. wenn Du die neue Therapie nicht gut verträgst.

11. Was geschieht meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden Angaben über Dich und Deine Krankheit aufgeschrieben und elektronisch gespeichert. Sie werden in einem Forschungsinstitut ausgewertet. Dein Name wird dort aber nicht angegeben, damit nicht jeder etwas über Dich und Deine Krankheit erfährt. Bestimmte Personen dürfen aber, vor allem wenn es zu Deinem Schutz geboten erscheint, auch Deinen Namen erfahren und in die Unterlagen Einblick nehmen. Wenn Du Deine Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden möchtest, müssen die bereits gespeicherten Angaben über Dich und Deine Krankheit weiter gespeichert bleiben.

Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Deinem Prüfarzt

Du hast immer die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Voraussetzung für Deine Teilnahme ist, dass Du einverstanden bist. Wenn ja, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du bestätigst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist, alle Deine Fragen zu Deiner Zufriedenheit beantwortet wurden und Du genügend Zeit hattest, Deine Teilnahme zu bedenken. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst deshalb auch keine Nachteile für Deine medizinische Behandlung haben.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Mit der Erhebung und Verwendung meiner Daten wie in der mir ausgehändigten Informationsschrift beschrieben bin ich einverstanden.

Name des Jugendlichen in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Jugendlicher

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Jugendlichen eingeholt. Ich habe mich davon überzeugt, dass der Jugendliche alles verstanden hat, keine weiteren Fragen mehr hat und seiner Teilnahme zustimmt.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes

Information und Einwilligungserklärung für Jugendliche im Alter von 17 Jahren

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Patienten in Stratum II
Zweitlinientherapie bei Patienten ohne Risikoorganbefall**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik: _____

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt: _____

Patient(in)

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt, wobei die bisherige Behandlung leider nicht ausreichend gewirkt hat bzw. die Krankheit nach Ende der Therapie wieder aufgetreten ist. Wir möchten Sie fragen, ob Ihre Behandlung dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1). Die 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 möchten, dass Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden wollen, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Der bisherige Therapiestandard bei Patienten nach Wiederauftreten der LCH ist eine längerfristige Dauertherapie mit den Medikamenten 6-Mercaptopurin und Methotrexat. In den letzten Jahren konnte an kleineren Patientengruppen gezeigt werden, dass Indometacin möglicherweise eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Alternative zu den oben genannten Medikamenten ist. Deshalb soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob die Gabe von Indometacin in der Dauertherapie gegenüber der Standardtherapie einen Vorteil bringt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der

internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov, Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Studie bei Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen (Stratum II), untersucht werden, ob das Medikament Indometacin gegenüber der bisherigen Behandlung mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat in der Dauertherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen senkt. Entsprechend wird in dieser klinischen Prüfung auch bei den Patienten mit Stratum I, Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 (Multisystem LCH bzw. Erkrankung eines einzigen Organsystems als Ersterkrankung der LCH) versucht, die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 wird Ihnen einer der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verändert (verwendetes Medikament zur Prüfung: Indometacin), oder aber dass Sie mit der derzeitigen Standardtherapie (Mercaptopurin und Methotrexat) behandelt werden. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall werden Sie mit der Standardtherapie (Mercaptopurin und Methotrexat) behandelt und können nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen, untersucht werden, ob das Medikament Indometacin (tägliche Gabe als Tablette oder Saft) gegenüber der bisherigen Behandlung mit 6-Mercaptopurin (tägliche Gabe als Tablette oder Saft) und Methotrexat (Gabe einmal

pro Woche als Tablette) in der Dauertherapie einen Vorteil bringt (siehe nachfolgende Abbildung). Dabei wird Ihnen einer der beiden möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet.

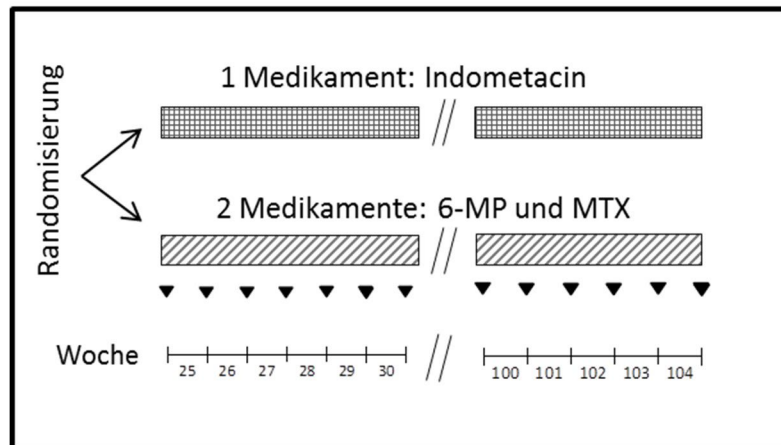


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall)
 6-MP 6-Mercaptopurin; MTX Methotrexat

Alle Kinder und Jugendliche mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen, erhalten eine 24-Wochen dauernde Intensivtherapie mit 3 Medikamenten (Prednison, ARA-C, Vincristin) („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung“, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende beiden Therapiemöglichkeiten:

- Arm INDOMETACIN: Indometacin jeden Tag, zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung eines anderen Medikamentes im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie**
- Arm 6MP/MTX: 6MP jeden Tag und MTX einmal die Woche, zwei Jahre Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (vor klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 4 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung („Fingerpieks“), jedes 2. Mal Blutabnahme aus der Vene (alle Patienten, die 6-MP/MTX (Standardtherapie erhalten: in den ersten 4 Wochen jede Woche Blutbild („Fingerpieks“))	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 4 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschaftstest am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum II)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 4 Wochen) untersucht. Bei jeder Vorstellung wird dabei das Blutbild untersucht („Fingerpieks“), bei jeder zweiten Vorstellung Leber- und Nierenwerte (Abnahme aus der Vene). Bei Patienten, die 6-Mercaptopurin und MTX erhalten (derzeitige Standardtherapie) wird unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung in den ersten 4 Wochen etwa wöchentlich das Blutbild untersucht („Fingerpieks“). Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung (also alle 4 Wochen) ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der Krankenakte

abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., Ihr Name wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass Indometacin eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Therapie ist und das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Sie von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wird oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Sie einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben werden. Wenn Sie die bisherige Standardtherapie erhalten, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Sie aus dem Wissen der vorherigen Studien profitieren. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor- oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Mercaptopurin (6-MP):

Dieses Medikament wird seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl 6-MP auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. 6-MP ist als Saft oder als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von 6-MP auftreten: Sehr häufig (bei >10% der Patienten) kommt es zu Blutbildveränderungen durch eine vorübergehende Unterdrückung der Funktion des Knochenmarkes. Etwa einer von 300 Menschen (0,3%) hat einen schweren erblichen Mangel eines Enzyms (Protein), welches das Medikament abbaut. Da diese Menschen sehr empfindlich auf Mercaptopurin reagieren und es zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen kann, werden regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt, um auf ausgeprägte Blutbildveränderungen rasch reagieren zu können. Da Mercaptopurin häufig jedoch vorübergehend die Leber schädigen kann (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) und bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die mit Mercaptopurin behandelt wurden, gelegentlich von Fällen von Unterzuckerung berichtet wurden (Häufigkeit geringer als 1%), werden im Rahmen der klinischen Prüfung regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt, um auf diese Probleme rasch reagieren zu können. Neben häufiger Übelkeit und Erbrechen (Häufigkeit jeweils zwischen 1% und 10%), treten selten Schleimhautreizungen, Arzneimittelfieber, Hautausschlag (Häufigkeit jeweils zwischen 0,01% und 0,1%) auf. Extrem selten wurde bei Patienten, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapiemedikamenten erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit Blutkrebs berichtet (Häufigkeit geringer als

0,01%). Ebenfalls selten (Häufigkeit geringer als 0,1%) wurden Fälle von Hautkrebs und dauerhaften Leberschädigungen berichtet. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die ärztlichen Hinweise zur Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden. Patienten, die mit 6-MP behandelt werden, können dem Sonnenlicht und der damit verbundenen UV-Exposition gegenüber empfindlicher reagieren. Daher sollte auf entsprechende Schutzkleidung und -mittel sowie eine Begrenzung der Exposition geachtet werden.

Methotrexat (MTX)

Dieses Medikament wird ebenfalls seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl MTX auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. MTX ist als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können bei der Gabe von MTX auftreten: Mehr als jeder zehnte Patient (Häufigkeit > 10%) leidet nach Einnahme von MTX an Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, die vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat auftreten. Bei jedem zehnten bis jedem hundertsten Patienten (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) kommt es zu Veränderungen des Blutbildes, zu Lungenproblemen im Sinne einer Entzündung der Lungenbläschen („Alveolitis“), zu Entzündungen der Mundschleimhaut oder zu Hautausschlägen. Gelegentlich (Häufigkeit zwischen 0,1% und 1%) werden eine Lichtüberempfindlichkeit der Haut, vorübergehender Haarausfall, und eine starke Unterdrückung des Abwehrsystems mit nachfolgenden Infektionen gesehen. Störungen der Samenbildung sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden, werden bei jedem 1000sten bis 10,000sten Patienten (Häufigkeit zwischen 0,01% und 0,1%) beschrieben. Bei weniger als jedem 10,000sten Patienten (Häufigkeit geringer als 0,01%) kommt es zu einem schweren Verlauf einer Knochenmarksdepression, zu Muskelschwäche oder Kribbeln in den Extremitäten, oder zu einer akuten Leberentzündung. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die allgemeinen Hinweise zu Schwangerschaft, Stillzeit und Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit

Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Indometacin

Indometacin ist für Kinder ab 2 Jahren zugelassen, wobei die Zulassung des Medikamentes sich auf die Behandlung von Schmerzen und entzündlichen Prozessen (wie z.B. verschiedene rheumatische Erkrankungen), nicht aber auf die Behandlung der LCH erstreckt. Obwohl das Medikament für Kinder jünger als 2 Jahre nicht zugelassen ist, besteht eine langjährige Erfahrung mit Indometacin in der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit bestimmten Herzproblemen.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von Indometacin auftreten: Sehr häufig (bei mehr als bei jedem zehnten Patienten, Häufigkeit > 10%) werden Kopfschmerzen und Schwindel, sowie Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste gesehen. Bei jedem zehnten bis jedem hundertsten Patienten (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) kommt es zu Hautausschlag, zu Bauchkrämpfen und zu Leberwerterhöhungen. Gelegentlich (Häufigkeit zwischen 0,1% und 1%) treten Muskelschwäche und Krämpfe, eine Gastritis mit Bluterbrechen oder blutigen Stühlen, eine akute Leberentzündung sowie Haarausfall auf, und bei weniger als jedem 10,000sten Patienten wurden Störungen der Blutbildung und schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen oder eine Erhöhung des Blutdruckes beobachtet. Um diese Probleme rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln, werden regelmäßige klinische Kontrollen und Laborkontrollen durchgeführt.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Kurzem teilgenommen haben.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollte Sie oder Ihre Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Sind Sie während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf
Telefon 0211-7482-292
Fax 0211-7482-462
Versicherungsnummer: 48 157572 03010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Falls Sie sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Sie vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre Sicherheit, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

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

14. Was geschieht mit Ihren Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihre persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der

Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit über mich und meine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der ich behandelt werde sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)
erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name
über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

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

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfbüro.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

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

Information und Einwilligungserklärung für Eltern und Sorgeberechtigte

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

**Für Patienten in Stratum II
Zweitlinientherapie bei Patienten ohne Risikoorganbefall**

Klinische Prüfung:	LCH-IV-G-2016
Leitung der Prüfung:	Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Adresse:	LCH-Studienzentrale für Deutschland Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main Deutschland Tel.: 069 6301 7126/83481 Fax. 069 6301 83168 Datenschutz: datenschutz@kgu.de (069 6301 5745) Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 2016-003568-38
EudraCT	

Behandelnde Klinik:

Aufklärende(r) Ärztin/Arzt:

Patient(in)

Liebe Eltern und Sorgeberechtigte,

bei Ihrem Kind wurde eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH) festgestellt, wobei die bisherige Behandlung leider nicht ausreichend gewirkt hat bzw. die Krankheit nach Ende der Therapie wieder aufgetreten ist. Wir möchten Sie fragen, ob die Behandlung Ihres Kindes dabei im Rahmen einer klinischen Prüfung durchgeführt werden kann. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Die klinische Prüfung wird in etwa 30 Pädiatrisch-Onkologischen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei insgesamt etwa 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Sponsor, d.h. die verantwortliche Organisation der klinischen Prüfung ist die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Finanziert wird diese klinische Prüfung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (LE 2562/2-1).

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie möchten, dass Ihr Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnimmt oder später aus ihr ausscheiden soll, erwachsen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Was ist eine Langerhanszell-Histiozytose (LCH)?

Die LCH gehört zu den bösartigen Erkrankungen. An der LCH erkrankt in Deutschland etwa eines von 200,000 Kindern und Jugendlichen im Jahr, weswegen die Erkrankung zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die LCH kann Patienten jeden Alters betreffen und verschiedene Körperorgane befallen, u.a. das Skelett, die Haut, die Leber, die Milz oder das zentrale Nervensystem. Je nach Ausprägung benötigen manche Patienten gar keine Therapie, während andere Patienten eine im Allgemeinen wenig intensive Chemotherapie erhalten müssen. Trotz Therapie kann die Erkrankung jedoch wieder auftreten und/oder zu längerfristigen Problemen wie Hormonausfall oder Knochendeformitäten führen.

2. Was sind klinische Prüfungen?

Seit einigen Jahrzehnten werden weltweit viele Kinder und Jugendliche mit bösartigen (malignen) Erkrankungen in sogenannten Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen, die spezielle klinische Prüfungen sind. Dies hat dazu geführt, dass heute die überwiegende Anzahl der Kinder mit Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien geheilt werden können, während diese Erkrankungen früher fast immer tödlich verliefen. In den meisten Therapieoptimierungsstudien, so auch in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016, werden dabei die Wirksamkeit und Nebenwirkungen bestehender Therapiestandards im Vergleich zu nur leicht abgewandelten neuen Therapien untersucht. Der bisherige Therapiestandard bei Patienten nach Wiederauftreten der LCH ist eine längerfristige Dauertherapie mit den Medikamenten 6-Mercaptopurin und Methotrexat. In den letzten Jahren konnte an kleineren Patientengruppen gezeigt werden, dass Indometacin möglicherweise eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Alternative zu den oben genannten Medikamenten ist. Deshalb soll in der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 geprüft werden, ob die Gabe von Indometacin in der Dauertherapie gegenüber der Standardtherapie einen Vorteil bringt. Wichtig für den Erfolg aller klinischen Prüfungen ist, dass die jeweiligen Daten der Patienten zur Erkrankung und Therapie gesammelt und später ausgewertet werden können.

3. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Da die LCH insgesamt gesehen eine seltene Erkrankung ist, versucht man in nationaler und internationaler Zusammenarbeit die Daten der behandelten Patienten gemeinsam zu sammeln und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so können aussagefähige Untersuchungen hinsichtlich der Verbesserung bestehender Therapiestandards durchgeführt werden. Deshalb wird die klinische Prüfung nicht nur in Deutschland (LCH-IV-G-2016), sondern in leicht abgewandelter Form auch in anderen Ländern wie Österreich, in den Niederlanden, Russland oder in den USA durchgeführt (internationale LCH-IV Studie). Die leichten Abwandlungen betreffen jedoch nur das diagnostische Vorgehen, nicht die Therapie selbst. Da sich die in der klinischen Prüfung untersuchte Dauertherapie der Patienten in der deutschen und in der internationalen Studie nicht unterscheidet, erfolgt die Auswertung der Daten der Patienten der deutschen Prüfung LCH-IV-G-2016 (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt) zusammen mit den Daten der Patienten der

internationalen LCH-IV Studie (verantwortlicher Prüfarzt: Prof. Dr. Milen Minkov, Wien). In der LCH-IV-G-2016 Prüfung soll wie auch in der internationalen Studie bei Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen (Stratum II), untersucht werden, ob das Medikament Indometacin gegenüber der bisherigen Behandlung mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat in der Dauertherapie das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und damit der Langzeitkomplikationen senkt. Entsprechend wird in dieser klinischen Prüfung auch bei den Patienten mit Stratum I, Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 (Multisystem LCH bzw. Erkrankung eines einzigen Organsystems als Ersterkrankung der LCH) versucht, die bestmögliche Dauertherapie zu ermitteln, um nachfolgende Reaktivierungen der Erkrankung sowie Langzeitprobleme weiter zu reduzieren.

4. Kann ich den Therapiearm frei wählen?

Bei einer Teilnahme an der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 wird Ihr Kind einem der unten stehenden Therapiearme entsprechend des Randomisierungsergebnisses („Zufallsgenerator“) zugeordnet. Dies kann bedeuten, dass sich die Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie verändert (verwendetes Medikament zur Prüfung: Indometacin), oder aber dass Ihr Kind mit der derzeitigen Standardtherapie (Mercaptopurin und Methotrexat) behandelt wird. Sie können sich nicht selber für einen Therapiearm entscheiden, jedoch das Randomisierungsergebnis ablehnen. In diesem Fall wird Ihr Kind mit der Standardtherapie (Mercaptopurin und Methotrexat) behandelt und kann nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen.

5. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme meines Kindes beachten?

In der geplanten klinischen Prüfung soll bei Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen, untersucht werden, ob das Medikament Indometacin (tägliche Gabe als Tablette oder Saft) gegenüber der bisherigen Behandlung mit 6-Mercaptopurin (tägliche Gabe als Tablette oder Saft) und Methotrexat (Gabe einmal

pro Woche als Tablette) in der Dauertherapie einen Vorteil bringt (siehe nachfolgende Abbildung). Dabei wird Ihrem Kind einer der beiden möglichen Therapiearme per Zufall zugewiesen („Randomisierung“) und der Therapieausgang nach Ablauf der klinischen Prüfung und einer gewissen Nachbeobachtungszeit statistisch ausgewertet.

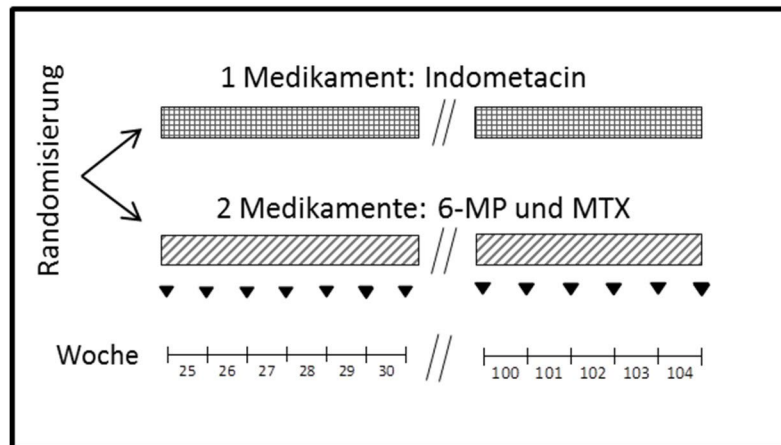


Abbildung: Randomisierung (Auswahl des Therapiearms per Zufall)
 6-MP 6-Mercaptopurin; MTX Methotrexat

Alle Kinder und Jugendliche mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Ersttherapie bzw. einem Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Ersttherapie, die jeweils keinen Befall von Risikoorganen wie Leber oder Milz aufweisen, erhalten eine 24-Wochen dauernde Intensivtherapie mit 3 Medikamenten (Prednison, ARA-C, Vincristin) („Intensivtherapie vor klinischer Prüfung, siehe nachfolgende Tabelle). Nur die Patienten, die in den routinemäßig durchgeführten Kontrollen ein ausreichendes Therapieansprechen zeigen, können daraufhin in die klinische Prüfung der nun folgenden Therapiestufe (Erhaltungs- oder Dauertherapie) eingeschlossen werden. Wie in der oben stehenden Abbildung gezeigt ergeben sich für die klinische Prüfung der Dauertherapie folgende beiden Therapiemöglichkeiten:

- Arm INDOMETACIN: Indometacin jeden Tag, zwei Jahre Gesamttherapie, **Prüfung eines anderen Medikamentes im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie**
- Arm 6MP/MTX: 6MP jeden Tag und MTX einmal die Woche, zwei Jahre Gesamttherapie, **derzeitige Standardtherapie**

	Ablauf klinische Prüfung LCH-IV-G-2016			
	Intensivtherapie (vor klinischer Prüfung)	Erhaltungstherapie (klinische Prüfung)	Therapieende (Ende klinische Prüfung)	Nachunter- suchungen
Alle Patienten unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung	Untersuchungen zum Therapieansprechen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)	Etwa alle 4 Wochen ambulante Vorstellung mit Blutuntersuchung („Fingerpieks“), jedes 2.Mal Blutabnahme aus der Vene (alle Patienten, die 6-MP/MTX (Standardtherapie erhalten: in den ersten 4 Wochen jede Woche Blutbild („Fingerpieks“))	Kontrolle Blut und ggf. Bildgebung (z.B. Röntgen)	Nachkontrollen (ggf. Bildgebung wie z.B. Röntgen)
Zusätzlich nur für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen	Schwangerschaftstest vor Erhaltungstherapie (kein zusätzlicher Klinikbesuch notwendig)	Schwangerschaftstest im Rahmen der regulären Kontrolle alle 4 Wochen (kein zusätzlicher Klinikbesuch) Tagebuch: Medikamenteneinnahme, gesundheitliche Probleme	Einmaliger Schwangerschafts-test am Ende der Therapie im Rahmen der regulären Kontrolle (kein zusätzlicher Klinikbesuch)	

Tabelle: Ablauf der klinischen Prüfung LCH-IV-G-2016 (Stratum II)

Alle Patienten in der Erhaltungs- oder Dauertherapie werden unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung bei den regelmäßigen Vorstellungen (etwa alle 4 Wochen) untersucht. Bei jeder Vorstellung wird dabei das Blutbild untersucht („Fingerpieks“), bei jeder zweiten Vorstellung Leber- und Nierenwerte (Abnahme aus der Vene). Bei Patienten, die 6-Mercaptopurin und MTX erhalten (derzeitige Standardtherapie) wird unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung in den ersten 4 Wochen etwa wöchentlich das Blutbild untersucht („Fingerpieks“). Für Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gilt zusätzlich folgendes (siehe Tabelle): 1) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird im Rahmen dieser Vorstellung (also alle 4 Wochen) ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch erforderlich). 2) Um den Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, bei der regelmäßigen Einnahme der Medikation zu helfen und zur besseren Dokumentation sollen alle wichtigen Informationen (d.h., der zur Therapie der LCH verabreichten Medikamente, der zur Therapie anderer Erkrankungen wie Fieber oder Husten verabreichten Medikamente sowie zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen/Krankheitssymptome) von Ihnen bzw. Ihrem Kind in einem Ihnen ausgehändigten Tagebuch notiert werden. Von diesem wird jeweils eine Kopie in der

Krankenakte abgeheftet sowie eine Kopie in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale nach Frankfurt gesendet (d.h., der Name Ihres Kindes wird durch einen Code ersetzt).

Unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung werden alle Patienten nach Ende der Therapie in den Nachuntersuchungen regelmäßig untersucht sowie in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspintomographie eingesetzt. Lediglich bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, wird innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt (kein zusätzlicher Klinikbesuch).

6. Welchen persönlichen Nutzen hat mein Kind von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ob die Annahme wahr ist, dass Indometacin eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Therapie ist und das Risiko für das Wiederauftreten der LCH verringert, wissen wir erst nach Abschluss der klinischen Prüfung. Daher können wir nicht sagen, ob Ihr Kind von einer Therapieänderung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie profitieren wird oder - im ungünstigsten Fall - die Chemotherapie keinerlei zusätzlichen positiven Effekt, jedoch gewisse Nebenwirkungen haben wird. Es ist daher nicht möglich vorherzusagen, ob Ihr Kind einen Vor- oder Nachteil von der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung haben wird. Wenn Ihr Kind die bisherige Standardtherapie erhält, verändern sich die Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht. Die gesammelten Informationen aus dieser klinischen Prüfung werden jedoch helfen, andere Kinder und Jugendliche mit LCH in Zukunft besser zu behandeln, so wie Ihr Kind aus dem Wissen der vorherigen Studien profitiert. Natürlich erfolgt zur Sicherheit der Patienten kontinuierlich eine Überwachung des Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse durch die Mitarbeiter der Studienzentrale, beauftragte Stellen sowie durch eine unabhängige Kommission, die bei einem eindeutigen Vor- oder Nachteil eines Therapiearms vorzeitig die Randomisierung und die klinische Prüfung beendet.

7. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Für alle im Protokoll LCH-IV-G-2016 eingesetzten Chemotherapie-Medikamente existiert eine behördliche Zulassung für Kinder und Jugendliche, wobei sich die Zulassung für einzelne der Medikamente auf andere Erkrankungen und nicht auf die Behandlung der LCH erstreckt, auch wenn diese Medikamente seit Jahrzehnten bei der LCH eingesetzt werden. Genauere Angaben finden Sie in den entsprechenden Beipackzetteln, die Ihnen Ihr Prüfarzt gerne aushändigt. Die wichtigsten Informationen zu den Medikamenten und ihren möglichen unerwünschten Wirkungen haben wir Ihnen im Folgenden zusammengefasst:

Mercaptopurin (6-MP):

Dieses Medikament wird seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl 6-MP auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. 6-MP ist als Saft oder als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von 6-MP auftreten: Sehr häufig (bei >10% der Patienten) kommt es zu Blutbildveränderungen durch eine vorübergehende Unterdrückung der Funktion des Knochenmarkes. Etwa einer von 300 Menschen (0,3%) hat einen schweren erblichen Mangel eines Enzyms (Protein), welches das Medikament abbaut. Da diese Menschen sehr empfindlich auf Mercaptopurin reagieren und es zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen kann, werden regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt, um auf ausgeprägte Blutbildveränderungen rasch reagieren zu können. Da Mercaptopurin häufig jedoch vorübergehend die Leber schädigen kann (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) und bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die mit Mercaptopurin behandelt wurden, gelegentlich von Fällen von Unterzuckerung berichtet wurden (Häufigkeit geringer als 1%), werden im Rahmen der klinischen Prüfung regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt, um auf diese Probleme rasch reagieren zu können. Neben häufiger Übelkeit und Erbrechen (Häufigkeit jeweils zwischen 1% und 10%), treten selten Schleimhautreizungen, Arzneimittelfieber, Hautausschlag (Häufigkeit jeweils zwischen 0,01% und 0,1%) auf. Extrem selten wurde bei Patienten, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapiemedikamenten erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit Blutkrebs berichtet (Häufigkeit geringer als

0,01%). Ebenfalls selten (Häufigkeit geringer als 0,1%) wurden Fälle von Hautkrebs und dauerhaften Leberschädigungen berichtet. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die ärztlichen Hinweise zur Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden. Patienten, die mit 6-MP behandelt werden, können dem Sonnenlicht und der damit verbundenen UV-Exposition gegenüber empfindlicher reagieren. Daher sollte auf entsprechende Schutzkleidung und -mittel sowie eine Begrenzung der Exposition geachtet werden.

Methotrexat (MTX)

Dieses Medikament wird ebenfalls seit Jahrzehnten als Chemotherapeutikum bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie verwendet. Obwohl MTX auch weit verbreitet zur Behandlung der LCH verwendet wird, ist dieses Medikament für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen. MTX ist als Tablette verfügbar.

Folgende Nebenwirkungen können bei der Gabe von MTX auftreten: Mehr als jeder zehnte Patient (Häufigkeit > 10%) leidet nach Einnahme von MTX an Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, die vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat auftreten. Bei jedem zehnten bis jedem hundertsten Patienten (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) kommt es zu Veränderungen des Blutbildes, zu Lungenproblemen im Sinne einer Entzündung der Lungenbläschen („Alveolitis“), zu Entzündungen der Mundschleimhaut oder zu Hautausschlägen. Gelegentlich (Häufigkeit zwischen 0,1% und 1%) werden eine Lichtüberempfindlichkeit der Haut, vorübergehender Haarausfall, und eine starke Unterdrückung des Abwehrsystems mit nachfolgenden Infektionen gesehen. Störungen der Samenbildung sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden, werden bei jedem 1000sten bis 10,000sten Patienten (Häufigkeit zwischen 0,01% und 0,1%) beschrieben. Bei weniger als jedem 10,000sten Patienten (Häufigkeit geringer als 0,01%) kommt es zu einem schweren Verlauf einer Knochenmarksdepression, zu Muskelschwäche oder Kribbeln in den Extremitäten, oder zu einer akuten Leberentzündung. Ob das Medikament die Fruchtbarkeit vermindert ist nicht bekannt. Die allgemeinen Hinweise zu Schwangerschaft, Stillzeit und Schwangerschaftsverhütung sind zu beachten. Aufgrund der Schwächung des Immunsystems sollten keine Impfungen mit

Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) durchgeführt werden.

Indometacin

Indometacin ist für Kinder ab 2 Jahren zugelassen, wobei die Zulassung des Medikamentes sich auf die Behandlung von Schmerzen und entzündlichen Prozessen (wie z.B. verschiedene rheumatische Erkrankungen), nicht aber auf die Behandlung der LCH erstreckt. Obwohl das Medikament für Kinder jünger als 2 Jahre nicht zugelassen ist, besteht eine langjährige Erfahrung mit Indometacin in der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit bestimmten Herzproblemen.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz von Indometacin auftreten: Sehr häufig (bei mehr als bei jedem zehnten Patienten, Häufigkeit > 10%) werden Kopfschmerzen und Schwindel, sowie Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste gesehen. Bei jedem zehnten bis jedem hundertsten Patienten (Häufigkeit zwischen 1% und 10%) kommt es zu Hautausschlag, zu Bauchkrämpfen und zu Leberwerterhöhungen. Gelegentlich (Häufigkeit zwischen 0,1% und 1%) treten Muskelschwäche und Krämpfe, eine Gastritis mit Bluterbrechen oder blutigen Stühlen, eine akute Leberentzündung sowie Haarausfall auf, und bei weniger als jedem 10,000sten Patienten wurden Störungen der Blutbildung und schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen oder eine Erhöhung des Blutdruckes beobachtet. Um diese Probleme rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln, werden regelmäßige klinische Kontrollen und Laborkontrollen durchgeführt.

8. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Als Alternativen zu unserer klinischen Prüfung können wir keine anderen etablierten Therapiemaßnahmen empfehlen. Sofern Sie sich für alternative Behandlungsmöglichkeiten interessieren, kontaktieren Sie bitte den behandelnden Arzt. Er wird Sie ausführlich aufklären.

9. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung darf Ihr Kind nicht teilnehmen, wenn es gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnimmt oder vor Kurzem teilgenommen hat.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Patientinnen in gebärfähigem Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente zu Schäden an reifenden Ei- und Samenzellen oder am ungeborenen Kind führen, ist im Falle der Teilnahme an der klinischen Prüfung für die Dauer der Therapie und mindestens ein Jahr danach eine effektive Schwangerschaftsverhütung sicherzustellen. Hierfür sind für Frauen unter anderem die Benutzung von Kontrazeptiva (z.B. „Pille“ als Ovulationshemmer, aber auch intravaginale oder transdermale hormonelle Kontrazeption wie mit Vaginalring oder kontrazeptiven Pflaster) oder die Verwendung von Intrauterinpessaren („Spirale“) geeignet. Für Männer ist die uneingeschränkte Benutzung von Kondomen beim Geschlechtsverkehr notwendig. Da diese Methode jedoch nicht als hocheffektiv angesehen wird, sollten männliche Teilnehmer an der Prüfung aufgrund ihrer Verantwortung gegenüber ihren Partnerinnen die oben genannten Verhütungsempfehlungen für die Frau an die Partnerin weitergeben. Sollte Ihr Kind oder seine Partnerin dennoch während der Chemotherapie oder im Jahr nach Therapieende ein Kind erwarten, so muss dies sofort dem Arzt mitgeteilt werden. Da es bei männlichen Patienten durch die verabreichten Medikamente zu einer Störung der Bildung der Samenzellen kommen kann, empfehlen wir sich durch Ihren Arzt hinsichtlich einer Konservierung der Samenzellen beraten zu lassen.

Sollten Ihr Kind während der klinischen Prüfung schwanger werden oder sollten Sie den Verdacht haben, dass Ihr Kind schwanger geworden ist, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Patientinnen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die in der klinischen Prüfung eingesetzten Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnten.

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

Durch die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

11. Ist Ihr Kind während der klinischen Prüfung versichert?

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

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

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG
Am Schönenkamp 45
40599 Düsseldorf
Telefon 0211-7482-292
Fax 0211-7482-462
Versicherungsnummer: 48 157572 03010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Falls Ihr Kind sich in eine ärztliche Notfallbehandlung begeben, müssen Sie den Prüfarzt darüber unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen ferner darauf hin, dass Ihr Kind auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert ist.

12. Werden neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Prüfung überdenken.

13. Wer entscheidet, ob mein Kind aus der klinischen Prüfung ausscheidet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung beenden, ohne dass Ihrem Kind dadurch irgendwelche Nachteile bei der medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, die Teilnahme Ihres Kindes an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

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

Sofern Sie sich dazu entschließen, dass Ihr Kind vorzeitig aus der klinischen Prüfung ausscheidet, oder die Teilnahme Ihres Kindes aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für die Sicherheit Ihres Kindes wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen, insbesondere gegebenenfalls einem Schwangerschaftstest.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie die weitere Behandlung Ihres Kindes stattfindet.

14. Was geschieht mit den Daten Ihres Kindes?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in die persönlichen Akte Ihres Kindes niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

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

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

15. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch bei Ihrem Prüfarzt

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt bzw. einem anderen Prüfarzt aus Ihrem Prüfzentrum.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: ct@bfarm.de

Prüfstelle:
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. 2016-003568-38

**Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche
mit Neuerkrankung oder Rezidiv einer Langerhanszell-Histiozytose
(LCH) als Teil der internationalen LCH-IV Studie**

LCH-IV-G-2016

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Prüfmedikamente und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes und seine ethnische Herkunft, erhoben und in Papierform in der Klinik, in der mein Kind behandelt wird sowie in der LCH-Studienzentrale Deutschland in Frankfurt und auf elektronischen Datenträgern der internationalen LCH-Studie aufgezeichnet werden. Der Studienzentrale in Frankfurt als auch der internationalen LCH-Studie werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben. Die Patientenidentifikationslisten werden in der behandelnden Klinik sicher und getrennt von den jeweiligen Daten aufbewahrt.

Im Falle unerwünschter Ereignisse würde der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als vom Sponsor beauftragte Institution, der zuständigen Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank notwendige pseudonymisierte Daten gemeldet.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die, beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere in Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Prüfung die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) und b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)

erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*

7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/Kinderarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

Information und Einwilligung LCH-IV-G-2016, EudraCT 2016-003568-38;
Version 1.5, 15.9.2017; Seite **19** von **19**

Grundlage des Versicherungsschutzes sind die beigefügten „Allgemeinen Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln {AVB-Prob/AMG-JV}, Form 404-U199(6.07)“ sowie die geschriebenen Bedingungen, wobei Ziff 1.2 dieser Bedingungen wie folgt neu gefasst wurde:

„1st die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission oder die Genehmigung der Bundesoberbehörde zurückgenommen oder widerrufen oder ruht sie, so darf die klinische Prüfung nach § 42a Abs.4 und 4a AMG nicht fortgesetzt werden.

Bei einer Verletzung dieser Obliegenheit gilt Ziff. 4.4 dieser Bedingungen (Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen).

Unberührt bleiben Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung durchgeführt wurden.

Entsprechend gilt für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sog. Follow-up) bei bereits in der klinischen Prüfung einbezogen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf einer besonderer Vereinbarung.“

Bedeutung der Neufassung der Ziff. 1.2 der AVB für den "Opferschutz":

Die Leistungspflicht des Versicherers gegenüber den versicherten Personen (Probanden/Patienten) bleibt gemäß Ziff. 4.4.1 Abs. 2 der AVB von der Obliegenheitsverletzung des Versicherungsnehmers oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragten unberührt, soweit der Gesundheitsschaden innerhalb der versicherten Dauer der klinischen Prüfung verursacht wird.

Die Versicherungssumme für die einzelne versicherte Person beträgt EUR 500.000,00.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung beträgt:

EUR 10.000.000,00, wenn bis zu 1.000 Personen,
EUR 20.000.000,00, wenn mehr als 1.000 bis zu 3.000 Personen,
EUR 30.000.000,00, wenn mehr als 3.000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle aus den - im Versicherungsjahr begonnenen - klinischen Prüfungen beträgt

EUR 50.000.000,00.

Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

Der Versicherungsschutz für die jeweilige klinische Prüfung setzt die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission voraus.

Mit freundlichen Grüßen

HDI Global SE
Niederlassung Düsseldorf
Vertragsservice/Haftpflcht

Gregor Wirth Birgit Hartmann

Allgemeine Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln/Jahresvertrag

(AVB-Prob/AMG-JV)

– U 199 –

1	Versichertes Risiko	6	Beitragszahlung
2	Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages	7	Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung
3	Leistungen des Versicherers	8	Rechtsverhältnis Dritter
4	Obliegenheiten	9	Sonstige Bestimmungen
5	Gefahrerhöhung		

1 Versichertes Risiko

1.1 Gegenstand der Versicherung, Versicherungsfall

Der Versicherer gewährt Versicherungsschutz für den Fall, dass bei einer vom Versicherungsnehmer durchgeführten oder veranlassten oder als Sponsor i. S. v. § 4 Abs. 24 AMG verantworteten versicherungspflichtigen klinischen Prüfung eines Arzneimittels in Deutschland eine Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (versicherte Person), getötet oder ihr Körper oder ihre Gesundheit verletzt wird (Gesundheitsschädigung).
Als versicherte Person gilt auch die bei der Durchführung der klinischen Prüfung bereits gezeugte Leibesfrucht der versicherten Person.

1.2 Ethikkommission und Genehmigungsbehörde

Voraussetzung für den Versicherungsschutz ist, dass gemäß § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG für die Durchführung der jeweiligen klinischen Prüfung vor deren Beginn eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erteilt wird und die zuständige Bundesoberbehörde die Durchführung der klinischen Prüfung genehmigt.
Der Versicherungsschutz erlischt in dem Zeitpunkt, in dem die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt wird. Jedoch besteht für alle Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung bis zum Zeitpunkt der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt wurden, weiterhin Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages. Versicherungsschutz im Rahmen und Umfang des Vertrages besteht ebenfalls für nach der Rücknahme, dem Widerruf oder der Ruhendstellung notwendige Abschlussmaßnahmen (sogenannter Follow-up) bei bereits in die klinische Prüfung einbezogenen versicherten Personen, längstens jedoch für sechs Monate ab Wirksamkeit der Rücknahme, des Widerrufs oder der Ruhendstellung. Eine Verlängerung dieser Frist bedarf besonderer Vereinbarung.

1.3 Versicherungsumfang

- 1.3.1 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei der klinischen Prüfung angewandten Arzneimitteln und/oder Stoffen sind.
- 1.3.2 Unter den Versicherungsschutz fallen auch Gesundheitsschädigungen durch Maßnahmen, die an dem Körper der versicherten Person im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden.
- 1.3.3 Soweit unabhängig von der klinischen Prüfung bestehende Krankheiten oder andere Ursachen bei der Gesundheitsschädigung mitgewirkt haben, besteht Versicherungsschutz nur für den entsprechenden ursächlichen Anteil der klinischen Prüfung an der Gesundheitsschädigung.

1.4 Ausschlüsse

Ausgeschlossen von der Versicherung sind:

- 1.4.1 Gesundheitsschädigungen einer versicherten Person, wenn sie an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, und soweit diese Gesundheitsschädigungen
 - (1) durch mit Sicherheit eintretende und der versicherten Person bekannt gemachte Wirkungen/Ereignisse verursacht worden sind und
 - (2) über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß nicht hinausgehen.
- 1.4.2 Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann eingetreten wären oder fortbestünden, wenn die versicherte Person nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte;

- 1.4.3 genetische Schädigungen (Veränderung am Erbgut [Genom], an den Chromosomen, an den Genen oder an einzelnen Nukleotiden). Versicherungsschutz besteht jedoch, soweit die Veränderung bei der versicherten Person organische Gesundheitsschädigungen mit Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) zur Folge haben;
- 1.4.4 Gesundheitsschädigungen, soweit sie eingetreten sind, weil die versicherte Person vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt hat.

1.5 Zeitliche Geltung

- 1.5.1 Vom Versicherungsschutz sind Gesundheitsschädigungen aus solchen klinischen Prüfungen erfasst, die während der Wirksamkeit des Vertrages begonnen wurden, unabhängig davon, ob der Vertrag vor Eintritt des Versicherungsfalles beendet wird. Die klinische Prüfung beginnt mit der Einbeziehung der ersten versicherten Person in die Screening-/Rekrutierungsphase, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht.
- 1.5.2 Die klinische Prüfung umfasst, sofern der Prüfplan keine anderweitige Regelung vorsieht, den Zeitraum von der Screening-/Rekrutierungsphase bis hin zu eventuell vorgesehenen Nachbehandlungen/-beobachtungen.
- 1.5.3 Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens fünf Jahre nach Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind und nicht später als zehn Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet werden.
Die Gesundheitsschädigung gilt im Zweifel als in dem Zeitpunkt eingetreten, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen Symptomen konsultiert hat, die sich bei diesem Anlass oder später als Symptome der betreffenden Gesundheitsschädigung erweisen.
- 1.5.4 Für Langzeitstudien im nachfolgenden Sinne gilt in teilweiser Abweichung bzw. Ergänzung zu Ziffern 1.5.1 Satz 1 und 1.5.3 Satz 1 folgendes:

- (1) Klinische Prüfungen, deren geplante Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit von vorneherein, d.h. bereits bei deren Beginn, voraussichtlich einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf den einzelnen Probanden/Patienten - übersteigt, sind vom Versicherungsschutz nicht erfasst.
Soll für derartige Studien im Einzelfall Versicherungsschutz gewährt werden, so setzt dies voraus, dass hierüber rechtzeitig vor Beginn der betreffenden Studie nach individueller Risikoprüfung eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer getroffen wird.
- (2) Für klinische Prüfungen, bei denen sich erst nach deren Beginn herausstellt, dass die voraussichtliche Dauer mehr als 8 Jahre - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - bzw. mehr als 5 Jahre - bezogen auf die einzelne versicherte Person - beträgt, gilt folgendes:
 - a) Für Gesundheitsschädigungen von Probanden/Patienten, die erst nach einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen werden, besteht kein Versicherungsschutz.
 - b) Für Gesundheitsschädigungen von versicherten Personen, die vor Ablauf einer Gesamtstudiendauer von 8 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit) erstmals in die klinische Prüfung einbezogen worden sind, besteht entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 Versicherungsschutz nur für solche Gesundheitsschädigungen, die spätestens 5 Jahre nach Ab-

schluss der bei der versicherten Person durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten (Ziffer 1.5.3 Satz 2) sind.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und 1.5.1. Satz 1 beginnt diese Frist, falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist, unabhängig von dem tatsächlichen Abschluss der bei der versicherten Person durchgeführten Prüfung:

- spätestens mit Beginn ihres individuellen 6. Prüfungsjahres, sofern die Prüfung bei ihr über eine Dauer von 5 Jahren (einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-Nachbeobachtungszeit) hinaus fortgesetzt wurde;
- unbeschadet der üblichen Regelungen dieser Ziffer, spätestens mit Beginn des 9. Jahres der Gesamtprüfung, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

Darüber hinaus besteht Versicherungsschutz entsprechend Ziffer 1.5.3 Satz 1 nur für solche Gesundheitsschädigungen, die dem Versicherer nicht später als 10 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung gemeldet werden.

In Ergänzung zu Ziffer 1.5.3 Satz 1 und Ziffer 1.5.1 Satz 1 beginnt diese Frist - falls nicht zuvor eine Einigung zwischen Versicherungsnehmer und Versicherer über die Verlängerung des Versicherungsschutzes zustande gekommen ist - unabhängig von der tatsächlichen Beendigung der Gesamtprüfung mit Beginn des 9. Prüfungsjahres, sofern die Gesamtprüfung über eine Dauer von 8 Jahren hinaus fortgesetzt wurde.

- c) Stellt sich während der Durchführung einer klinischen Prüfung heraus, dass deren Dauer einschließlich der Screening-/Rekrutierungsphase und Behandlungs- sowie Nachbehandlungs-/Nachbeobachtungszeit einen Zeitraum von 8 Jahren - bezogen auf die gesamte klinische Prüfung - und/oder von 5 Jahren - bezogen auf die einzelne versicherte Person - voraussichtlich überschreiten wird, so hat der Versicherungsnehmer dies dem Versicherer unverzüglich mitzuteilen. Seitens des Versicherers wird dann nach Durchführung einer individuellen Risikoprüfung eine Entscheidung darüber getroffen, ob und ggf. zu welchen Beiträgen bzw. Bedingungen mit dem Versicherungsnehmer eine ausdrückliche schriftliche Einzelfallvereinbarung über die Mitversicherung von solchen Gesundheitsschädigungen getroffen wird, die nach Überschreiten der nach dieser Ziffer 1.5.4 maßgeblichen Fristen eintreten. Das Zustandekommen dieser Einzelfallvereinbarung ist Voraussetzung für die Gewährung von entsprechendem Versicherungsschutz in diesen Fällen.

2 Beginn des Versicherungsschutzes, Dauer und Ende des Vertrages

- 2.1 Der Versicherungsschutz beginnt zu dem im Versicherungsschein angegebenen Zeitpunkt, wenn der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag rechtzeitig im Sinne von Ziffer 6.1 zahlt.
- 2.2 Der Vertrag ist für die im Versicherungsschein angegebene Zeit abgeschlossen.
- 2.3 Bei einer Vertragsdauer von mindestens einem Jahr verlängert sich der Vertrag um jeweils ein Jahr, wenn nicht dem Vertragspartner spätestens drei Monate vor dem Ablauf des jeweiligen Versicherungsjahres eine Kündigung zugegangen ist.
- 2.4 Bei einer Vertragsdauer von weniger als einem Jahr endet der Vertrag, ohne dass es einer Kündigung bedarf, zum vorgesehenen Zeitpunkt.

3 Leistungen des Versicherers

3.1 Versicherungsleistung, Versicherungssummen

3.1.1 Versicherungsleistung

- (1) Der Versicherer leistet im Rahmen der vereinbarten Versicherungssummen nach Maßgabe von Ziffer 3.1.2 den Geldbetrag, der zum Ausgleich des durch die Gesundheitsschädigung der versicherten Person oder durch deren Tod eingetretenen materiellen Schadens im Sinne der Absätze (2) bis (4) erforderlich ist. Immaterielle Schäden (z.B. Schmerzensgeld) bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (2) Materieller Schaden ist der Unterschiedsbetrag zwischen der tatsächlichen Vermögenslage der versicherten Person und der Vermögenslage, die bestehen würde, wenn die Gesundheitsschädigung nicht eingetreten wäre. Folgende von Dritten zu gewährende Leistungen sind beim Vergleich der Vermögenslagen mindernd zu berücksichtigen: Ansprüche der versicherten Person oder ihrer Hinterbliebenen auf Leistung aus einer Sozialversicherung, gegen einen Krankenversicherer oder ein gesetzlicher Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, auf Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen oder auf Gewährung von Versorgungsbezügen. Bei Streit über die Entstehung solcher Ansprüche wird der Versicherer gegen Abtretung der strittigen Ansprüche die Leistung vorab gewähren.

Im Übrigen finden bei der Berechnung des Schadens die Grundsätze der §§ 249, 843 BGB entsprechende Anwendung. Das heißt, die versicherte Person wird so gestellt, wie sie stehen würde, wenn ein Schädiger ihr gegenüber nach deutschem Recht haftpflichtig wäre.

- (3) Im Falle der Verletzung des Körpers oder der Gesundheit leistet der Versicherer im Rahmen des Angemessenen
- a) Heilbehandlungskosten;
 - b) eine Geldrente, wenn infolge der Gesundheitsschädigung die Erwerbsfähigkeit der versicherten Person aufgehoben oder gemindert wird, oder eine Vermehrung ihrer Bedürfnisse eintritt. Im Einvernehmen von Versicherer und versicherter Person kann anstelle einer Rentenleistung eine Kapitalabfindung gewährt werden;
 - c) sonstige vermehrte Aufwendungen.
- (4) Im Falle des Todes der versicherten Person ersetzt der Versicherer demjenigen die Kosten der Beerdigung, welchem die Verpflichtung obliegt, die Kosten zu tragen. Stand die versicherte Person zu diesem Zeitpunkt zu einem Dritten in einem Verhältnis, aufgrund dessen sie diesem gegenüber kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder unterhaltspflichtig werden konnte, und ist dem Dritten infolge der Tötung das Recht auf den Unterhalt entzogen, so erbringt der Versicherer Unterhaltsleistungen insoweit, als die versicherte Person während der mutmaßlichen Dauer ihres Lebens zur Gewährung des Unterhalts verpflichtet gewesen sein würde. Der Versicherer erbringt die Leistungen auch dann, wenn der Dritte zur Zeit des Todes der versicherten Person gezeugt, aber noch nicht geboren war.
- (5) Mögliche Ansprüche auf Grundlage ausländischen Rechts bleiben vom Versicherungsschutz ausgeschlossen.
- (6) Hat der Versicherungsnehmer an den Geschädigten Rentenzahlungen zu leisten und übersteigt der Kapitalwert der Rente die Versicherungssumme oder den nach Abzug etwaiger sonstiger Leistungen aus dem Versicherungsfall noch verbleibenden Restbetrag der Versicherungssumme, so wird die zu leistende Rente nur im Verhältnis der Versicherungssumme bzw. ihres Restbetrages zum Kapitalwert der Rente vom Versicherer erstattet. Für die Berechnung des Rentenwertes gilt die entsprechende Vorschrift der Verordnung über den Versicherungsschutz in der Kraftfahrzeug-Haftpflichtversicherung in der jeweils gültigen Fassung zum Zeitpunkt des Versicherungsfalles.

3.1.2 Versicherungssummen

- (1) Es gelten die im Versicherungsschein genannten Versicherungssummen
- für die einzelne versicherte Person,
 - für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung
 - und für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnen klinischen Prüfungen
- (2) Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich - soweit nicht etwas anderes vereinbart wurde - im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen die Versicherungssumme für alle Versicherungsfälle einer klinischen Prüfung oder für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen überschreiten würde.

3.2 Kosten

- 3.2.1 Der Versicherer übernimmt auch die auf seine Anweisung oder mit seinem Einverständnis erwachsenden notwendigen Kosten einer medizinischen Begutachtung.
- 3.2.2 Vom Versicherungsschutz ausgeschlossen bleiben Kosten, die dem Versicherungsnehmer durch die Zuziehung eines rechtlichen Beistandes entstehen.
- 3.2.3 Ziffer 3.4.2 (3) bleibt unberührt.

3.3 Erklärung über die Leistungspflicht

Der Versicherer ist verpflichtet, sich innerhalb von einem Monat darüber zu erklären, ob und inwieweit eine Entschädigungspflicht anerkannt wird. Die Frist beginnt mit dem Eingang der notwendigen Unterlagen, die zur Feststellung des Schadens dem Grunde und der Höhe nach beizubringen sind.

3.4 Verfahren bei Meinungsverschiedenheiten

3.4.1 Entscheidung des Ärztessausschusses

- (1) Im Falle von Meinungsverschiedenheiten über Art und Umfang der Gesundheitsschädigung oder darüber, ob und in welchem Umfang die Gesundheitsschädigung auf die klinische Prüfung im Sinne der Ziffer 1.3 zurückzuführen ist, entscheidet ein Ärztessausschuss; für alle sonstigen Streitpunkte sind die ordentlichen Gerichte zuständig.
- (2) Die Entscheidung des Ärztessausschusses ist von der versicherten Person bis zum Ablauf von sechs Monaten, nachdem ihr die Erklärung des Versicherers nach Ziffer 3.3 zugegangen ist, zu beantragen. Versicherer und versicherte Person können jedoch bis zum Ablauf dieser Frist verlangen, dass anstelle des Ärztessausschusses die ordentlichen Gerichte entscheiden. Wird dieses

Verlangen gestellt, so kann die versicherte Person nur Klage erheben.

- (3) Lässt der Ansprucherhebende die unter Abs. (2) genannte Frist verstreichen, ohne dass er entweder die Entscheidung des Ärzteausschusses verlangt oder Klage erhebt, so sind weitergehende Ansprüche, als sie vom Versicherer anerkannt sind, ausgeschlossen. Auf diese Rechtsfolge hat der Versicherer in seiner Erklärung hinzuweisen.

3.4.2 Für den Ärzteausschuss gelten folgende Bestimmungen:

(1) Zusammensetzung:

- a) Der Ärzteausschuss setzt sich zusammen aus zwei Ärzten, von denen jede Partei einen benennt, und einem Obmann. Dieser wird von den beiden von den Parteien benannten Ärzten gewählt und muss ein auf dem medizinischen Fachgebiet, in das die klinische Prüfung fällt, erfahrener Arzt sein, der nicht in einem Abhängigkeitsverhältnis zu einer der Parteien steht. Einigen sich die von den Parteien gewählten Ärzte nicht binnen eines Monats über den Obmann, so wird dieser auf Antrag einer Partei von dem Vorsitzenden der für den letzten inländischen Wohnsitz der versicherten Person zuständigen Ärztekammer benannt. Hat die versicherte Person keinen inländischen Wohnsitz, so ist die für den Sitz des Versicherers zuständige Ärztekammer maßgebend. Der Obmann kann einen auf dem betroffenen Fachgebiet besonders erfahrenen medizinischen, pharmakologischen oder technischen Sachverständigen als Gutachter zuziehen.
- b) Benennt eine Partei ihr Ausschussmitglied nicht binnen eines Monats, nachdem sie von der anderen Partei hierzu aufgefordert ist, so wird dieses Ausschussmitglied gleichfalls durch den Vorsitzenden der Ärztekammer ernannt.

(2) Verfahren:

- a) Sobald der Ausschuss zusammengesetzt ist, hat der Versicherer unter Einsendung der erforderlichen Unterlagen den Obmann um die Durchführung des Verfahrens zu ersuchen.
- b) Der Obmann bestimmt im Benehmen mit den beiden Ausschussmitgliedern Ort und Zeit des Zusammentritts und gibt hiervon den Parteien mindestens eine Woche vor dem Termin Nachricht. Es bleibt ihm unbenommen, sich wegen weiterer Aufklärung des Sachverhalts an die Parteien zu wenden.

Im Rahmen der Sitzung ist die versicherte Person, soweit möglich, zu hören und erforderlichenfalls zu untersuchen. Erscheint die versicherte Person unentschuldigt nicht, so kann der Ausschuss aufgrund der Unterlagen entscheiden.

- c) Die Entscheidung ist schriftlich zu begründen und vom Obmann zu unterzeichnen.

(3) Kosten:

Ist die Entscheidung des Ärzteausschusses für die versicherte Person günstiger als das ursprüngliche Angebot des Versicherers, so sind die Kosten vom Versicherer zu tragen. Anderenfalls werden sie zu 10 % der geforderten Entschädigung, höchstens bis zu EUR 5.000,-, der versicherten Person auferlegt.

4 Obliegenheiten

4.1 Vorvertragliche Anzeigepflichten des Versicherungsnehmers

4.1.1 Vollständigkeit und Richtigkeit von Angaben über gefahrerhebliche Umstände

Der Versicherungsnehmer hat bis zur Abgabe seiner Vertragserklärung dem Versicherer alle ihm bekannten Gefahrumstände anzuzeigen, nach denen der Versicherer in Textform gefragt hat und die für den Entschluss des Versicherers erheblich sind, den Vertrag mit dem vereinbarten Inhalt zu schließen. Der Versicherungsnehmer ist auch insoweit zur Anzeige verpflichtet, als nach seiner Vertragserklärung, aber vor Vertragsannahme der Versicherer in Textform Fragen im Sinne des Satzes 1 stellt. Gefahrerheblich sind die Umstände, die geeignet sind, auf den Entschluss des Versicherers Einfluss auszuüben, den Vertrag überhaupt oder mit dem vereinbarten Inhalt abzuschließen.

Wird der Vertrag von einem Vertreter des Versicherungsnehmers geschlossen und kennt dieser den gefahrerheblichen Umstand, muss sich der Versicherungsnehmer so behandeln lassen, als habe er selbst davon Kenntnis gehabt oder dies arglistig verschwiegen.

4.1.2 Rücktritt

- (1) Unvollständige und unrichtige Angaben zu den gefahrerheblichen Umständen berechtigen den Versicherer, vom Versicherungsvertrag zurückzutreten.
- (2) Der Versicherer hat kein Rücktrittsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er oder sein Vertreter die unrichtigen oder unvollständigen Angaben weder vorsätzlich noch grob fahrlässig gemacht hat. Das Rücktrittsrecht des Versicherers wegen grob fahrlässiger Verletzung der

Anzeigepflicht besteht nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

- (3) Im Fall des Rücktritts besteht kein Versicherungsschutz.

Tritt der Versicherer nach Eintritt des Versicherungsfalls zurück, bleibt er zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der unvollständig oder unrichtig angezeigte Umstand weder für den Eintritt des Versicherungsfalls noch für die Feststellung oder den Umfang der Leistung ursächlich war. Auch in diesem Fall ist er aber von der Verpflichtung zu Leistung frei, wenn der Versicherungsnehmer die Anzeigepflicht arglistig verletzt hat.

Dem Versicherer steht der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Rücktrittserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.3 Beitragsänderung oder Kündigungsrecht

Ist das Rücktrittsrecht des Versicherers ausgeschlossen, weil die Verletzung einer Anzeigepflicht weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat in Schriftform kündigen.

Das Kündigungsrecht ist ausgeschlossen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass der Versicherer den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, wenn auch zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte.

Kann der Versicherer nicht zurücktreten oder kündigen, weil er den Vertrag auch bei Kenntnis der nicht angezeigten Umstände, aber zu anderen Bedingungen, geschlossen hätte, werden die anderen Bedingungen auf Verlangen des Versicherers rückwirkend Vertragsbestandteil. Hat der Versicherungsnehmer die Pflichtverletzung nicht zu vertreten, werden die anderen Bedingungen ab der laufenden Versicherungsperiode Vertragsbestandteil.

Erhöht sich durch die Vertragsanpassung der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Gefahrsicherung für den nicht angezeigten Umstand aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers fristlos in Schriftform kündigen. Der Versicherer muss die ihm nach Ziffer 4.1.2. und 4.1.3 zustehenden Rechte innerhalb eines Monats schriftlich geltend machen. Die Frist beginnt mit dem Zeitpunkt, zu dem er von der Verletzung der Anzeigepflicht, die das von ihm geltend gemachte Recht begründet, Kenntnis erlangt. Er hat die Umstände anzugeben, auf die er seine Erklärung stützt; er darf nachträglich weitere Umstände zur Begründung seiner Erklärung abgeben, wenn für diese die Monatsfrist nicht verstrichen ist.

Dem Versicherer stehen die Rechte nach den Ziffern 4.1.2 und 4.1.3 nur zu, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf die Folgen einer Anzeigepflichtverletzung hingewiesen hat.

Der Versicherer kann sich auf die in den Ziffern 4.1.2. und 4.1.3 genannten Rechte nicht berufen, wenn er den nicht angezeigten Gefahrumstand oder die Unrichtigkeit der Anzeige kannte.

4.1.4 Anfechtung

Das Recht des Versicherers, den Vertrag wegen arglistiger Täuschung anzufechten, bleibt unberührt. Im Fall der Anfechtung steht dem Versicherer der Teil des Beitrages zu, der der bis zum Wirksamwerden der Anfechtungserklärung abgelaufenen Vertragszeit entspricht.

4.1.5 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

4.2 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers vor Eintritt des Versicherungsfalles

4.2.1 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung selbst durchführt, ist er verpflichtet,

- (1) die Vorschriften der §§ 40 bis 42 a des Arzneimittelgesetzes (AMG) einzuhalten und die Arzneimittelprüfrichtlinien (§ 26 AMG) in ihrer jeweils gültigen Fassung zu beachten;
- (2) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten über das Bestehen des Vertrages zu unterrichten und
- (3) die versicherten Personen bzw. in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten ausdrücklich anzuweisen,
 - a) dass sich die versicherte Person während der Dauer der klinischen Prüfung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen darf, es sei denn, es handelt sich um einen medizinischen Notfall;
 - b) den klinischen Prüfer von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

- 4.2.2 Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung durch von ihm beauftragte Dritte durchführen lässt, hat er diese zur Wahrung der Pflichten gem. 4.2.1 vertraglich anzuhalten.
- 4.2.3 Der Versicherungsnehmer ist verpflichtet, dem Versicherer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung im Sinne von Ziffer 7.2 Satz 4 und 5 zu melden, welche klinischen Prüfungen in dem jeweiligen Versicherungsjahr begonnen wurden mit Angabe des jeweiligen Titels der klinischen Prüfung sowie dem voraussichtlichen bzw. tatsächlichen Endedatum und der jeweiligen Anzahl der versicherten Personen.

4.3 Obliegenheiten des Versicherungsnehmers und der versicherten Person nach Eintritt des Versicherungsfalles

- 4.3.1 Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
- 4.3.2 Der Versicherungsnehmer und die versicherte Person müssen nach ihren Möglichkeiten jeweils für die Abwendung und Minderung des Schadens sorgen. Sie haben dem Versicherer ausführliche und wahrheitsgemäße Schadenberichte zu erstatten und ihn bei der Schadenermittlung und -regulierung zu unterstützen. Weisungen des Versicherers sind dabei zu befolgen, soweit es für sie zumutbar ist. Alle Umstände, die nach Ansicht des Versicherers für die Bearbeitung des Schadens wichtig sind, müssen mitgeteilt sowie alle dafür angeforderten Schriftstücke übersandt werden.
- 4.3.3 Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen (Ziff. 9.1), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Ziffer 4.3.1 bereits erfolgt ist. Dem Versicherer ist das Recht zu verschaffen, eine Obduktion durch einen von ihm beauftragten Arzt vornehmen zu lassen.
- 4.3.4 Die Obliegenheiten der versicherten Person gelten in den Fällen des § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG für deren gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten entsprechend.

4.4 Rechtsfolgen von Obliegenheitsverletzungen

4.4.1 des Versicherungsnehmers

- (1) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag, die er vor Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen hat, kann der Versicherer den Vertrag innerhalb eines Monats ab Kenntnis von der Obliegenheitsverletzung fristlos kündigen. Der Versicherer hat kein Kündigungsrecht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Obliegenheitsverletzung weder auf Vorsatz noch auf grober Fahrlässigkeit beruhte.
- (2) Verletzt der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte eine Obliegenheit aus diesem Vertrag vorsätzlich, so bleibt der Versicherer der versicherten Person, nicht aber dem Versicherungsnehmer, zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, sein Rückgriffsrecht in einem der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entsprechenden Verhältnis auszuüben. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber dem Versicherungsnehmer hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist der Versicherungsnehmer nach, dass er die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, entfällt das Rückgriffsrecht. Das Rückgriffsrecht entfällt auch dann, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für den Eintritt oder die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer die Obliegenheit arglistig verletzt hat. Die vorstehenden Bestimmungen dieses Absatzes (2) gelten unabhängig davon, ob der Versicherer ein ihm nach Abs. (1) zustehendes Kündigungsrecht ausübt.

4.4.2 der versicherten Person

Verletzt die versicherte Person eine Obliegenheit vorsätzlich, so ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet. Bei grob fahrlässiger Verletzung einer Obliegenheit ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in einem der Schwere des Verschuldens entsprechenden Verhältnis zu kürzen. Der vollständige oder teilweise Wegfall der Leistungspflicht gegenüber der versicherten Person hat bei Verletzung einer nach Eintritt des Versicherungsfalles bestehenden Auskunft- oder Aufklärungsobliegenheit zur Voraussetzung, dass der Versicherer die versicherte Person durch gesonderte Mitteilung in Textform auf diese Rechtsfolge hingewiesen hat. Weist die versicherte Person nach, dass sie die Obliegenheit nicht grob fahrlässig verletzt hat, bleibt die Leistungspflicht bestehen.

Die Leistungspflicht bleibt auch bestehen, wenn die versicherte Person nachweist, dass die Verletzung der Obliegenheit weder für die Feststellung des Versicherungsfalles noch für die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung ursächlich war. Das gilt nicht, wenn die versicherte Person die Obliegenheit arglistig verletzt hat.

Die Regelungen dieser Ziffer 4.4.2 gelten in den Fällen von Obliegenheitsverletzungen durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten gemäß § 40 Abs. 4 AMG und § 41 Abs. 2 und 3 AMG entsprechend.

5 Gefahrerhöhung

5.1 Begriff der Gefahrerhöhung

Eine Gefahrerhöhung liegt vor, wenn nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers die tatsächlich vorhandenen Umstände so verändert werden, dass der Eintritt des Versicherungsfalles oder eine Vergrößerung des Schadens oder die ungerechtfertigte Inanspruchnahme des Versicherers wahrscheinlicher wären. Dies ist der Fall,

- 5.1.1 wenn eine nachträgliche Änderung einer klinischen Prüfung im Sinne des § 10 Abs. 1 Nr. 1 der Verordnung über die Anwendung der „Guten Klinischen Praxis“ bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen (GCP-V) erfolgt, die geeignet ist, sich auf die Sicherheit der versicherten Personen auszuwirken und die von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet sowie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde oder
- 5.1.2 wenn eine klinische Prüfung von dem vereinbarten versicherten Risiko abweicht.

5.2 Pflichten des Versicherungsnehmers

- 5.2.1 Der Versicherungsnehmer darf nach Abgabe seiner Vertragserklärung ohne vorherige Zustimmung des Versicherers keine Gefahrerhöhung vornehmen oder deren Vornahme durch einen Dritten gestatten.
- 5.2.2 Erkennt der Versicherungsnehmer nachträglich, dass er ohne vorherige Zustimmung des Versicherers eine Gefahrerhöhung vorgenommen oder gestattet hat, so muss er diese dem Versicherer unverzüglich anzeigen.
- 5.2.3 Tritt nach Abgabe der Vertragserklärung des Versicherungsnehmers eine Gefahrerhöhung unabhängig von seinem Willen ein, muss er sie dem Versicherer unverzüglich anzeigen, nachdem er von der Gefahrerhöhung Kenntnis erlangt.

5.3 Rechtsfolgen von Pflichtverletzungen

5.3.1 Kündigung

Verletzt der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung nach Ziffer 5.2.1, kann der Versicherer den Vertrag fristlos kündigen, wenn der Versicherungsnehmer seine Verpflichtung vorsätzlich oder grob fahrlässig verletzt hat. Beruht die Verletzung auf einfacher Fahrlässigkeit, kann der Versicherer den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen. Der Versicherer kann nicht kündigen, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Pflichtverletzung nicht zu vertreten hat. Wird dem Versicherer eine Gefahrerhöhung in den Fällen nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 bekannt, kann er den Vertrag unter Einhaltung einer Frist von einem Monat kündigen.

5.3.2 Vertragsanpassung

Statt der Kündigung kann der Versicherer ab dem Zeitpunkt der Gefahrerhöhung einen seinen Geschäftsgrundsätzen entsprechenden höheren Beitrag verlangen oder die Absicherung der höheren Gefahr ausschließen. Erhöht sich in diesem Fall der Beitrag um mehr als 10% oder schließt der Versicherer die Absicherung der höheren Gefahr aus, kann der Versicherungsnehmer den Vertrag innerhalb eines Monats nach Zugang der Mitteilung des Versicherers ohne Einhaltung einer Frist kündigen. In der Mitteilung hat der Versicherer den Versicherungsnehmer auf dieses Kündigungsrecht hinzuweisen.

5.3.3 Erlöschen

Die Rechte des Versicherers zur Kündigung oder Vertragsanpassung erlöschen, wenn diese nicht innerhalb eines Monats ab Kenntnis des Versicherers von der Gefahrerhöhung ausgeübt werden oder wenn der Zustand wiederhergestellt ist, der vor der Gefahrerhöhung bestanden hat.

5.4 Umfang des Versicherungsschutzes bei Gefahrerhöhung

- 5.4.1 Tritt nach einer Gefahrerhöhung der Versicherungsfall ein, ist der Versicherer nicht zur Leistung verpflichtet, wenn der Versicherungsnehmer seine Pflichten nach Ziffer 5.2.1 vorsätzlich verletzt hat. Verletzt der Versicherungsnehmer diese Pflichten grob fahrlässig, so ist der Versicherer berechtigt, seine Leistung in dem Verhältnis zu kürzen, das der Schwere des Verschuldens des Versicherungsnehmers entspricht. Das Nichtvorliegen einer groben Fahrlässigkeit hat der Versicherungsnehmer zu beweisen.

5.4.2 Bei einer Gefahrerhöhung nach Ziffer 5.2.2 und 5.2.3 ist der Versicherer bei vorsätzlicher Verletzung der Pflichten von der Leistung frei, wenn der Versicherungsfall später als einen Monat nach dem Zeitpunkt eintritt, zu dem die Anzeige dem Versicherer hätte zugegangen sein müssen. Verletzt der Versicherungsnehmer seine Pflichten grob fahrlässig, so gelten Ziffer 5.4.1 Satz 2 und 3 entsprechend. Der Versicherer ist in diesen Fällen gleichwohl zur Leistung verpflichtet, wenn dem Versicherer die Gefahrerhöhung zu dem in Satz 1 genannten Zeitpunkt bekannt war.

5.4.3 Der Versicherer bleibt ferner zur Leistung verpflichtet,

- a) soweit der Versicherungsnehmer nachweist, dass die Gefahrerhöhung nicht ursächlich für den Eintritt des Versicherungsfalles oder den Umfang der Leistungspflicht war oder
- b) wenn zur Zeit des Eintrittes des Versicherungsfalles die Frist für die Kündigung des Versicherers abgelaufen und eine Kündigung nicht erfolgt war.

5.5 Mitversicherte Gefahrerhöhung

Die vorstehenden Regelungen der Ziffern 5.2. bis 5.4 finden keine Anwendung, wenn sich die Gefahr nur unerheblich erhöht hat oder nach den Umständen als vereinbart anzusehen ist, dass die Gefahrerhöhung mitversichert sein soll.

5.6 Anspruch der versicherten Person

Im Falle der Leistungsfreiheit bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. Dem Versicherer steht insoweit ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6 Beitragszahlung

6.1 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/einmaliger oder erster Beitrag

6.1.1 Der einmalige oder erste Beitrag wird unverzüglich nach Ablauf von zwei Wochen nach Zugang des Versicherungsscheines fällig. Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, gilt als erster Beitrag nur die erste Rate des ersten Jahresbeitrages.

6.1.2 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, kann der Versicherer vom Vertrag zurücktreten, solange der Beitrag nicht gezahlt ist. Der Versicherer kann nicht zurücktreten, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

6.1.3 Zahlt der Versicherungsnehmer den einmaligen oder ersten Beitrag nicht rechtzeitig, sondern zu einem späteren Zeitpunkt, beginnt der Versicherungsschutz erst ab diesem Zeitpunkt. Für Versicherungsfälle, die in der Zwischenzeit eintreten, bleibt der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

Das gilt nicht, wenn der Versicherungsnehmer nachweist, dass er die Nichtzahlung nicht zu vertreten hat.

Für Versicherungsfälle, die bis zur Zahlung des Beitrages eintreten, ist der Versicherer dem Versicherungsnehmer gegenüber nur dann nicht zur Leistung verpflichtet, wenn er den Versicherungsnehmer durch gesonderte Mitteilung in Textform oder durch einen auffälligen Hinweis im Versicherungsschein auf diese Rechtsfolge der Nichtzahlung des Beitrages aufmerksam gemacht hat.

6.2 Zahlung und Folgen verspäteter Zahlung/Folgebeitrag

6.2.1 Die Folgebeiträge sind, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist, am Monatsersten des vereinbarten Beitragszeitraumes fällig. Die Zahlung gilt als rechtzeitig, wenn sie zu dem im Versicherungsschein oder in der Beitragsrechnung angegebenen Zeitpunkt erfolgt.

6.2.2 Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, gerät der Versicherungsnehmer ohne Mahnung in Verzug, es sei denn, dass er die verspätete Zahlung nicht zu vertreten hat.

Der Versicherer ist berechtigt, Ersatz des ihm durch den Verzug entstandenen Schadens zu verlangen.

Wird ein Folgebeitrag nicht rechtzeitig gezahlt, kann der Versicherer dem Versicherungsnehmer auf dessen Kosten in Textform eine Zahlungsfrist bestimmen, die mindestens zwei Wochen betragen muss. Die Bestimmung ist nur wirksam, wenn sie die rückständigen Beträge des Beitrages, Zinsen und Kosten im Einzelnen beziffert und die Rechtsfolgen angibt, die nach den Ziffern 6.2.3 und 6.2.4 mit dem Fristablauf verbunden sind.

6.2.3 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, bleibt der Versicherer bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die ab diesem Zeitpunkt bis zur Zahlung begonnen wurden, der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu, wenn dieser mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen wurde.

6.2.4 Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Zahlungsfrist noch mit der Zahlung in Verzug, kann der Versicherer den Vertrag ohne Einhaltung einer Frist

kündigen, wenn er den Versicherungsnehmer mit der Zahlungsaufforderung nach Ziffer 6.2.2 Satz 3 und 4 darauf hingewiesen hat.

Hat der Versicherer gekündigt, und zahlt der Versicherungsnehmer danach innerhalb eines Monats den angemahnten Betrag, besteht der Vertrag fort. Bei Versicherungsfällen aus klinischen Prüfungen, die zwischen dem Zugang der Kündigung und der Zahlung begonnen wurden, ist der Versicherer der versicherten Person nicht aber dem Versicherungsnehmer zur Leistung verpflichtet. In diesem Fall steht dem Versicherer ein Rückgriffsrecht gegen den Versicherungsnehmer zu.

6.3 Rechtzeitigkeit der Zahlung bei Lastschriftermächtigung

Ist die Einziehung des Beitrages von einem Konto vereinbart, gilt die Zahlung als rechtzeitig, wenn der Beitrag zum Fälligkeitstag eingezogen werden kann und der Versicherungsnehmer einer berechtigten Einziehung nicht widerspricht.

Könnte der fällige Beitrag ohne Verschulden des Versicherungsnehmers vom Versicherer nicht eingezogen werden, ist die Zahlung auch dann noch rechtzeitig, wenn sie unverzüglich nach einer in Textform abgegebenen Zahlungsaufforderung des Versicherers erfolgt.

Kann der fällige Beitrag nicht eingezogen werden, weil der Versicherungsnehmer die Einzugsermächtigung widerrufen hat, oder hat der Versicherungsnehmer aus anderen Gründen zu vertreten, dass der Beitrag nicht eingezogen werden kann, ist der Versicherer berechtigt, künftige Zahlung außerhalb des Lastschriftverfahrens zu verlangen. Der Versicherungsnehmer ist zur Übermittlung des Beitrages erst verpflichtet, wenn er vom Versicherer hierzu in Textform aufgefordert worden ist.

6.4 Teilzahlung und Folgen bei verspäteter Zahlung

Ist die Zahlung des Jahresbeitrages in Raten vereinbart, sind die noch ausstehenden Raten sofort fällig, wenn der Versicherungsnehmer mit der Zahlung einer Rate im Verzug ist.

Ferner kann der Versicherer für die Zukunft jährliche Beitragszahlung verlangen.

7 Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung

7.1 Der Beitrag richtet sich, soweit nichts anderes vereinbart ist, nach der Anzahl der an den klinischen Prüfungen teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

Der in Rechnung gestellte Beitrag enthält die Versicherungsteuer, die der Versicherungsnehmer in der jeweils vom Gesetz bestimmten Höhe zu entrichten hat.

7.2 Die Berechnung des Beitrages erfolgt für jedes Versicherungsjahr als vorläufiger Beitrag und wird im Voraus erhoben. Nach Abschluss der jeweiligen klinischen Prüfung wird für diese jeweils eine endgültige Beitragsberechnung vorgenommen. Insofern erfolgt eine sukzessive Abrechnung des jeweiligen Versicherungsjahres bis alle in diesem Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beendet worden sind.

Zu diesem Zweck hat der Versicherungsnehmer nach Aufforderung nachfolgende Angaben gem. Ziffer 7.2.1 bis 7.2.3 zu machen. Diese Aufforderung kann auch durch einen Hinweis auf der Beitragsrechnung erfolgen. Die Angaben sind innerhalb von drei Monaten nach Zugang der Aufforderung zu machen:

7.2.1 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des Versicherungsjahres voraussichtlich von ihm durchgeführt oder veranlasst werden.

7.2.2 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres tatsächlich begonnen wurden.

Zu Ziffer 7.2.1 und 7.2.2:

Anzugeben ist bei diesen Meldungen jeweils der Titel der klinischen Prüfung sowie die voraussichtliche Anzahl der an der gesamten klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden/Patienten (versicherte Personen).

7.2.3 Angabe der klinischen Prüfungen im Sinne von Ziffer 1.1, welche im Laufe des vergangenen Versicherungsjahres beendet wurden.

Anzugeben ist bei dieser Meldung neben dem Titel der jeweiligen klinischen Prüfung sowie der tatsächlichen Anzahl der an der klinischen Prüfung teilgenommenen Probanden/Patienten (versicherte Personen), das tatsächliche Beginn- und Endedatum der jeweiligen klinischen Prüfung.

7.3 Soweit nichts anderes vereinbart ist, ist der Versicherer berechtigt, einen angemessenen Beitrag zu verlangen, wenn in einem Versicherungsjahr keine klinische Prüfung begonnen wurde.

8 Rechtsverhältnis Dritter

8.1 Die Ausübung der Rechte aus dem Versicherungsvertrag steht dem Versicherungsnehmer zu. Den Anspruch auf die Versicherungsleistung kann auch die versicherte Person unmittelbar geltend machen.

8.2 Alle für den Versicherungsnehmer bzw. die versicherte Person geltenden Vorschriften finden auf deren Rechtsnachfolger Anwendung.

- 8.3 Die Versicherungsansprüche können vor ihrer endgültigen Feststellung ohne ausdrückliche Zustimmung des Versicherers weder übertragen noch verpfändet werden.

9 Sonstige Bestimmungen

9.1 Anzeigen und Willenserklärungen

- 9.1.1 Alle für den Versicherer bestimmten Anzeigen und Erklärungen sollen an die Hauptverwaltung des Versicherers oder an die im Versicherungsschein oder in dessen Nachträgen als zuständig bezeichnete Geschäftsstelle gerichtet werden.
- 9.1.2 Hat der Versicherungsnehmer eine Änderung seiner Anschrift dem Versicherer nicht mitgeteilt, genügt für eine Willenserklärung, die dem Versicherungsnehmer gegenüber abzugeben ist, die Absendung eines eingeschriebenen Briefes an die letzte dem Versicherer bekannte Anschrift. Die Erklärung gilt drei Tage nach der Absendung des Briefes als zugegangen. Dies gilt entsprechend für den Fall einer Namensänderung des Versicherungsnehmers.
- 9.1.3 Hat der Versicherungsnehmer die Versicherung für seinen Gewerbebetrieb abgeschlossen, finden bei einer Verlegung der gewerblichen Niederlassung die Bestimmungen der Ziffer 9.1.2 entsprechende Anwendung.

9.2 Zuständiges Gericht

- 9.2.1 Für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherer bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung. Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, ist auch das Gericht örtlich zuständig, in dessen Bezirk der Versicherungsnehmer zur Zeit der Klageerhebung seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, seinen gewöhnlichen Aufenthalt hat.
- 9.2.2 Ist der Versicherungsnehmer eine natürliche Person, müssen Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen ihn bei dem Gericht erhoben werden, das für seinen Wohnsitz oder, in Ermangelung eines solchen, den Ort seines gewöhnlichen Aufenthalts zuständig ist. Ist der Versicherungsnehmer eine juristische Person, bestimmt sich das zuständige Gericht auch nach dem Sitz oder der Niederlassung des Versicherungsnehmers. Das gleiche gilt, wenn der Versicherungsnehmer eine Offene Handelsgesellschaft, Kommanditgesellschaft, Gesellschaft bürgerlichen Rechts oder eine eingetragene Partnerschaftsgesellschaft ist.
- 9.2.3 Sind der Wohnsitz oder der gewöhnliche Aufenthalt des Versicherungsnehmers im Zeitpunkt der Klageerhebung nicht bekannt, bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit für Klagen aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherungsnehmer nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung.

9.3 Anzuwendendes Recht

Für diesen Vertrag gilt deutsches Recht.

9.4 Gesetzliche Verjährung

- 9.4.1 Die Ansprüche aus dem Versicherungsvertrag verjähren in drei Jahren. Die Fristberechnung richtet sich nach den allgemeinen Vorschriften des Bürgerlichen Gesetzbuches.
- 9.4.2 Ist ein Anspruch aus dem Versicherungsvertrag bei dem Versicherer angemeldet worden, ist die Verjährung von der Anmeldung bis zu dem Zeitpunkt gehemmt, zu dem die Entscheidung des Versicherers dem Anspruchsteller in Textform zugeht.

List and description of Investigators and other important participants in the study

Coordinating Investigator: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University.

Co-Chair: Dr. Jan Sörensen, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University.

Study office: Stefan Schöning and Dr. Angela Hassler, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University.

Later:

Dr. Anke Barnbrock and PD Dr. Konrad Bochenneck, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University.

Administration: Sandra Kunz und Maxx Weger, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital Frankfurt, J.W.Goethe University

Sponsor: Johann Wolfgang Goethe-University represented by the President; Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno Platz 1

Regulatory Team, Medical Monitoring and Safety Management:

Katharina Waack-Buchholz und Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt, GPOH gGmbH Essen

Data Management and Statistics: Mg. Elfriede Thiem und Ulrike Pötschger, St. Anna Kinderkrebsforschung, Vienna, Austria.

List of Recruiting Centers

Universitätsklinikum Augsburg

Schwäbisches Kinderkrebszentrum

Stenglinstr. 2

86156 Augsburg

Berlin-Charité

Universitätsmedizin Berlin

Klinik m.S. Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie

Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1 (Mittelallee 8)

13353 Berlin

Standort Klinikum Bremen Mitte

Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess

St.-Jürgen-Strasse 1

28177 Bremen

Klinikum Dortmund

gGmbH – Westfälisches Kinderzentrum Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Beurhausstr. 40

44137 Dortmund

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Kinderklinik)

Fetscherstr. 74

01307 Dresden

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde III
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Universitätsklinikum Frankfurt
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin (KKJM)
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg

UKGM, Standort Gießen
JLU Gießen, FB 11 Medizin
Zentrum für Kinderheilkunde
Feulgenstr. 12
35392 Gießen

Georg-August-Universität
Universitäts-Kinderklinik, Pädiatrie I
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Abt. für Päd. Hämatologie und Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik Kinderheilkunde III
Im Neuenheimer Feld 130/3
69120 Heidelberg

Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Klinik für Kinder-und Jugendmedizin I
Arnold- Heller- Str. 3
D-24105 Kiel

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Klinikum der LMU

Dr. von Haunersches Kinderspital

Lindwurmstr. 4

80337 München

München TU-Klinikum rechts der Isar

Kölner Platz 1

80804 München

Universitätsklinikum Münster

Klinik für Kinderheilkunde

Albert-Schweizer-Campus 1

48149 Münster

Klinikum Oldenburg AöR

Universitätsklinik für Kinder-und Jugendmedizin

Rahel-Straus-Str. 10

26133 Oldenburg

Universitätsklinikum Regensburg

Klinik für Kinder-und Jugendmedizin

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

93053 Regensburg

Klinikum Stuttgart Olgahospital

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Kriegsbergstr. 62

70174 Stuttgart

Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str.1
72016

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder-und Jugendmedizin
Eythstr. 24
89075 Ulm

UniversitätsKinderklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV
(LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

December 29, 2017

1.6 Reporting period

December 2017 – June 2018

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is
available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)





The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethic committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.).

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
 Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
		approx. 40 patients included
		1. Meeting DSMB
		Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 80 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		2. Meeting DSMB
2020		
		approx. 120 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		3. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 160-180 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2022		
		approx. 200-230 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		5. Meeting DSMB
2023		
		approx. 250-300 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2024		
		Monitoring: periodic visits
		7. Meeting DSMB
2025		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing

	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2027		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

1 / 0,4%

2.9 Number of patients in follow-up

0

2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph**

Not applicable.

2.12.2 Recruitment table

Not applicable.

2.12.3 Recruitment problems

Not applicable.

2.12.4 Improvement of patient recruitment

Not applicable.

2.12.5 Conclusion

Not applicable.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis**3.1 Control(s)/Comparator(s)**

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

- Please provide a recent declaration by the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) stating that no concerns exist regarding the continuation of the trial. Please attach this statement as an addendum to this report.

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV
(LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

January 07, 2019

1.6 Reporting period

July 2018 – December 2018

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is
available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)




The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethics committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.).

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
	December	5 patients included
	December	Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 60 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		1. Meeting DSMB
2020		
		approx. 120 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		2. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 160-180 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		3. Meeting DSMB
2022		
		approx. 200-230 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2023		
		approx. 250-300 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2024		
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2025		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing
	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2027		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

5 / 2 %

2.9 Number of patients in follow-up

0

2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph****2.12.2 Recruitment table**

Not applicable.

2.12.3 Recruitment problems

We are behind our estimated recruitment because not all sites are open yet, in particular large sites such as Hamburg, Hannover and both sites in Munich. These delays are due to a number of factors, such as due to change of investigators which delays ethic approval and such as outstanding legal

agreements between the sites and the sponsors. However, as seen in other clinical trials, recruitment problems occur often in particular during the first months after opening the trial. We will continuously remind the sites and the respective legal departments. We also plan to obtain the last outstanding ethics approvals as soon as possible.

2.12.4 Improvement of patient recruitment

Not applicable.

2.12.5 Conclusion

Not applicable.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis

3.1 Control(s)/Comparator(s)

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

- Please provide a recent declaration by the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) stating that no concerns exist regarding the continuation of the trial. Please attach this statement as an addendum to this report.

Since the German trial will be evaluated together with the international LCH-IV trial share both trials a Data Safety Monitoring Board. The first German patient started shortly prior to the data cut-off date of the DSMB and could not be evaluated.

4.2 Annual Safety Report (DSUR)

We provide the DSUR of June 2018 in the appendix.

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV (LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

July 05, 2019

1.6 Reporting period

January 2019 – June 2019

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)





The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethics committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.).

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
	December	5 patients included
	December	Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 60 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		1. Meeting DSMB
2020		
		approx. 120 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		2. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 160-180 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		3. Meeting DSMB
2022		
		approx. 200-230 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2023		
		approx. 250-300 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2024		
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2025		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing
	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2027		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

6 / 2,4 %

2.9 Number of patients in follow-up

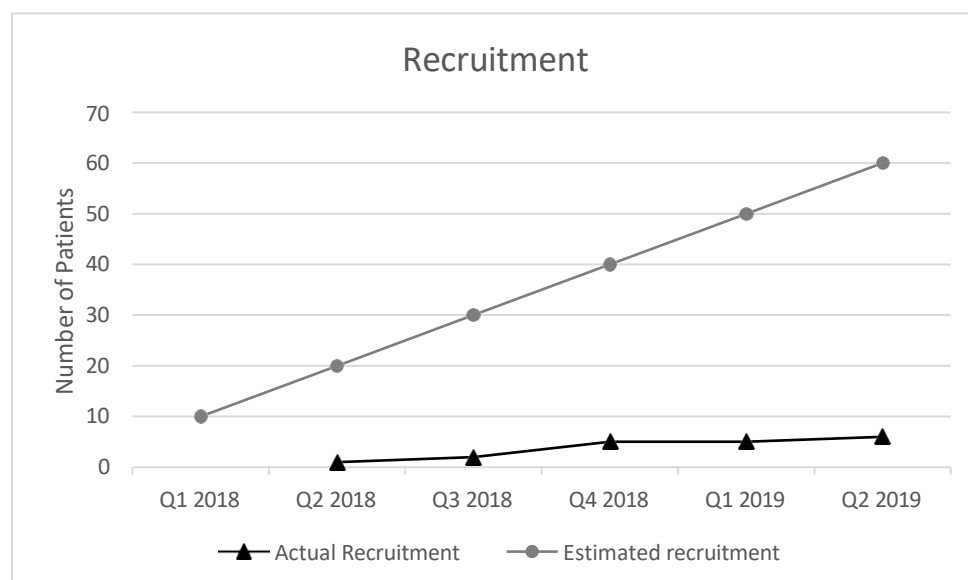
4

2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph****2.12.2 Recruitment table**

Not applicable.

2.12.3 Recruitment problems

We have been and are still behind our estimated recruitment because not all sites have been open. These delays are due to a number of factors, such as due to change of investigators which delays ethic approval and such as outstanding legal agreements between the sites and the sponsors. Since

the last interim report, we have opened large sites such as Hannover, Hamburg and Munich TU. Next month, we will submit a substantial amendment to the BfArM and Ethics Committee to change the PI in Regensburg, Munich LMU and Dresden.

We did not accept two patients for randomization who have been proposed from their centers for randomization and who (patients/parents) also have accepted study enrollment. The reason for non-acceptance was the fact that the patients did not sufficiently responded to therapy (both patients had multisystemic LCH with risk organ involvement). Notably, the international LCH IV study does not have a reference radiology, which indicates that this procedure, which is unique in Germany, lowers the number of enrolled patients but at the same time increases the standard of the study.

It is absolutely unclear why the number of patients is that low – e.g., Frankfurt as the reference center did not see any de novo LCH over the last months, which is in contrast to the last years. As the reason for this low recruitment is unclear, we are convinced to catch up with patient numbers over the next months. Nevertheless, we will continuously remind the sites and the respective legal departments to finish the contracts and include patients.

The good news is that some centers started the induction therapy with new potential study patients, which hopefully will be the first step to increase patient numbers.

2.12.4 Improvement of patient recruitment

There has not been any improvement yet despite the opened sites.

2.12.5 Conclusion

Not applicable.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis

3.1 Control(s)/Comparator(s)

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

- Please provide a recent declaration by the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) stating that no concerns exist regarding the continuation of the trial. Please attach this statement as an addendum to this report.

Since the German trial will be evaluated together with the international LCH-IV trial share both trials a Data Safety Monitoring Board. The first German patient started shortly prior to the data cut-off date of the DSMB and could not be evaluated.

The next DSMB meeting will be held in October 2019.

4.2 Annual Safety Report (DSUR)

The annual safety report (DSUR) will be provided with the next interim report (2019 02).

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV
(LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

Dec 10, 2019

1.6 Reporting period

July 2019 – December 2019

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is
available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)







The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethics committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.). The missing study sites or rather the opening of large sites was delayed due to regulatory problems, which are now mostly solved and the last sites can be opened soon. We therefore expect that patient recruitment will significantly improve over the next months.

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
	December	5 patients included
	December	Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 60 patients included planned
		10 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		1. Meeting DSMB
2020		
		approx. 50 patients included (modified according to slow recruitment (see above))
		Monitoring: Periodic visits
		2. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 90 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		3. Meeting DSMB
2022		
		approx. 130 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2023		
		approx. 160 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2024		
		approx. 190 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2025		

		approx. 220 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2026		approx. 250 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2027		
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2028		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing
	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2029		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

10 / 4 %

2.9 Number of patients in follow-up

6

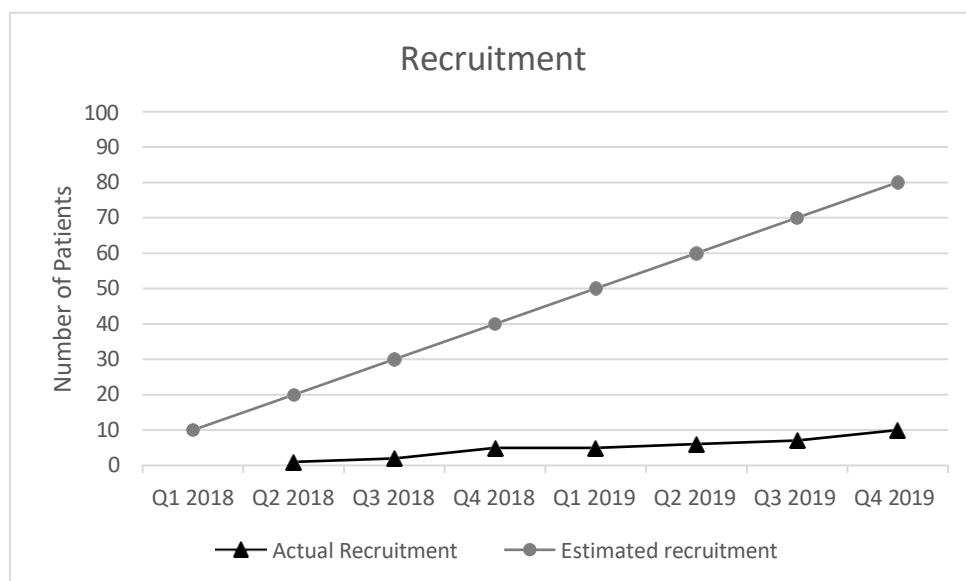
2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph**



2.12.2 Recruitment table

Not applicable.

2.12.3 Recruitment problems

Within the last year we faced substantial recruitment problems and are still behind our estimated recruitment. Some of the problems are due to the delay in opening large sites because of outstanding legal agreements or outstanding ethic approvals because of changes of the principal investigators. That is also the reason why we submitted a substantial amendment to the BfArM and Ethics committee and changed the PI in Regensburg, Dresden and Munich TU. We received the last approvals in November 2019 and are now able to open the sites Regensburg and Dresden. In the last 7 months we were also able to open sites such as Hannover, Hamburg and Munich TU. A comparison with the childhood cancer registry in Mainz showed, that in 2018 and 2019, these sites had reported most LCH cases in Germany. Hopefully, with the help of these large sites we can catch up with the patient number enrolled in the study.

Another approach to find an explanation for the discrepancy of planned recruitment and actual recruitment numbers was to approach the sites directly via a newsletter. However, as the sites did not report any issues regarding the comparison of recruitment numbers and screening numbers, we did not find a way to increase recruitment by this method.

2.12.4 Improvement of patient recruitment

There has not been any improvement yet despite the opened sites.

2.12.5 Conclusion

Not applicable.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis

3.1 Control(s)/Comparator(s)

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

- Please provide a recent declaration by the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) stating that no concerns exist regarding the continuation of the trial. Please attach this statement as an addendum to this report.

Since the German trial is being evaluated together with the international LCH-IV trial, both trials share the same Data Safety Monitoring Board. The first German patient started shortly prior to the data cut-off date of the DSMB 2018 and could not be evaluated. The DSMB report in 2019 did not report any safety concerns.

4.2 Annual Safety Report (DSUR)

The DSUR was provided with the last interim report.

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV
(LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

Aug 03, 2020

1.6 Reporting period

Jan 2020 – July 2020

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is
available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)

The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethic committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.). The missing study sites or rather the opening of large sites was delayed due to regulatory problems, which are now mostly solved and the last sites can be opened soon. We therefore expect that patient recruitment will significantly improve over the next months.

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
→	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
→	December	5 patients included
→	December	Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 60 patients included planned
→		10 patients included
→		Monitoring: Periodic visits
→		1. Meeting DSMB
2020		
		approx. 50 patients included (modified according to slow recruitment (see above))
→	July	15 patients included; ca. 50 patients screened
→		Monitoring: Periodic visits – suspended due to restriction caused by the Covid19-panedmic, will start in September again
	October	2. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 90 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		3. Meeting DSMB
2022		
		approx. 130 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2023		
		approx. 160 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2024		
		approx. 190 patients included, last patient in

		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2025		
		approx. 220 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2026		approx. 250 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2027		
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2028		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing
	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2029		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

15 / 6 %

2.9 Number of patients in follow-up

9

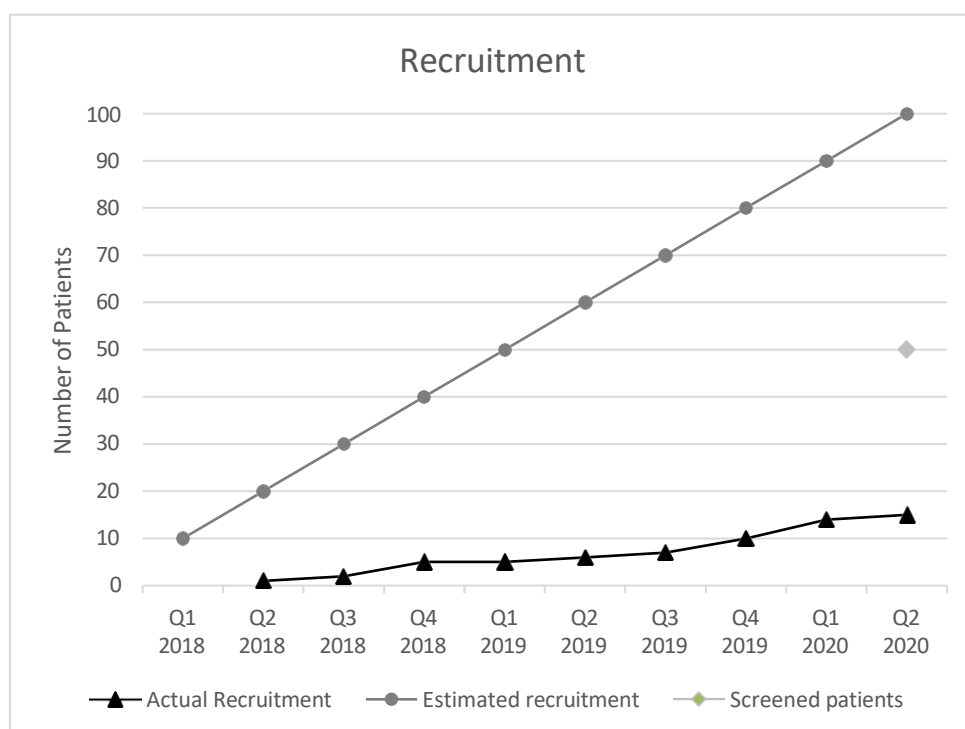
2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph**



Estimated recruitment would have added up to 100 patients in Q2 2020. We have included the number of confirmed screened patients (status 06/2020).

2.12.2 Recruitment table

Not applicable.

2.12.3 Recruitment problems

Within the last year we faced substantial recruitment problems and are still behind our estimated recruitment. Some of the problems are due to the delay in opening large sites because of outstanding legal agreements or outstanding ethic approvals because of changes of the principal investigators. That is also the reason why we submitted a substantial amendment to the BfArM and Ethics committee and changed the PI in Regensburg, Dresden and Munich TU. We received the last approvals in November 2019 and are now able to open the sites Regensburg and Dresden. In the last 7 months we were also able to open sites such as Hannover, Hamburg and Munich TU. A comparison with the childhood cancer registry in Mainz showed, that in 2018 and 2019, these sites had reported most LCH cases in Germany. Hopefully, with the help of these large sites we can catch up with the patient number enrolled in the study.

Now in 2020, we have observed a mild increase in the recruitment rate, enrolling four new patients in the first quarter and one in the second quarter, which might be due, at least in part, to the Covid19 pandemic. An evaluation of the screening logs of the sites revealed that at least 50 patients have been screened in total (Status July 2020). Some of these patients could not be recruited due to denied consent by the parents or to not meeting the inclusion criteria. Other patients are currently treated with a "Watch and Wait strategy", hence some of these patients might be included over time.

We have also brought the attention of the leading ethic committee in Frankfurt to the slow recruitment of this study. We have tried to gauge the consequences of a prolonged recruitment and a study termination and came to the conclusion that the benefits of study continuation clearly outweigh the risks of it. The chairman of the ethic committee affirmed that the leading ethic committee have no objections in regard to a prolonged study duration. The communication is provided with this report.

2.12.4 Improvement of patient recruitment

We have seen a slight improvement in recruitment.

2.12.5 Conclusion

Not applicable.

2.12.6 Current status of the international study LCH-IV

An update of the international study is regularly given at the annual Histiocyte Society meeting which is usually held in October. The last update was therefore given in October 2019 and was as follows:

The international study LCH-IV faced in the beginning major recruiting problems, and therefore, recruitment in all strata is still delayed. For example, Stratum I group 1 planned to recruit approximately 50 to 60 children annually, but during the first three years of the study, annual recruitment was 3, 17, and 34 patients, respectively. Due to a number of factors, such as opening study sites in different countries, recruitment has significantly improved over time. Currently, for Stratum 1 group 1, the annual recruitment is about 50 children per year, which almost meets the target. In this Stratum, 140 out of 400 patients have been randomized to date, and the study is expected to run at least for another 5 years. Top recruiting countries are Russia, Italy, and Great Britain, with the US starting about two years ago. Russia, however, has problems in the data entry of long term follow-up, which will hopefully be resolved.

For Stratum I, group 2, recruitment is slightly better compared to group 1, but is still delayed (to date, 244 out of 400 planned patients have been randomized). For Stratum I, group 2, the study is expected to run for another 4 years, and top recruiting countries are Russia, Italy and Great Britain. Long-term follow up data of Russia are lacking to date.

For Stratum II (progression or relapse of the disease), the study experienced major recruiting problems, which will lead to an amendment of the current study (personal and confidential communication by the study chairs). In this regard, it is planned to decrease the number of patients to be enrolled from 400 to 100. This procedure has been approved by both statisticians and data safety monitoring board, and the amendment is expected to be implemented in the beginning of 2020. Currently, there are 41 children who have been randomized, and it is planned that the study for Stratum II will continue approximately another 4 years.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis

3.1 Control(s)/Comparator(s)

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

- Please provide a recent declaration by the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) stating that no concerns exist regarding the continuation of the trial. Please attach this statement as an addendum to this report.

Since the German trial is being evaluated together with the international LCH-IV trial, both trials share the same Data Safety Monitoring Board. The first German patient started shortly prior to the data cut-off date of the DSMB 2018 and could not be evaluated. The DSMB report in 2019 did not report any safety concerns.

4.2 Annual Safety Report (DSUR)

The DSUR is provided with this report.

Interim Report Template – Clinical Trials Programme

Applicants must follow the Interim Report Preparation Instructions (DFG form 17.04).

www.dfg.de/formulare/17_04

Do not exceed a maximum of 5 pages for headings 1 to 3.

1 General Information

1.1 Applicant/Coordinating investigator

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
University Hospital Frankfurt
Hospital for Children and Adolescents
Pediatric Hematology and Oncology
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Germany

1.2 Title of trial

German Treatment Optimization Study for Children with De
Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as
Part of the International Study LCH-IV
(LCH-IV-G-2016)

1.3 Type of trial

Interventional trial: ☒ Observational trial: ☐

1.4 DFG project number of the proposal

631207

1.5 Report date

May 19, 2021

1.6 Reporting period

Aug 2020 – May 2021

2 Status Report

2.1 Trial registration

DRKS – Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00012701
Title: „Deutsche Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit Ersterkrankung oder Reaktivierung einer
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) als Teil der Internationalen Studie LCH-IV“

2.2 Trial protocol publication

The trial protocol has been attached to the basic information given in the registry. The trial protocol is
available (“published”) with the completion of trial registration.

2.3 Dates of competent authority approval

Trial approval by BfArM: May 2, 2017 (Vorlage Nummer 4042041)

The delay in the trial time flow is due to the fact that the original version of the trial was rejected by BfArM (submission original version October 12, 2016: submission revised version February 1, 2017; rejection February 16, 2017)

2.4 Approval by the ethics committee

Ethic committee's approval: November 14, 2017

2.5 Trial time flow

The delay in the trial time flow is due to the fact that the first trial protocol was rejected by BfArM (see 2.3.). The missing study sites or rather the opening of large sites was delayed due to regulatory problems, which are now mostly solved and the last sites can be opened soon. We therefore expect that patient recruitment will significantly improve over the next months.

Year	Month	Mile stone
2016		
	May-June	Decision of DFG
	July-Dec	Preparation of the trial: finalizing of trial protocol and study related documents, submission to authorities: Ethics, BfArM, local authorities
Dec 2017	Dec	Start: Initiation of study centers
2018		
→	ongoing	Initiation of study centers (continuation and finalization)
	June	First patient in and randomized
→	December	5 patients included
→	December	Monitoring: Start periodic visits
2019		
		approx. 60 patients included planned
→		10 patients included
→		Monitoring: Periodic visits
→		1. Meeting DSMB
2020		
		approx. 50 patients included (modified according to slow recruitment (see above))
→	July	15 patients included; ca. 50 patients screened
→		Monitoring: Periodic visits – all year expect August and September suspended due to restriction caused by the Covid19-panedmic
→	December	2. Meeting DSMB - Interim analysis
2021		
		approx. 90 patients included
→	March	32 patients included
→		Monitoring: Periodic visits - suspended due to restriction caused by the Covid19-panedmic. Might start in the summer depending on the incidence rate
		3. Meeting DSMB
2022		
		approx. 130 patients included
		Monitoring: Periodic visits
		4. Meeting DSMB
2023		
		approx. 160 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits

		5. Meeting DSMB
2024		
		approx. 190 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2025		
		approx. 220 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2026		approx. 250 patients included, last patient in
		Monitoring: periodic visits
		5. Meeting DSMB
2027		
		Monitoring: periodic visits
		6. Meeting DSMB
2028		
	Jan-May	Last patient out
	May-June	Monitoring: Close out visits
	July-Oct	Data base clearing
	Oct-Dec	Analysis, preparation of publication
2029		End of follow up of last patient

2.6 Number of patients to be recruited

approx. 250-300 patients

2.7 First patient in (date)

26.06.2018

2.8 Total number of patients in/Percentage of patients in

33 / 13 % (26.4.2021)

2.9 Number of patients in follow-up

16

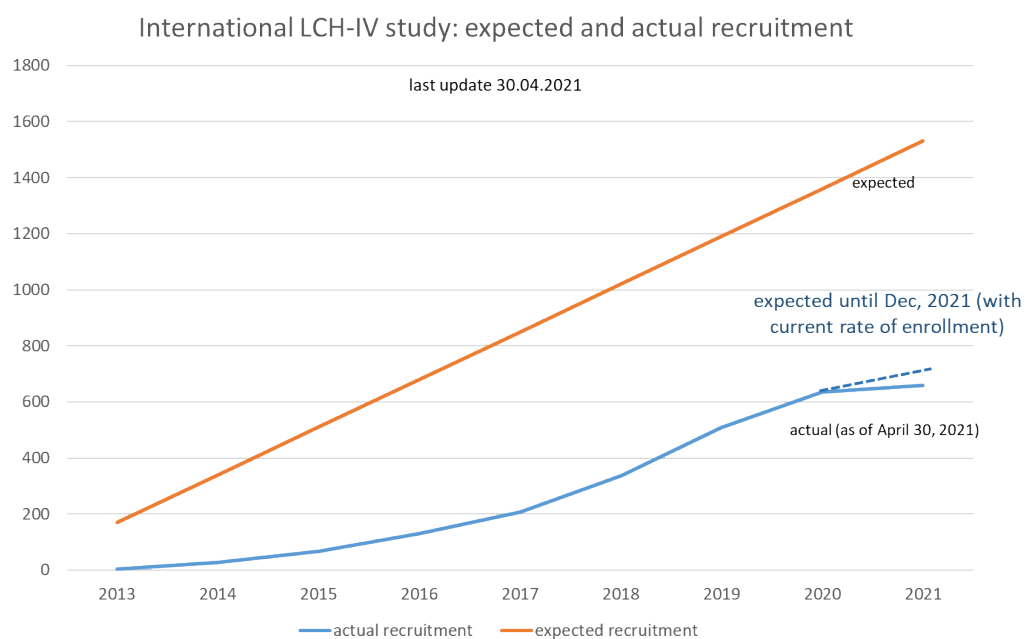
2.10 Last patient in (date)

Not applicable.

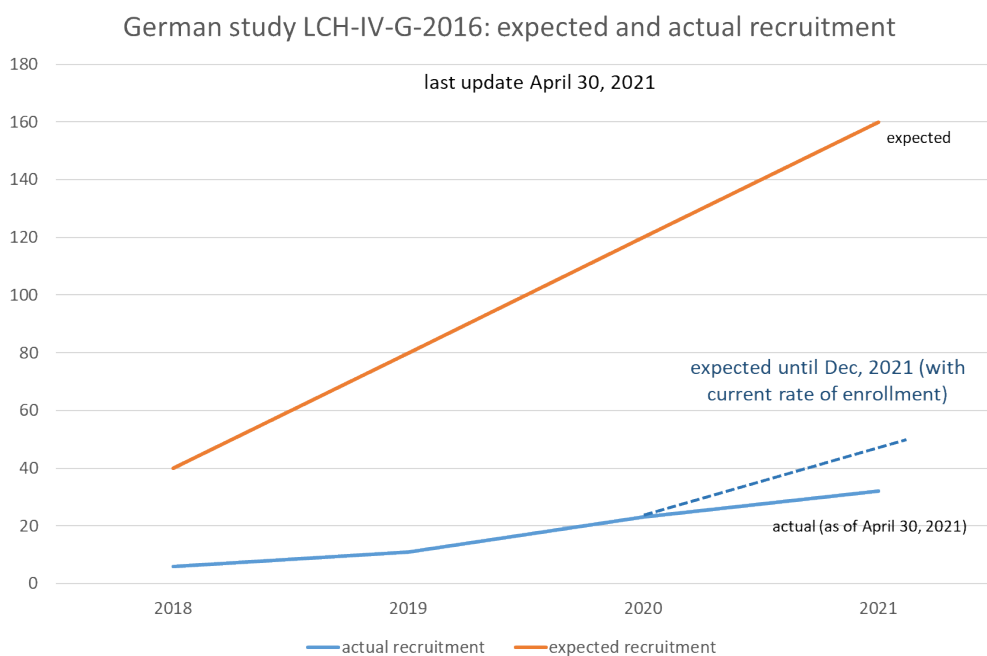
2.11 Last patient out (date)

Not applicable.

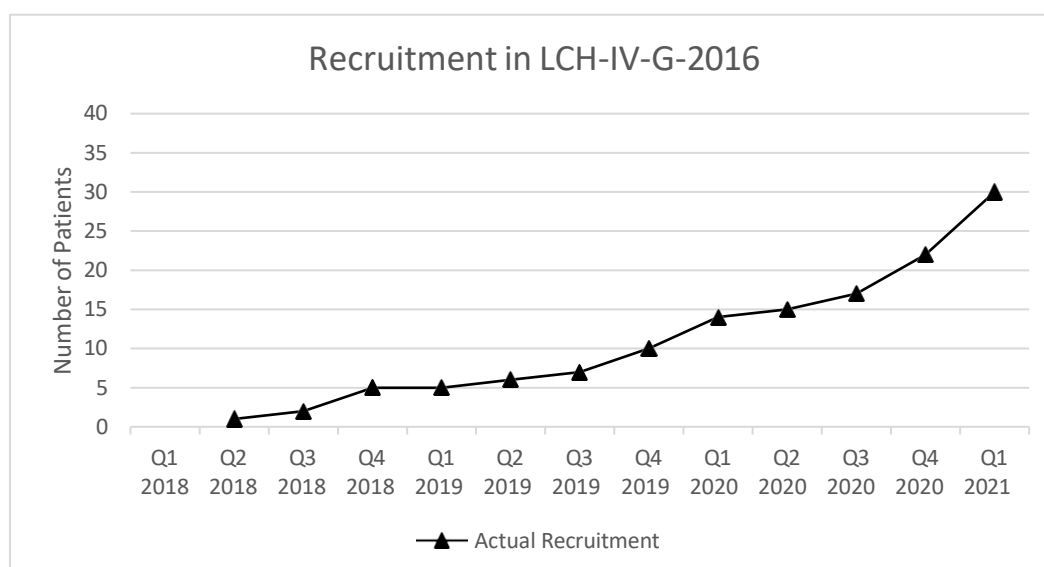
2.12 Recruitment of patients**2.12.1 Recruitment graph**



Graph 1: Expected and actual recruitment of the international study LCH-IV (German patients included)



Graph 2: Expected and actual recruitment of the study LCH-IV-G-2016



Graph 3: Detailed number of enrolled patients in the study LCH-IV-G-2016. The graph clearly demonstrates the increase of recruitment since 2020 (interrupted for 6 months by the Covid pandemic)

2.12.2 Recruitment table

Table: Annual recruitment international LCH-IV study and German study LCH-IV-G-2016

	LCH-IV		LCH-IV-G-2016	
	expected	actual	expected	actual
2013	170	4	/	/
2014	170	25	/	/
2015	170	38	/	/
2016	170	65	/	/
2017	170	75	/	/
2018	170	129	40	6
2019	170	172	40	5
2020	170	127	40	12
2021 (as of April 30)	170	24	40	9

Table: Expected and actual annual recruitment in the studies LCH-IV and LCH-IV-G-2016

2.12.3 Recruitment problems

The first patient was enrolled in the clinical trial LCH-IV-G-2016 in June 2018. Unfortunately, the overall recruitment rate 2018 and 2019 was slow and disappointing (recruitment graphs 1 and 2). This problem was due to several factors, such as the delay of opening of some large centers or the change of PI. Most of these centers are now open, and, in addition, we took several measures to improve the enrollment, such as personally contacting centers and offering help in documentation and randomization.

In the first quarter of 2020, 4 patients were enrolled, but, most likely due to COVID pandemia, the numbers declined again in the second and third quarter of 2020, with 1 and 2 patients enrolled, respectively. Interestingly, this decrease was also seen in the international study LCH-IV (see recruitment graph 1). In the last quarter of 2020, enrollement increased, and 5 patients were enrolled, and further improvement of the enrollment rate was documented in the first quarter 2021 with a total number of 8 patients enrolled (recruitment graphs 2 and 3 and table).

2.12.4 Improvement of patient recruitment

As discussed in detail in the report sent to the DFG May 15, 2021, we enrol approximately 25-30 patients per year with the current recruitment rate. In order to stabilize and even further improve enrollment, we plan the following measures:

- The detailed analysis (please see report from May 15, 2021) demonstrates that a number of centers such as Dortmund, Frankfurt, Gießen, Hamburg, Mainz, or Stuttgart meet the expected range of patients enrolled in the trial LCH-IV-G-2016.
- Centers such as Berlin-Charité or Hamburg also meet the expected numbers, even though they started to recruit not before last year. The fact that these centers caught up with enrollment rates is most likely due to the fact that the PI has changed and/or the personal communication with PI and study team has considerably been intensified. These considerations also account for the improved recruitment in Giessen (all three patients enrolled after December 2021). For these centers, personal communication will stay intensified to keep the current recruitment rates, but no further improvement of enrollement can be expected
- Centers such as Augsburg, Freiburg, München TU, Regensburg, and Würzburg have not recruited a single patient to date. We plan the following actions:
 - we will personally contact the head of these centers for 1) asking whether the centers are still interested in participating in the trial and 2) analyzing on an individual basis the reasons for recruitment failure. As detailed in our report from May 15, 2021, the data of the German Childhood Cancer Registry clearly demonstrate that the problem is poor recruitment, not a lack of patients.
 - We further will ask the centers to identify one person who will be responsible for patients with LCH. As demonstrated above, this strategy has already been successful in other centers (e.g., Giessen, Berlin-Charité). We will keep continuous and intensive contact with this person. In addition, we have increased the number of working hours for our study nurse Gamze Besli in Frankfurt in order to better support the documentation and randomization process. We have learnt in the past that the database of the LCH-IV is complicated, and help is needed to randomize patients in time. All the centers will be asked to inform us about any new patient with LCH, which will facilitate enrollment.
- For the three large centers which have not been opened to date (Düsseldorf, Köln, München LMU), we will approach the respective representatives in order to clarify whether it is realistic to open the center within the next months. If this is impossible, no further attempt to open the center will be made. Nevertheless, without these three centers, the current enrollment is approximately 25-30 patients per year.
- In order to keep the enrollemt of 25-30 patients per year or even to increase the number, we plan to open the centers of Jena, Berlin-Buch and Krefeld. These centers have regularly included their patients into the registry LCH-Reg-De-2013 over the last years, thus demonstrating their willingness to enrol patients. According to the patient numbers of the last 5 years, a total of up to 5 patients per year can be expected from these three centers.

2.12.5 Conclusion

In conclusion, the measures already taken considerably improved the recruitment rate since the start of the clinical trial, as demoinstrated in increased enrollment from the end of last year. An annual enrollment of approxomately 25-20 patients can be expected even without the centers which did not enroll to date. Measures such as intensified contact with an identified responsible person per center will keep this enrollment rate. Furthermore, centers which did not recruit to date will be approached personally, and three additional centers will be opend. With these measures, we are optimistic to keep at least an enrollment rate of 25-30 patients per year.

2.12.6 Current status of the international study LCH-IV

The last update of the international study LCH-IV was provided April 30, 2021 (see recruitment graph 1 and table). The study was opened 2012 in Austria, and currently, centers in 24 countries have been opened. The expected accrual is approximately 170 patients per year (each 60 patients per year for Stratum I, Group 1 and Stratum I, Group 2, respectively; 50 patients per year for Stratum II). Despite centers were opened in a number of large countries, recruitment was disappointing in the first years: In 2013, 4 patients were enrolled, in 2014 25 patients, in 2015 38 patients and in 2016 65 patients. In 2019, the expected accrual was reached for the first time (172 patients), but the recruitment declined 2020 due to the Corona pandemic (see recruitment graph 1). The expected time to achieve the required numbers of enrollment is expected to be 2 and 4 years for Stratum I, Group 2 and Stratum I, Group 1, respectively. Accrual for Stratum II is problematic, and the Histiocyte Society currently considers to modify the study design to reach solid data with less patients enrolled. These problems might be due to the improved first-line therapy reducing the overall relapse rate, underlining the importance of the study LCH-IV.

A comparison of the accrual rate of the international study LCH-IV and the Germany study LCH-IV-G-2016 (recruitment graphs 1 and 2) reveals two major observations: First, the curves of patient recruitment of the international study and the German study are parallel, with a time lag due to the different time points of opening the study. Both studies had initial problems with accrual, but enrollment considerably improved over time. Second, and more importantly, the percentage of German patients in the international study increased over time. For 2018 and 2019, Germany enrolled 10/303 patients (3.3%) of the international study LCH-IV (please note that LCH-IV-G-2016 opened during 2018), for 2020 and 2021 (as of April 30), Germany enrolled 21/151 (13.9%) patients. Despite the overall low numbers, an increasing importance of the German study can clearly be observed. According to a statement by Prof Milen Minkov, chairman of the international study LCH-IV (which has already be sent to the DFG), the study committee recognizes the increasing importance of German patients in the international study and is concerned about major problems (e.g., huge delays in study progress) if Germany will prematurely close the study LCH-IV-G-2016.

3 Changes in Trial Design Aspects and Statistical Analysis

3.1 Control(s)/Comparator(s)

no

3.2 Dose, mode and scheme of intervention

no

3.3 Additional treatments

no

3.4 Inclusion and exclusion criteria

no

3.5 Determination of primary and secondary measures

no

3.6 Methods against bias

no

3.7 Proposed sample size/Power calculations

no

3.8 Originality and quality of the study

no

3.9 Statistical analysis

no

4 Quality Assurance and Safety

4.1 Declaration by the DSMB

Since the German trial is being evaluated together with the international LCH-IV trial, both trials share the same Data Safety Monitoring Board. The last DSMB report was provided January 4, 2021, and included the data up to November 23, 2020. No safety concerns were identified for the whole study, but overall accrual was somehow lower in 2020 compared to 2019, most likely due to the COVID pandemic. As no safety concern was identified for the entire study, no separate report was given for Germany (we can ask for a separate report for Germany if requested).

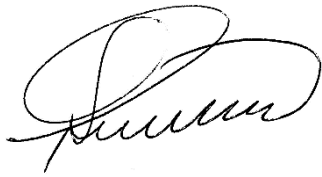
4.2 Annual Safety Report (DSUR)

The DSUR was provided with the last report.

LCH-IV Data Monitoring Committee Meeting Report

The DMC met via teleconference 15th December 2020 all data as of cutoff date 23rd November 2020. The DMC has the following recommendations:

- **Too early to assess outcome**
- **Accrual in 2020 is somewhat lower than 2019, but COVID pandemic could account for some of this**
- **No safety concerns were identified**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Thomas G Gross', with a large, stylized initial 'T'.

Thomas G Gross, MD, PhD

4th January 2021

Chair, LCH-IV DMC

LCH-IV Data Monitoring Committee Meeting Report

The DMC met via teleconference on February 8th, 2023 and reviewed all data as of cutoff date December 31st, 2022. The DMC has the following recommendations:

Stratum 1/Group 1:

- the number of randomized patients is 287 with fewer randomizations performed in 2022 (31 randomizations which is approximately half of the previously observed and expected randomization rate). This low randomization frequency is related to a low overall recruitment. The randomization rate is 85% and is according to our expectation.
- The DMC suggested that the study committee should meet virtually to discuss the reasons why the recruitment is currently so low and how this could be improved.
- The DMC considers the study question very relevant and important. Hence, any steps that could help improve recruitment should be considered, so as to reach the planned sample size of 400 randomizations in due time.
- It is crucial that follow-up information is completed and up to date for all randomized patients

Stratum 1/Group 2:

- the planned number of randomized patients of 400 has been reached. 449 were randomized at the time when the randomization was closed (July 2022)
- The results should remain blinded as median follow-up is still short. Data can be disclosed when all patients finished treatment and the follow-up is stable enough to conclude on long-term outcome.
- It is crucial that follow-up information is completed and up to date for all randomized patients

Stratum 2

- the planned number of randomized patients of 100 has been reached (104 randomizations)
- The randomization should remain open until September to allow for potential loss to follow-up. The DMC will meet in September and review the accumulating data before a definite decision to close the randomization will be made.
- It is crucial that follow-up information is completed and up to date for all randomized patients

All other strata:

- Too early to assess outcome
- Follow-up completeness needs to be improved.
- The recruitment should continue as planned
- No safety issues were identified.
- The DMC will meet in September to re-evaluate recruitment to Stratum I – Group 1 and the interim-results and data-completeness of Stratum II.



Thomas G Gross, MD, PhD

March 2023

Chair, LCH-IV DMC

Comments from the DMC – All other strata

- Too early to assess outcome
- Follow-up completeness needs to be improved
- The recruitment should continue as planned
- No safety issues were identified.

Based on data cut-off February 13th, 2024

10.2 Patient Data Listings

This section includes the following subsections

- Discontinued patients
- Demographic data

Please see Table 2 to get further information about the demographic data of the patient population.

- Case Report Forms (of deaths, other serious adverse events and withdrawals for AE)

List of discontinued Patients

DE-1369-EG: Parents decision to stop therapy

DE-1366-GE: Stopped maintenance therapy after 1 month due to progression of disease. The patient was switched to Stratum II and treated accordingly.

DE-1512-SE: Stopped maintenance therapy after 3 months due to unacceptable weight gain (15 kg) since start of induction therapy (start induction: June 10 2020). Therapy was therefore discontinued 3 months prior to planned therapy stop. This patient received two other drugs (6MP and MTX) for maintenance.

Follow-up

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32
Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Ende Dauertherapie (DT): _____. Stratum/Gruppe: ____/____

Follow-up Zeitraum	
1	<input type="checkbox"/> 0-3 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 7-12 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 19-24 Mon. nach Ende DT
2	<input type="checkbox"/> 4-6 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> 12-18 Mon. nach Ende DT <input type="checkbox"/> Anderen:

3	<input type="checkbox"/> Patient lebt	<input type="checkbox"/> ohne Hinweis auf aktive bzw. progrediente Erkrankung
4		<input type="checkbox"/> keine aktive LCH, aber <u>chronische Spätschäden</u> :
5		▪ Diabetes insipidus <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
6		▪ Knochendeformitäten <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
7		Wenn <u>ja</u> : Operationsbedürftig <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
8		▪ Anderes: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
9		Wenn <u>ja</u> , bitte ausführen: _____ ggf. Extrablatt nutzen
10		<input type="checkbox"/> Rezidiv*:
11		▪ Datum Diagnose Rezidiv __. __. ____ (dd/mm/yyyy)
12		▪ Lokalisation Rezidiv: _____
13		▪ Risikoorganbefall <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
14		* Bitte eigenes CRF für Rezidiv ausfüllen
15		
16	<input type="checkbox"/> Patient verstorben	▪ Datum:..... (dd/mm/yyyy)
17		Todesursache mit LCH assoziiert: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

Kontaktnummer für evtl. Rückfragen: +49 (0) ____/____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt

Erfassung eines Rezidivs

LCH-Studienzentrale: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus 32

Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 069 6301 7126, Mail: lch-studienzentrale@kgu.de

Per Fax an +49(0) 201 8 777 54 84

Initialen (Name, Vorname): __, __ geboren am: __. __. __ Patienten ID: _____

Allgemeinsymptomatik zum Zeitraum der Diagnose	
1	<div> <div>Fieber:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Schmerzen:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div>
2	<div> <div>Wachstumsstörung:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div> </div> <div> <div>Lansky- (<input type="checkbox"/>) / Karnofsky (<input type="checkbox"/>) Score:</div> </div>

Anamnestische Angaben	
3	<div>Bisherige LCH Therapie:</div>
4	<div> <div>Start:</div> <div>(dd/mm/yyyy)</div> <div>Ende:</div> <div>(dd/mm/yyyy)</div> </div>

Klinische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose	
5	<div>Otitis media:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
6	<div>Hörverlust:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
7	<div>Protrusio bulbi/Exophthalmus:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
8	<div>Zahnauffälligkeiten (z.B. Lockerungen):</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
9	<div>Neurologische Auffälligkeiten:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
10	<div>Schleimhäute:</div> <div> <div>Mundschleimhaut:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
11	<div>Biopsie:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>
12	<div>Hautbefall:</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: </div>
13	<div> <input type="checkbox"/> < 10% <input type="checkbox"/> 10-25% <input type="checkbox"/> > 25% </div>
14	<div>Darm:</div> <div> <div>Durchfall</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div> </div>
15	<div>Gedeihstörung</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nicht beurteilt </div>
16	<div>Biopsie Gastrointestinaltrakt</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>
17	<div>Hämatologie:</div> <div> <div>Hb:</div> <div> <div>g/l</div> </div> </div>
18	<div>Leukozyten:</div> <div> <div>/μl</div> </div>
19	<div>Neutrophile:</div> <div> <div>/l</div> </div>
20	<div>Thrombozyten:</div> <div> <div>/μl</div> </div>
21	<div>Wurden in der Woche vor der Diagnose aufgrund der LCH</div>
22	<div>Erythrozytenkonzentrate verabreicht?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div>
	<div>Thrombozytenkonzentrate verabreicht?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja </div>
	<div>Eine KMP durchgeführt?</div> <div> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i> </div>

23	■ Leber:	Größe > 3cm unter Rippenbogen?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
24		Leberwerte:			
25		Gesamteiweiß:	g/l	Albumin:	g/l
26		Gamma-GT:	U/l	Bilirubin:	mg/l
27		Wurde in der Woche vor Diagnose Albumin verabreicht?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
28		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
29		Biopsie der Leber?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
30	■ Milz:	Größe > 2 cm	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
31		Fokale Läsionen im Ultraschall?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt
32	■ Lunge:	Pulmonale Symptome: Husten	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
33		Ruhedyspnoe	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
34		Sauerstoffbedarf	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
35		Assistierte Beatmung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
36		CT Lunge: <input type="checkbox"/> Normalbefund	<input type="checkbox"/> Knoten	<input type="checkbox"/> Zysten	<input type="checkbox"/> Pneumothorax
37		BAL durchgeführt	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
38		Lungenbiopsie	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
39		Lungenfunktionstest	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja; <i>bitte Befund schicken</i>	
40	■ Endokrinologie:	Diabetes insipidus:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nicht beurteilt
41		Wenn ja, Miniringaben notwendig?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt
42		Sonstige Hormonausfälle; wenn ja bitte spezifizieren:			
43			<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt
44			<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Unbekannt

Knochenläsionen: bitte Bilder an Studienzentrale!

Sonstige wichtige Befunde (Freitext) _____

Stempel Klinik

Datum (dd/mm/yyyy)

Unterschrift Ärztin/Arzt