

Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis:

Reinecke, Holger; Jürgensmeyer, Sabine; Engelbertz, Christiane; Gerss, Joachim; Kirchhof, Paulus; Breithardt, Günter; Bauersachs, Rupert; Wanner, Christoph

DOI:

[10.1136/bmjopen-2018-022690](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022690)

License:

Creative Commons: Attribution-NonCommercial (CC BY-NC)

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Citation for published version (Harvard):

Reinecke, H, Jürgensmeyer, S, Engelbertz, C, Gerss, J, Kirchhof, P, Breithardt, G, Bauersachs, R & Wanner, C 2018, 'Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study', *BMJ open*, vol. 8, no. 9, e022690. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022690>

[Link to publication on Research at Birmingham portal](#)

Publisher Rights Statement:

Published in BMJ Open on 10/09/2018

DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022690

General rights

Unless a licence is specified above, all rights (including copyright and moral rights) in this document are retained by the authors and/or the copyright holders. The express permission of the copyright holder must be obtained for any use of this material other than for purposes permitted by law.

- Users may freely distribute the URL that is used to identify this publication.
- Users may download and/or print one copy of the publication from the University of Birmingham research portal for the purpose of private study or non-commercial research.
- User may use extracts from the document in line with the concept of 'fair dealing' under the Copyright, Designs and Patents Act 1988 (?)
- Users may not further distribute the material nor use it for the purposes of commercial gain.

Where a licence is displayed above, please note the terms and conditions of the licence govern your use of this document.

When citing, please reference the published version.

Take down policy

While the University of Birmingham exercises care and attention in making items available there are rare occasions when an item has been uploaded in error or has been deemed to be commercially or otherwise sensitive.

If you believe that this is the case for this document, please contact UBIRA@lists.bham.ac.uk providing details and we will remove access to the work immediately and investigate.

Supplements

Appendix A: Participating centers (by status of 15th Mai 2018; more sites will be submitted to EC until summer 2018)

| Site | Investigator |
|---|----------------------------|
| Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie Stuttgart, Germany | Prof. Dr. Dominik Alscher |
| Klinikum Coburg Nephrologische Klinik Coburg, Germany | Prof. Dr. Markus Ketteler |
| KfH-Nierenzentrum Berlin-Neukölln Berlin, Germany | Prof. Dr. Christiane Erley |
| Zentrum für Nierenerkrankungen Hannover, Germany | Dr. Hans Schmidt-Gürtler |
| KfH-Nierenzentrum Bottrop Bottrop, Germany | Dr. Maria Lusch |
| KfH-Nierenzentrum Dülmen Dülmen, Germany | Dr. Wolfgang Bagnewski |
| Klinik für Nierenheilkunde und Bluthochdruck, Mühlenkreiskliniken Minden, Germany | Prof. Dr. Jörg Radermacher |
| Universitätsklinikum Münster Klinik für Kardiologie I: Koronare Herz-krankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie | Prof. Dr. Holger Reinecke |

| | |
|--|--------------------------------|
| Münster, Germany | |
| KfH Nierenzentrum Bonn Universitätsklinikum Bonn Bonn, Germany | Prof. Dr. Rainer Woitas |
| Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für Innere Medizin IV Homburg/Saar, Germany | Prof. Dr. Gunnar Heine |
| KfH-Nierenzentrum Bischofswerda Bischofswerda, Germany | Dr. Kirsten Anding-Rost |
| Klinikum Lüdenscheid Klinik für Nephrologie und Dialyseverfahren Lüdenscheid, Germany | Prof. Dr. Jan Galle |
| Universitätsklinik Marien-Hospital Herne Herne, Germany | Prof. Dr. Timm Westhoff |
| Nierenzentrum Wiesbaden/Rheumatologie Wiesbaden, Germany | Prof. Dr. Frank Strutz |
| KfH-Nierenzentrum Wismar Wismar, Germany | Priv.-Doz. Dr. Heiko Hickstein |
| Nephrocare Berlin-Weissensee GmbH Berlin, Germany | Dr. Joachim Groll |
| Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, Germany | Dr. Thomas Weinreich |
| Ev.-Luth. Diakonissenanstalt zu Flensburg | Dr. Wolfgang Ries |

| | |
|---------------------|--|
| Medizinische Klinik | |
| Flensburg, Münster | |

Appendix B: Suggestions for anticoagulation during hemodialysis

No-heparin hemodialysis was developed for use in the patient at high risk of bleeding. Here, a pretreating of both the dialyzer and the blood lines will be washed with a solution of 2000 - 5000 units of heparin in one liter of NaCl. The heparinized NaCl solution is flushed from the extracorporeal lines prior to dialysis treatment. Extracorporeal blood flows are rapidly increased to 250 to 500 mL/min and maintained throughout the treatment. 25 to 30 mL NaCl flushes are administered every 15 to 30 min to the arterial limb (predialyzer) in order to minimize hemoconcentration and to wash any fibrin strands out of the kidney.

The use of minimum-dose heparin has been shown to reduce bleeding complications in high-risk patients when compared with regional heparinization and protamine neutralization. Here, a bolus of 500 units heparin will be administered every 30 min in order to keep the activated clotting time between 150 and 200 seconds. Alternatively, a continuous infusion of heparin with frequent monitoring of ACT can be used to achieve the same degree of anticoagulation.

Appendix C: Informed Consent

Name des Patienten, Geburtsdatum: _____

Prüfarzt (Name):

Prüfstelle, Adresse und Telefon:

Patienteninformation

Klinische Studie zur Überprüfung der Sicherheit des oralen Antikoagulans Apixaban gegenüber einem Vitamin-K Antagonisten bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischem Nierenversagen und Vorhofflimmern.

**(A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation with Apixaban versus Vitamin-K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Hemodialysis Treatment)
 (AXADIA – AFNET 8)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Dabei hat die Ethik-Kommission die in dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung dargestellten Informationen geprüft und dem Prüfarzt eine positive Stellungnahme übermittelt. Wir möchten Sie bitten die Informationen in diesen Unterlagen zu überdenken und zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen. Diese klinische Prüfung wird in Deutschland an mehreren Orten durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 222 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET), Münster, den Sponsor dieser Studie (www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de) und finanziert durch die Firmen Bristol-Myers Squibb GmbH&KGaA, Arnulfstrasse 29, 80636 München, Deutschland und Pfizer Deutschland GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. Das Prüfzentrum erhält für Ihre Teilnahme im Rahmen dieser klinischen Prüfung eine finanzielle Entschädigung.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht

an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die 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. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Es ist bekannt, dass Patienten mit der Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko haben, durch die Verschleppung eines Blutgerinnsels, zum Beispiel an einem Schlaganfall zu erkranken. Um dieses Risiko zu verringern, werden solchen Patienten häufig „Blutverdünnungsmittel“, im Fachjargon: orale Antikoagulanzen, verschrieben.

Apixaban (Eliquis®) und Phenprocoumon sind bereits zugelassene blutverdünnende Medikamente, die bei Patienten mit der Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern eingesetzt werden. Die Zulassung gilt jedoch nicht für chronisch nierenkranke Patienten, die eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen.

Die vorliegende klinische Studie zielt deshalb darauf ab, nachzuweisen, ob das blutverdünnende Medikament, Apixaban, bei dialyseabhängigen Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber einem anderen blutverdünnenden Medikament, z.B. Marcumar®, hinsichtlich der Verminderung von Blutungen sicher und wirksam ist.

Weiterhin soll mit dieser Studie gezeigt werden, ob die Einnahme der beiden Antikoagulanzen bei dialyseabhängigen Patienten mit Vorhofflimmern, das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (Gefäßverschlüssen) verringern kann.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

In dieser klinischen Prüfung werden die beiden Prüfpräparate Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) und Apixaban (Eliquis®) miteinander verglichen. Beide Medikamente sind für die Behandlung von z.B. Schlaganfällen bei bestimmten Herzrhythmusstörungen bereits zugelassen.

Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder Phenprocoumon oder Apixaban erhalten. Welches Prüfpräparat Sie erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren; dieses Verfahren wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit entweder das Prüfpräparat Phenprocoumon oder das Prüfpräparat Apixaban zu erhalten, beträgt jeweils 50 %.

Die vorliegende Studie ist eine sogenannte offene Studie, bei der sowohl Sie als Patient, als auch Ihr behandelnder Arzt wissen, welches Prüfpräparat Sie erhalten („open-label“ Anwendung).

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

Die Gesamtdauer der Studie beträgt maximal 24 Monate. Die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie stattfinden, sind, bis auf die Beantwortung eines Gesundheitsfragebogens, identisch mit den Untersuchungen eines Ihnen bekannten Dialysebesuches. Sie müssen keine zusätzlichen Termine für die Studie wahrnehmen.

Nachdem Sie Ihr schriftliches Einverständnis zur der Studie gegeben haben, wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine körperliche Untersuchung, die Erhebung Ihrer Vitalparameter, wie z.B. Blutdruck- und Pulsmessung, die Erstellung von einem Elektrokardiogramm (EKG) und einer Blutabnahme zur Bestimmung Ihrer Blutparameter und Ihres Gerinnungswertes. Außerdem wird Ihr Arzt bei Ihnen ein mögliches Risiko hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls und/ oder eines Herzinfarktes, einstufen. Weiterhin wird Ihr Arzt mit Ihnen die momentane Einnahme von Medikamenten besprechen und dokumentieren. Ihr Arzt wird Ihnen außerdem einen Lebensqualitätsfragebogen (EQ-5D), der fünf Fragen über ihre momentane Einschätzung zu Ihrer Gesundheit beinhaltet, aushändigen. Hierbei sollen Sie Ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 (sehr schlecht) bis 100 (sehr gut) beurteilen. Es ist wichtig, dass Sie die fünf Fragen und Ihre momentane Einschätzung Ihres Gesundheitsstatus selbstständig angeben, denn nur Sie können am besten beurteilen, wie es Ihnen momentan geht. Die Beantwortung der Fragen wird ca. fünf Minuten in Anspruch nehmen.

Beim Abschluss des ersten Studienbesuches werden Sie in eine der beiden Medikationsgruppen aufgenommen (Apixaban oder Phenprocoumon). Sie erhalten die Prüfmedikation von Ihrem Prüfarzt in dem Fall, dass Sie Apixaban einnehmen werden. Falls Sie zuvor Phenprocoumon eingenommen haben, müssen Sie Phenprocoumon absetzen und die erste Tablette von Apixaban dann einnehmen, wenn ihr INR Wert kleiner 2.0 ist. Dies kann einige Tage dauern, sodass Sie in diesem Zeitraum keine blutverdünnende Medikation erhalten.

Für den Fall, dass Sie an der Behandlungsgruppe mit Phenprocoumon teilnehmen, wird Ihnen Ihr Prüfarzt die Medikation verschreiben.

Einen Monat nach Studienbeginn werden wieder Daten zu Ihrer Blutgerinnung, der Art der Dialyse und Ihren Blutwerten erhoben und registriert. Außerdem wird Ihr Arzt Sie nach Blutungs- und/ oder anderen thromboembolischen Ereignissen (Gefäßverschluss), anderen Arztbesuchen sowie Änderungen in der Einnahme Ihrer Medikamente befragen. Hierbei sollten Sie alle Änderungen, die seit Ihres letzten Besuches aufgetreten sind, angeben.

Nach jedem dritten Monat erhalten Sie neue Studienmedikation. Falls Sie Apixaban einnehmen, bringen Sie bitte jede leere und ggf. jede angefangene Medikamentenflasche zu dem Studienbesuch mit. Die Tabletteneinnahme wird durch Ihren Arzt kontrolliert, dokumentiert und die Medikationsflaschen werden zurückgenommen.

Halbjährlich und beim Abschluss der Studie, wird Ihr Arzt Sie wieder bitten, den Fragebogen zur Einschätzung Ihrer Lebensqualität (EQ-5D), den Sie bereits aus der Einschlussuntersuchung kennen, auszufüllen.

Beim Abschlussbesuch der Studie werden alle diejenigen Untersuchungen durchgeführt, die Sie beim Einschluss, zu Beginn der Studie, schon kennengelernt haben. Dazu gehört insbesondere eine körperliche Untersuchung, die Erhebung Ihrer Vitalparameter, wie z.B. Blutdruck- und Pulsmessung, die Erstellung von einem Elektrokardiogramm (EKG) und eine Blutabnahme zur Bestimmung Ihrer Blutparameter und Ihrem Gerinnungswert. Außerdem wird Ihr Arzt die Studienmedikation zurücknehmen und Ihre Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten drei Monate dokumentieren. Sie werden beim Abschlussbesuch keine neue Studienmedikation erhalten.

30 Tage nach dem Abschlussbesuch werden nochmals Ihre Blutwerte überprüft und Sie werden ein letztes Mal zu dem Auftreten von unerwünschten, insbesondere zu Blutungs-

oder anderweitigen thromboembolischen, Ereignissen befragt. Ihr Arzt wird im Anschluss frei über die weitere Therapie entscheiden.

Wenn Sie von weiteren Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Umgekehrt sollten Sie Ihren Prüfarzt ebenfalls über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt erfahren, informieren. Sie erhalten einen Studienaussweis, den Sie für den Notfall immer mit sich führen sollten. Die Studienmedikamente sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt.

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

Vorstudien mit Apixaban haben gezeigt, dass Apixaban das Blutungsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer Nierenfunktionseinschränkung verringert. Aus diesem Grund kann durch die Einnahme von Apixaban bei Ihnen das Blutungsrisiko im Vergleich zu der sonst üblichen Therapie mit Phenprocoumon verringert werden; bei gleich gutem Schutz gegen Blutgerinnselbildung.

Außerdem würden Sie von der einfachen Anwendung bei Apixaban profitieren, da im Vergleich zur Einnahme von Phenprocoumon (z.B. Marcumar®), keine regelmäßigen INR Kontrollen durch Ihren Arzt notwendig sind.

Es kann jedoch auch sein, dass Sie durch die Teilnahme an dieser Studie vielleicht keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von dialysepflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern zukünftig zu verbessern.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Das Prüfpräparat Apixaban ist ein bereits auf dem Markt befindliches, zugelassenes Präparat, das auch bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor eingesetzt wird. Die bislang beobachteten Nebenwirkungen und Beschwerden sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

| Häufige Nebenwirkungen <i>(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)</i> | Gelegentliche Nebenwirkungen <i>(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)</i> | Seltene Nebenwirkungen <i>(kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)</i> |
|---|---|---|
| <p>Blutungen einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einblutungen in das Auge • Magen- oder Darmblutungen oder dunkles/schwarzes Blut im Stuhl • Nachweis von Blut im Urin bei Labortests • Nasenbluten • Rektalbluten, Zahnfleischbluten • Blutergüsse und Schwellungen | <p>Blutungen einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Gehirn oder in der Wirbelsäule • im Mund oder Blut im Speichel beim Husten • im Bauch, in den Enddarm (Mastdarm) oder vaginale Blutungen • helles/rotes Blut im Stuhl • Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle • Juckreiz, Hautausschlag • allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. | <p>Blutungen einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen in Lunge und Rachen • Blutungen in den Raum hinter der Bauchhöhle |

Letztlich wäre durch die medikamentöse Blutverdünnung sogar eine lebensgefährliche Blutung bzw. ein Verbluten möglich. Weitere Nebenwirkungen umfassen eine Erhöhung der Leberwerte, die sich aber nach Absetzen des Medikaments im Regelfall wieder komplett zurückbilden.

Alle oben beschriebenen Nebenwirkungen können bei der Einnahme von Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) ebenfalls auftreten.

Bedenken Sie bitte, dass bei der Behandlung im Rahmen dieser klinischen Prüfung auch bisher unbekannte Nebenwirkungen/ Risiken auftreten können.

Falls bei Ihnen Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten, teilen Sie diese bitte den Studienmitarbeitern mit. Insofern diese schwerwiegend sind, melden Sie sich bitte umgehend, z.B. telefonisch.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Bei dialyseabhängigen Patienten mit Vorhofflimmern wird manchmal aufgrund der erhöhten Blutungskomplikationen überhaupt kein Antikoagulans zur Vorbeugung von thromboembolischen Ereignissen (z.B. Schlaganfällen) verschrieben, sodass derzeit auf keine andere Behandlungsmöglichkeit zurückgegriffen werden kann. Entsprechend sind die Herzinfarkt- und Schlaganfallraten bei unbehandelten Patienten höher, als bei behandelten Patienten.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen (außer Registerstudien) teilnehmen oder zuvor (< 30 Tage) an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben.

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da die Risiken von Apixaban für einen Embryo, Fötus oder ein zu stillendes Kind noch unbekannt sind.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest (Serumtest) unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden.

Gilt nur für Frauen im gebärfähigen Alter: Im Falle Ihrer Teilnahme an unserer klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dieses ist für Frauen die Benutzung von hormonellen Methoden, wie z.B. der Pille, Vaginalring, intrauterine Spirale oder der Verzicht auf Geschlechtsverkehr während der gesamten Studiendauer.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt darüber informieren.

Wenn Sie ein heterosexuell aktiver und zeugungsfähiger Mann sind, müssen Sie sich damit einverstanden erklären, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung dieses Dokuments sichere Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung (z.B. mit Spermizid behandelte Kondome) anzuwenden. Weiterhin sollten Sie adäquate Verhütungsmethoden auch für mindestens 5 Monate nach Einnahme von Phenprocoumon und 3 Monate nach Einnahme von Apixaban benutzen.

**8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?
Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten und Sie müssen das Studienmedikament sowie eventuelle Untersuchungen und medizinischen Versorgung im Rahmen der Studie nicht bezahlen.

Sie erhalten keine Aufwandsentschädigung für Ihre Studienteilnahme.

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert.

Der Versicherungsschutz erstreckt sich nach den Allgemeinen Versicherungsbedingungen für versicherungspflichtige klinische Prüfungen von Arzneimitteln auf Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung während und im Zeitraum bis zu 5 Jahren nach Abschluss Ihrer Studienteilnahme eintreten und nicht länger als 10 Jahre nach Beendigung Ihrer Studienteilnahme dem Versicherer gemeldet werden.

Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 EUR pro Person.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

| | |
|---|---|
| Name und Anschrift der Versicherung: | CNA Insurance Company Limited Im Mediapark 8 50670 Köln |
| Telefon: | 0221-94 99-86 0 |
| Fax: | 0221-94 99-86 99 |
| Versicherungsnummer: | 10202564 |

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.

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

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4. (zu Ihren Obliegenheiten) hin. Bei Verletzung Ihrer Obliegenheiten droht der Verlust des Versicherungsschutzes.

Patienten, die an der Substudie teilnehmen, sind über die oben angegebene Versicherung Zusatzversichert.

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden umgehend und vollständig 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 zu jeder Zeit überdenken.

11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch 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;
- die gesamte klinische Prüfung wird abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

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

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden. Es wird ein Nummerncode vergeben, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Ohne Ihre Zustimmung zur Verarbeitung Ihrer Daten können Sie nicht an der oben genannten klinischen Prüfung teilnehmen.

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.**

13. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden ausschließlich für diese klinische Prüfung verwendet. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Prüfung vernichtet. Die Blutproben werden in gleicher Weise verschlüsselt wie Ihre persönlichen Daten.

14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder 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: klinpruefung@bfarm.de

Prüfarzt (Name):

Prüfstelle, Adresse
Und Telefon:
.....
.....
.....

EudraCT-Nr. 2015-005503-84

**Klinische Studie zur Überprüfung der Sicherheit des oralen Antikoagulans Apixaban gegenüber einem Vitamin-K Antagonisten bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischem Nierenversagen und Vorhofflimmern.
(AXADIA – AFNET 8 Studie)**

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament 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.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit 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 meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Prüfstelle aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Sponsor, Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET), oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte) und an andere Behörden außerhalb der Europäischen Union,
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (den Sponsor), an Bristol-Myers Squibb, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde, (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie von dieser an die Europäische Datenbank,
 - d) an Niederlassungen von Bristol-Myers Squibb und Pfizer in der EU, in den Vereinigten Staaten von Amerika oder in anderen Ländern. Insofern die Daten in Länder außerhalb der EU weitergegeben werden, gelten die Europäischen Datenschutzrichtlinien nicht mehr.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors und Bristol-Myers Squibb sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass 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,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine 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 meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind.
Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insofern entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. (Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)
7. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
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 (eigenhändige Datierung durch Patienten)

.....
eigenhändige Unterschrift des **Patienten**

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfarztin**

Appendix D: Funding

The sponsor of the trial is Atrial Fibrillation NETWORK, Muenster, Germany. The entire trial will be funded by Bristol-Myers Squibb, Munich, Germany, and Pfizer, Berlin, Germany.

Appendix E: Members of the steering committee

Holger Reinecke, MD, chief physician cardiology, Muenster, Germany; Christoph Wanner, MD, chief physician nephrology, Wuerzburg, Germany; Rupert Bauersachs, MD, senior consultant hemostatology, Darmstadt, Germany; Guenter Breithardt, MD, senior consultant cardiology, Muenster, Germany; Joachim Gerß, PhD, chief statistician, Muenster, Germany; Paulus Kirchhof, MD, Professor of Cardiovascular medicine, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (representing AFNET); Martin Sommer, MD, and Michael Krekler, MD (representing Pfizer and BMS, nonvoting).

Appendix F: Members of the data safety monitoring board

Joachim Hoyer, MD, nephrologist, Marburg, Germany; Thomas Klingenhoben, MD, cardiologist, Bonn, Germany; Guido Knapp, PhD, statistician, Dortmund, Germany.

Appendix G: Members of the endpoints assessment committee

Karl Georg Haeusler, MD, neurologist, Berlin, Germany; Kristina Wasmer, MD, cardiologist, Division of Rhythmology, Hospital of the University of Muenster, Germany; Christian Rump, MD, nephrologist, Duesseldorf, Germany.