

**Antrag an die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg
auf Zustimmung zur Durchführung einer
klinischen Prüfung**

1. Titel des Projektes, § 7 Abs. 2 Nr. 2 GCP-V	Systemische Freisetzung von Wachstumsfaktoren nach Radioembolisation hepatischer Malignome.
Akronym	SWARM
Deutsches Register für Klinische Studien	DRKS00009916
2. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele (Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen), § 7 Abs. 2 Nr. 9 GCP-V	<p>Patienten mit primären (HCC, CCC) und sekundären (Metastasen) Lebermalignomen bei denen eine Radioembolisation (RE) vorgesehen ist.</p> <p><u>Haupthypothese:</u> Die Radioembolisation hepatischer Malignome führt zu einer Freisetzung von Wachstumsfaktoren um eine kompensatorische Leberregeneration zu induzieren. Gleichzeitig führen die freigesetzten Faktoren zu einer verstärkten Proliferation noch nicht therapierten Tumorgewebes.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Abklärung der Konzentrationen freigesetzter Wachstumsfaktoren nach Radioembolisation hepatischer Malignome.</p> <p><u>Ferner erarbeiten von Basis-/Grundlagenwissen:</u> Korrelation der Konzentration freigesetzter Wachstumsfaktoren mit</p> <ul style="list-style-type: none"> -der Wachstumstendenz nicht therapierter Tumoranteile und Leberanteile (MRT). -klassischen onkologischen Studienendpunkten (PFS, OS)

	<p>-Korrelation des Basiswertes des Interleukin 6 mit einer späteren Lebertoxizität und des Überlebens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Konzentration von immunologisch wirksamen endogenen (Gefahren)molekülen vor und nach Therapie • Korrelation der Konzentration von endogenen (Gefahren)molekülen mit: <ul style="list-style-type: none"> - der Wachstumstendenz nicht therapierter Tumoranteile und Leberanteile - klassischen onkologischen Studienendpunkten (PFS, OS) - einer späteren Lebertoxizität und des Überlebens
<p>3. Erläuterung der Bedeutung der Klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 1 GCP-V</p>	<p>Bei der Radioembolisation werden primäre und sekundäre Lebermalignome mit Yttrium-90 (Beta-Strahler) oder ⁶⁶Ho-QuiremSpheres (klinische Routineverfahren) beladenen Mikrosphären transarteriell, mikrokathetergestützt embolisiert. Hierbei geht die tumorizide Wirkung primär von der Beta-Strahlung der Partikel und nicht vom Embolisierungseffekt aus. Durch die unselektive Applikation der Mikrosphären in die Leberarterien kommt es neben der Bestrahlung von Tumorgewebe auch zu einer Strahlenbelastung des Leberparenchyms. Da die Radioembolisation zur Prophylaxe einer radiogen induzierten</p>

Lebererkrankung sequentiell (z.B. erst rechter, nach 4-8 Wochen linker Leberlappen) durchgeführt wird, kann nach dem therapiefreien Intervall, ähnlich wie nach Hemihepatektomie oder einseitiger Pfortaderembolisation, eine durch den Strahlenschaden bewirkte kompensatorische Hypertrophie des noch nicht behandelten Leberlappens beobachtet werden. Aus Tierversuchen und bei Zuständen nach Hemihepatektomie beim Menschen ist bekannt, dass diese Wachstumsprozesse durch bestimmte systemisch freigesetzte Wachstumsfaktoren (Mitogene) reguliert werden. Die Rezeptoren dieser Faktoren werden jedoch nicht nur auf funktionellem Lebergewebe, sondern auch auf zahlreichen Tumorzellen exprimiert, so dass zumindest hypothetisch ein wachstumsfördernder Reiz für noch nicht therapiertes Tumorgewebe (z.B. auf Metastasen der linken Leberseite nach rechtsseitiger Radioembolisation) angenommen werden kann.

Inwiefern die Radioembolisation eine Ausschüttung von Wachstumsfaktoren induziert ist völlig unbekannt. Wissen hierrüber wäre klinisch höchst relevant, da einer wachstumsfaktorbedingten Tumorpheriferation beispielsweise mit Wachstumsfaktorinhibitoren oder Rezeptorblockern therapeutisch entgegengesteuert werden könnte.

Die Auswirkung der Therapie auf die Freisetzung von endogenen Gefahrenmolekülen und immunogenen Faktoren ist bislang unbekannt. Diese werden im Rahmen von pathologischen Veränderungen oder Zellstress freigesetzt, bzw. gelangen bei Zellschädigung/-Tod in den Kreislauf, und können über Blutproben detektiert werden.

Das Monitoring vom Krankheitsverlauf/-Progress

ist entscheidend für die Prognose, potenzielle weitere therapeutische und/oder palliative Strategien. Daher bieten sich endogene Gefahrenmoleküle und immunologisch wirksame Faktoren hervorragend als nicht-invasive potenzielle Tests hierfür an. Da jedoch die endogenen Gefahrenmoleküle und immunologisch wirksame Faktoren einerseits als Indikatoren für den Therapieerfolg und andererseits als therapeutische Ansatzpunkte dienen können, ist deren Erforschung im Rahmen klinischer Studien von höchster Bedeutung.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass entweder frei- oder in extrazelluläre Vesikel-verpackte zirkulierende nicht-kodierende Nukleinsäuren, wie die nicht-kodierende miRNA nach Apoptose, Nekrose oder durch aktive Sekretion in die Zirkulation gelangen. Erhöhte Spiegel der zellfreien Nukleinsäuren sind mit der Initiation und Progression von Tumorpathologien assoziiert worden. Ähnliche Daten gibt es auch zum HCC, die somit Notwendigkeit dieser Studie untermauern. So wurde bereits gezeigt, dass die Spiegel der let-7a/7c/7d-5p (let-7s) und anderer Mikro-RNA wie miRNA-29a, -92a, -122, -146a, and -222 mit der Progression der Leberpathologien korrelieren.

Zudem konnte in *in vivo*-Studien die Bedeutung von endogenen Gefahrenmolekülen (bspw. Receptor for advanced glycation end products of proteins, RAGE, High mobility group box proetin, HMGB1, usw.), Apoptose-, Differenzierungs-, Gewebeumbau- und Stoffwechselmarker und

	<p>inflammatorischen Faktoren wie Interleukinen (IL) bspw. IL-33 im Rahmen des IL-33/ST2-NF-κB Signaling in hepatischen Makrophagen, IL-1beta und Caspase 1 im Rahmen der Inflammasomaktivierung in Monozyten, IL-10 bei der T-Zellproliferation, bei pathologischen Veränderungen der Leber nachgewiesen werden. Daher soll die lokale Konzentration von diesen Faktoren bei der routinemäßigen Biopsiegewinnung, und die systemische Ausschwemmung, in den Blutproben im Verlauf, analysiert werden.</p> <p>Die vorgestellte Studie ist als Pilotstudie gedacht um Grundlagenwissen in diesem Bereich zu schaffen und um möglichen klinischen Folgestudien den Weg zu ebnen.</p> <p>Im Rahmen dieser Pilotstudie soll prospektiv eine konfirmative Analyse zum prädiktiven Wert des Interleukin 6 vor Radioembolisation bzgl einer späteren Lebertoxizität und des Überlebens erfolgen. Eine explorative Analyse (Ethikantrag:V1.2.....) hierzu indiziert eine hochsignifikante Prädiktion einer ungünstigen Überlebensspanne und einer signifikanten Leberfunktionsstörung, sobald der initiale (vor Radioembolisation) Interleukin-6 Wert über 6,53pg/ml betrug.</p>
<p>4. Studiendesign (randomisiert, placebokontrolliert...), § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V</p>	<p>monozentrisch, einarmig, prospektiv, Beobachtungsstudie</p> <p>Einschluss von 600 Patienten (4-Jahreskollektiv) mit primären und sekundären Lebermalignomen, bei denen eine Radioembolisation vorgesehen ist.</p> <p>Die erste Interim-Analyse erfolgt nach 13, eine zweite</p>

	<p>nach 26 Patienten (die krumme Zahl ergibt sich aus den vorliegenden 40-Messfeldern auf ELISA-Platten: 13 Serumproben X 3 Zeitpunkte = 39 Messungen (40 Messfelder/ELISA Platte).</p> <p>Im weiteren Verlauf sollen zur Kosteneindämmung nur bei den 10% Patienten mit maximalem vs. derer mit minimalem Tumorwachstum (Vergleich Leber-MR vor und 4-6 Wochen nach Radioembolisation) die aus der Interimsanalyse relevanten Wachstumsfaktoren bestimmt werden. Angestrebt wird der Einschluss von 600 Patienten (4-Jahreskollektiv).</p> <p>Zusätzlich wird bei ca. 150 Patienten aus der aus klinischem Standard erfolgende Blutentnahme vor Radioembolisation der Interleukin 6 Wert bestimmt.</p>
<p>5. Bezeichnung und Charakterisierung, (auch Dosierung) der Prüfpräparate (Wirkstoff und Placebo) und ihrer Wirkstoffe, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V, § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V</p>	<p>na</p>
<p>6. Beschreibung der vorgesehenen Behandlung/Untersuchungsmethoden und Dauer sowie evtl. Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Behandlung/Untersuchungen, § 7 Abs. 3 Nr. 10 GCP-V</p>	<p>Die durchgeführte Radioembolisation bei hepatischen Malignomen entspricht dem Routineverfahren. Es kommt im Rahmen der Studie zu keiner Abweichung vom üblichen Therapieablauf. Die Entnahme der Biopsie erfolgt im Rahmen der Diagnosesicherung vor Therapiebeginn (Routine). Die Blutentnahme für die Faktorenbestimmung aus peripherem venösen Blut (zwei Röhrchen Serum und ein EDTA-Röhrchen (je 8 ml) - vor Therapie, nach erster Radioembolisation, vor zweiter Radioembolisation) und während der klinischen Observationsphase erfolgt im Rahmen der Routinelaborentnahme.</p> <p>Der zusätzlich zu bestimmende Interleukin 6 Wert vor Radioembolisation wird im Routinelabor mitbestimmt.</p> <p>Darüber hinaus wird die routinemäßig</p>

	<p>entnommene Biopsieprobe zur Bestimmung lokaler Faktoren verwendet. Die gewonnenen Serum- und Plasmaproben werden bis zur Bestimmung der o.b. Faktoren gelagert. Die restlichen Zellen, die sonst verworfen würden, werden phänotypisiert und auf ihre Aktivierung hin (bspw. Inflammasom, ROS-Produktion, T-Zell-Proliferation) untersucht. Durch die Studie kommt es zu keinem Zeitpunkt zu Abweichungen im normalen Ablauf der Therapie. Die Patienten sind auch keinen weiteren Risiken ausgesetzt.</p>
<p>7. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 2 GCP-V</p>	<p>Komplikationsmöglichkeiten bestehen in den Risiken der Intervention, die auch außerhalb der Studie im Rahmen der Routinebehandlung zum Tragen kämen: Blutung, Infektion, Abszess u.ä. Insofern ist kein höheres Risiko gegenüber Nichtstudienteilnehmern zu erwarten.</p> <p>Bezüglich des Nutzens im Hinblick auf die Laboruntersuchungen, ist ebenso kein direkter zusätzlicher Nutzen für die Patienten aus dieser Studie zu erwarten. Der erwartete Nutzen durch die aus der Studie hervorgegangenen Erkenntnisse könnten künftig helfen, einerseits den Krankheitsverlauf besser klinisch abschätzen zu können, um eventuell auch Patienten mit erwartet geringen Therapieerfolgen zu identifizieren. Andererseits können sie Ergebnisse Rückschlüsse über den Therapieerfolg geben, und ob ggf. alternative Maßnahmen notwendig sind. So sollten langfristig belastbare Therapieansätze reduziert werden.</p>
<p>a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer</p>	<p>keiner</p>

<p>b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen</p>	<p>Im Allgemeinen noch nicht abschätzbar. Die Bestätigung der Erkenntnis, dass womöglich ein initial erhöhter Interleukin 6 Wert eine schlechte Überlebensprognose bei zusätzlich erhöhtem Risiko für eine Leberfunktionsstörung vorhersagt, könnte jedoch zu einer deutlich besseren Patientenselektion führen. U.a. könnte man so vermeiden, dass Patienten einer scheinbar effektlosen (aber potentiell nebenwirkungsassoziierten) Therapie zugeführt werden.</p>
<p>c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)</p>	<p>Es sind keine zusätzlichen Risiken oder Belastungen zu erwarten, die über die im üblichen diagnostischen und therapeutischen Prozedere involvierten Belastungen hinausgehen.</p>
<p>8. Abbruch- und Aussetzungskriterien, § 7 Abs. 3 Nr. 17 GCP-V</p>	<p>Patienten die ihre Einwilligung entziehen werden aus der Studie ausgeschlossen, die entnommenen Proben vernichtet.</p> <p>Ferner gelten folgende Ausschlusskriterien: → siehe Punkt 11</p>
<p>09. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen, § 7 Abs. 2 Nr. 10 GCP-V</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von 600 Patienten mit primären (HCC, CCC) und sekundären (Metastasen) Lebermalignomen (ca. 4-Jahreskollektiv), bei denen eine Radioembolisation vorgesehen ist. • Männliche und weibliche Probanden • > 18 Jahren • Für die Zusatzanalyse des Interleukin 6 Wertes vor Radioembolisation sind gemäß der Ergebnisse der explorativen Analyse und einer Fallzahlberechnung 46 Patienten je Gruppe (kleiner vs größer 6,53 pg/ml) notwendig. Da eine ungleichmäßige Verteilung der Interleukin 6 Werte vor Radioembolisation bzgl. der Gruppeneinteilung mgl. ist, wird angenommen, dass bei max 150

	<p>Patienten die zusätzliche Laborwertbestimmung aus der routinemäßig durchgeführten Blutentnahme notwendig ist.</p>
<p>10. Statistische Planung und Angabe sowie biometrische Begründung der Fallzahl, § 7 Abs. 2 Nr. 11 GCP-V</p>	<p>Da es sich hier um eine Pilotstudie handelt bei denen die Größen der zu untersuchenden Variablen unbekannt sind, ist die Planung der genauen Fallzahl problematisch. Untersuchungen an maximal 300 Patienten erscheinen jedoch realistisch, was die Möglichkeit der Rekrutierung und der durch diese Fallzahl erreichen Aussagen angeht. Für die Datenbeurteilung werden deskriptive und analytische Verfahren der nichtparametrischen Statistik zur Anwendung kommen.</p> <p>Für die Zusatzanalyse des Interleukin 6 Wertes vor Radioembolisation sind gemäß der Ergebnisse der explorativen Analyse und einer Fallzahlberechnung 46 Patienten je Gruppe (kleiner vs größer 6,53 pg/ml) notwendig.</p>
<p>11. Rekrutierung: a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien, § 7 Abs. 3 Nr. 11 GCP-V</p>	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hepatische Primär- und Sekundärtumoren • männlich oder weiblich, • >18 Jahre • Indikation zur Radioembolisation • Einverständnis an allen Studienprozeduren teilzunehmen • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Chemotherapie pausiert seit min. 2 Wochen vor Einschluss • Cortisontherapie pausiert seit min 2 Wochen vor Einschluss <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung < 3 Monate • hepatische Tumorlast > 70% • chronische Infektionen • ausgeprägter Aszites

	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen für Angiographie, MRT-Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA), Röntgenkontrastmittel, MRT und CT • schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (NYHA III/IV) • thrombotische oder embolische Ereignisse in den letzten 6 Monaten (Schlaganfall/TIA) • Immunsuppression (z.B. bei Z.n. Transplantation) oder HIV, insbesondere Cortisondauertherapie • Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen
b. Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung), § 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V	Die Patienten werden den Einschlusskriterien entsprechend selektiert, über den Ablauf aufgeklärt und informiert. Nach deren Einverständniserklärung erfolgt die Therapie in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin durch den Studienleiter und Prüfärzte.
c. Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden; diese muss eine Erklärung enthalten, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden, § 7 Abs. 2 Nr. 15 GCP-V.	Die Patienten unterschreiben eine Einverständniserklärung, in der sie sich zur Studienteilnahme bereit erklären. Weiterhin willigen sie nach ausführlicher Aufklärung darin ein, dass Ihre Daten für die Auswertung und anschließende Veröffentlichung in pseudonymisierter Form verwendet werden. Wird eine solche Zustimmung seitens des Patienten nicht gegeben, werden keine studienbezogenen Daten gespeichert oder ausgewertet.
12. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen, welche minderjährig und/oder einwilligungsunfähig sind, § 7 Abs. 3 Nr. 3 GCP-V	Keine Einbeziehung.
13. Ggf. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder	Entfällt.

Prüfer abhängiger Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 4 GCP-V	
14. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist, § 7 Abs. 2 Nr. 12 GCP-V.	Entfällt.
15. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen, § 7 Abs. 3 Nr. 11 GCP-V.	Eine parallele Teilnahme an einer zweiten, therapieverändernden Studie ist nicht zulässig. Eine Teilnahme an weiteren, beobachtenden Studien (einschl. nicht-invasiver Diagnostik und Blutentnahmen) ist zulässig.
16. Angaben und Begründung der Höhe der Entschädigung für Studienteilnehmer, § 7 Abs. 3 Nr. 14 GCP-V	Es erfolgt keine Honorierung der Patienten.
17. Plan für die Weiterbehandlung und med. Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 13 GCP-V	Nach bestem medizinischen Standard.
18. Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer), § 7 Abs. 3 Nr. 13 GCP-V	Es ist keine Zusatzversicherung notwendig.
19. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert	Entfällt.

werden soll, § 7 Abs. 3 Nr. 12 GCP-V	
20. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes, § 7 Abs. 3 Nr.15 GCP-V	Im Sinne des Bundesdatenschutzgesetzes(BDSG) werden alle notwendigen Maßnahmen ergriffen den Einzelnen davor zu schützen, dass er durch den Umgang mit seinen personenbezogenen Daten in seinem Persönlichkeitsrecht beeinträchtigt wird. Die personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert erfasst.
21. Angabe der Berufe von Prüfern, welche nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seiner Ausübung voraussetzenden Erfahrung in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufes rechtfertigen, § 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V	Entfällt.
22. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V	Die erhobenen Befunde, Messergebnisse und alle gemäß Prüfplan erhobenen Daten werden in die Prüfbögen eingetragen. Die Anzahl und Aufeinanderfolge der vorgesehenen Untersuchungen sind dem Prüfungsdesign zu entnehmen und entsprechen dem Routineverlauf. Der Datenumfang und der vorgesehene Zeitraum der Studie machen es erforderlich, sowohl das Studienmonitoring als auch die biometrische Auswertung durch eine Datenbank zu unterstützen. Dadurch soll ein zeitnahes Erfassen und Evaluieren der Studiendaten erreicht sowie eine kontinuierliche Kontrolle auf Datenvollständigkeit und -

	Richtigkeit garantiert werden. Mit der Datenbank ist es außerdem möglich, von Anfang an eine exploratorische Datenanalyse studienbegleitend durchzuführen.
23. Name und Anschrift des/der Prüfer/Hauptprüfer/Leiter der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V(sofern nicht in der Anlage aufgeführt)	<p>Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. M. Pech Prüfer, Koordinator: Dr. M. Powerski</p> <p>Prüfer: Prof. F. Fischbach Prüfer: Dr. C. Heinze</p> <p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Universitätsklinik Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p>
24. Name und Anschrift der Einrichtungen, die als Prüfstellen oder Prüflabor in die klinische Prüfung einbezogen sind, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V (sofern nicht in der Anlage aufgeführt)	<p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p>
25. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 5 GCP-V	Über das Drittmittelkonto der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin.
a. Finanzierungsquelle (Name und Sitz)	Keine
b. Höhe der Kosten	Keine
c. Höhe der Kostenerstattung	Keine
26. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten, § 7 Abs. 3 Nr. 7 GCP-V	Kein wirtschaftliches Interesse

(möglichst ein "financial disclosure statement" beifügen)	
27.Hinsichtlich der Publikation zwischen dem Sponsor und Prüfer getroffene Vereinbarungen, vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 16 GCP-V	Keine Vereinbarung
28. Name oder Firma und Anschrift, Tel., Fax und E-Mail des Sponsors (d.h. desjenigen, welcher die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der Studie übernimmt) und ggf. seines in der EU oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters, § 7 Abs. 2 Nr. 4 GCP-V	Entfällt.
29. Ggf: Mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethikkommissionen anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethikkommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 14 GCP-V.	Entfällt.

30. <i>Optional:</i> Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des Data Safety Monitoring Boards (DSMB/DMB)	
31. <i>Optional:</i> Angabe zur Registrierung der geplanten Studie in Deutschland	
32. <i>Optional:</i> Zustimmungende Voten von Ethikkommissionen anderer EU-Mitgliedstaaten	
33. <i>Optional:</i> Wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben (Modul 2 Nr. 2)	
34. <i>Optional:</i> Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der laufenden und vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Wirksubstanz (Modul 2 Nr. 12)	
35. <i>Optional:</i> Maßnahmen zur Risikobeherrschung (Notfallausrüstung etc.)	
36. <i>Optional:</i> Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt/die Studienärztin zugleich der/die Behandelnde?) (Modul 2 Nr. 14)	
37. <i>Optional:</i> Dokumentationsverfahren (Verweis auf CRF-Bögen möglich)	CRF Bogen mit Prüfplan liegt vor
38. <i>Optional:</i> Methoden, unerwünschte Nebenwirkungen festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ??), (Modul 2 Nr. 17)	

<p>39. <i>Optional:</i> Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Verschlüsselung der Daten von Studienteilnehmern, (Modul 2 Nr. 18)</p>	<p>Die entnommenen Proben werden anonymisiert gelagert und zwei Jahre nach Abschluss der Studie unwiederbringlich vernichtet.</p>
<p>40. <i>Optional:</i> Name oder Firma und Anschrift des externen Monitors (nach vgl. Art. 1 Abs. 4 RiLi 2001/20/EG i.V.m. Abschnitt: 5.18 der GCP/ICH-Guidelines ist ein ext. Monitoring vorgeschrieben)</p>	

Financial disclosure statement

Die Unterzeichner erklären, dass sie keinerlei finanzielle oder wirtschaftliche Interessen mit den Herstellern der Produkte verbindet, die im Rahmen der geplanten Studie zur Anwendung kommen.

Magdeburg, den 12.07.2018

Dr. med. Maciej Powerski	

Ich versichere hiermit, dass die in diesem Antrag gegebenen Informationen richtig sind. Ich bin der Auffassung, dass es möglich ist, die o. g. Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den nationalen Rechtsvorschriften und den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis durchzuführen.

Prof. Dr. med. Maciej Pech

Adresse: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Leipziger Strasse 44
39120 Magdeburg
Tel. 0391 – 67 13030
Fax. 0391 – 67 13029

Stempel und Unterschrift: