

Patienteninformation und Einwilligung

zur Teilnahme an der

FIRST-MAPPP-Studie (2010-024621-20)

(First International Randomized Study in
Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma)

Erste internationale randomisierte Studie bei
malignen progressiven Phäochromozytomen und Paragangliomen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein Phäochromozytom oder Paragangliom in einem fortgeschrittenen, bereits metastasierten Erkrankungsstadium diagnostiziert. Da es für diese Situation zum jetzigen Zeitpunkt noch keine etablierte Therapie gibt, möchten wir Sie fragen, ob Sie an einer klinischen Untersuchung teilnehmen möchten. Hierbei wollen wir die Wirksamkeit eines neuen und aus unserer Sicht viel versprechenden Medikamentes (**Sunitinib**) untersuchen. In dem vorliegenden Informationsblatt stellen wir Ihnen nun den genauen Ablauf und die Ziele der hierfür ins Leben gerufenen **FIRST-MAPPP-Studie** vor.

Bitte lesen Sie diese Patienteninformationen sorgfältig durch, anschließend wird ein Studienarzt ein 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. Vor Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme sollten Sie die Studie vollständig verstanden haben. Die Teilnahme ist freiwillig und kann zu jedem Zeitpunkt durch Sie ohne Angabe von Gründen beendet werden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen.

1. Warum wird die Studie durchgeführt?

Ziel der FIRST-MAPPP-Studie ist es, bei Patienten mit einem fortgeschrittenen metastasierten Phäochromozytom oder Paragangliom die Wirksamkeit des neuen Medikamentes Sunitinib beurteilen zu können. Sunitinib ist ein sogenannter Multi-Tyrosinkinase-Hemmstoff, der sich gegen Wachstumsbotenstoffe des Tumors und dessen Gefäßen richtet. Bisher wurde Sunitinib bereits erfolgreich zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs und bestimmten Tumoren des Magen-Darm-Traktes eingesetzt und ist hierfür unter dem Handelsnamen Sutent® in Deutschland zugelassen. In letzter Zeit wurden zudem mehrere Studien veröffentlicht, die über gute Erfolge bei der Behandlung bei anderen Tumorerkrankungen berichten.

Als hauptsächlicher Zielpunkt der aktuellen Studie wurde das Tumoransprechen nach einer 12-monatigen Therapie mit Sunitinib festgelegt. Daneben sollen mögliche Veränderungen der Lebensqualität untersucht sowie Blutproben analysiert werden, um Marker zu identifizieren, welche zur Abschätzung von Erkrankungsprognose und Therapieansprechen dienen könnten.

2. Wer organisiert und finanziert die Studie?

In letzter Zeit haben sich europaweit spezialisierte Zentren zusammengeschlossen, um die Versorgung von Patienten mit seltenen endokrinologischen Tumorerkrankungen zu verbessern. Hierunter finden sich nicht nur endokrinologische, sondern auch chirurgische, urologische und onkologische Kollegen. Nur durch einen derartigen Zusammenschluss ist es möglich, eine ausreichend große Anzahl von Patienten in Studien zu behandeln, um später sichere Aussagen über die Wirksamkeit neuer Medikamente machen zu können. Die aktuelle Studie wird von dem europäischen Nebennierentumornetzwerk „European Network for the Study of Adrenal Tumors“ organisiert. Die Leitung der Studie hat Prof. Dr. Eric Baudin (Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankreich), der zusammen mit vielen anderen Kollegen (u. a. Prof. Dr. Fassnacht, Würzburg; Prof. Dr. Eisenhofer, Dresden; Prof. Dr. Beuschlein, München) auch für das Studienprotokoll verantwortlich ist. Die Studie wird hauptsächlich durch Gelder des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und der Europäischen Union finanziert, die Studienmedikation wird von der Pharmafirma Pfizer zur Verfügung gestellt.

3. Wie ist der Ablauf der Studie?

An der aktuellen klinischen Studie können Patienten teilnehmen, die in ausgesuchten Studienzentren in Europa (u. a. Deutschland, Frankreich, Italien) sowie den Vereinigten Staaten von Amerika betreut werden. Die Studie ist eine sogenannte randomisierte, doppelt-geblindete, internationale Multicenterstudie. Was verbirgt sich hinter diesen Begriffen? Randomisiert bedeutet, dass Sie zufällig einer der beiden Studiengruppen (siehe unten) zugeordnet werden. Die genaue Zuordnung erfahren während der Studie weder Sie noch wir als Ihre Studienärzte. Dies besagt der Begriff doppel-geblindet. Internationale Multicenterstudie besagt, dass viele Zentren aus unterschiedlichen Ländern an der Studie teilnehmen.

Zur Teilnahme müssen die Patienten bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, während bestimmte Ausschlusskriterien nicht gegeben sein dürfen. Dies überprüft der Studienarzt vor Beginn der Studie, indem Ihre bisherige Krankengeschichte aufgenommen wird und Sie umfassend körperlich untersucht werden.

Die Studie ist in zwei Stufen geplant. Während einer ersten Phase werden insgesamt 34 Patienten beiderlei Geschlechts zu gleichen Teilen auf zwei Gruppen verteilt. Während die Patienten der einen Gruppe täglich eine Kapsel Sunitinib erhalten, wird den Patienten der anderen Gruppe täglich eine Kapsel ohne Wirkstoff (d.h. ein sogenannter Placebo) verabreicht. Sunitinib wird dabei in Form von Gelatine-Kapseln eingenommen, die äußerlich nicht von den Placebo-Kapseln zu unterscheiden sind.

Wenn Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben, werden Sie zufällig in eine der beiden Studiengruppen (Gabe von Sunitinib bzw. Gabe eines Placebos) eingeteilt. Die Gruppenverteilung wird von einem Computer vorgenommen, auf den die Studienärzte keinen Einfluss haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie der Sunitinib-Gruppe zugeordnet werden, beträgt somit 50% und ist mit dem Ergebnis eines Münzwurfes zu vergleichen. Eine derartige Zufallsentscheidung ist erforderlich, um von außen keinen Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen zu können. Daher wissen auch die betreuenden Studienärzte nicht, ob Sie mit Sunitinib behandelt werden oder die Placebo-Kapseln erhalten. Die Information, welcher Gruppe man zugeordnet ist, ist hinterlegt und wenn dies aus medizinischen Gründen notfallmäßig erforderlich sein sollte, verfügbar. Ansonsten erfährt man erst im Falle eines dokumentieren Fortschreitens der Erkrankung die Zuordnung.

Nachdem 34 Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden, erfolgt eine erste Datenauswertung. Wird bei mindestens 4 Patienten in der Sunitinib-Gruppe der Zielpunkt „Stop

des Tumorwachstums nach 12 Monaten Behandlung“ erreicht, werden in einer zweiten Phase 40 weitere Patienten in die Studie eingeschlossen. Somit könnten weltweit maximal 74 Patienten an der Studie teilnehmen. Wird hingegen in der ersten Stufe bei weniger als 4 Patienten der Zielpunkt erreicht, so wird die Studie beendet. Falls die Studie vorzeitig abgebrochen wird, erfahren alle Patienten, ob sie Sunitinib oder Placebo erhalten haben.

Die maximale Gesamtdauer der Behandlung innerhalb der Studie beträgt für jeden Patienten 24 Monate. In dieser Zeit muss sich der Patient regelmäßig (in der Regel etwa alle 4 Wochen) in seinem jeweiligen Studienzentrum vorstellen. Aus Sicherheitsgründen erfolgen in den ersten 4 Wochen sogar wöchentliche Kontrollen. Bei allen Vorstellungen werden Nebenwirkungen, besondere Vorkommnisse und die aktuelle Lebensqualität erfragt, zudem erfolgen eine körperliche Untersuchung durch den Studienarzt, eine radiologische und nuklearmedizinische Bildgebung (Details siehe unten) sowie eine Laboranalyse von Blut- und Urinproben. Alle geplanten Untersuchungen sind bei beiden Patientengruppen identisch. Eine detaillierte Darstellung finden Sie in der folgenden Tabelle sowie in dem sich anschließenden Text.

	Ausgangs- untersuchung	Untersuchung alle 4 Wochen	Untersuchung alle 12 Wochen	Bemerkung
Einwilligungserklärung	X			
Ärztliche Befragung und Untersuchung	X	X	X	
Schwangerschaftstest	X			Nur bei Frauen vor den Wechseljahren
Herzultraschall (Echokardiographie)	X			Im Verlauf nur bei Problemen mit der Herzfunktion; sonst nach 24 Monaten
24-h-Blutdruckmessung	X			
Blutdruck-Selbstmessung		X	X	Die Anzahl der Messung ist abhängig vom Blutdruck.
EKG	X	X	X	
Blutuntersuchung (5 ml) für genetische Analysen	X			
Blutentnahme (6 ml) und Urinuntersuchung für Sicherheitsparameter	X	X	X	in den ersten 4 Wochen wöchentlich
CT / MRT	X		X	
FDG-PET (oder MIBG-Szintigraphie oder DOTA-TATE-PET)	X		X	
Hormonanalysen (je 18 ml Blut und 24-Stunden-Sammelurin)	X		X	
Fragebögen zu Lebensqualität und möglichen Schmerzen	X		X	

Bei jeder Vorstellung erfolgen eine Befragung sowie eine körperliche Untersuchung durch einen Arzt, zudem wird routinemäßig ein EKG durchgeführt. Alle 24 Monate erfolgt ein Ultraschall des Herzens. Da neben der Hemmung des Tumorwachstums eine positive Beeinflussung der Lebensqualität entscheidend ist, werden Sie zudem gebeten, bei jeder Verlaufskontrolle einen standardisierten Fragebogen auszufüllen und Angaben zu möglichen Schmerzen zu machen.

Da Sunitinib zu einer Verschlechterung des Blutdrucks führen kann und dies bei Patienten mit Phäochromozytom bzw. Paragangliom besonders gefährlich ist, werden der Blutdruck und mögliche Folgeerscheinungen zu Ihrer Sicherheit sehr genau überwacht. Hierzu werden vor Studienbeginn unter anderem eine 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie eine Untersuchung eines 24-Stunden-Sammelurins durchgeführt. Zusätzlich bekommen Sie beigebracht, sich selbst den Blutdruck zu messen. Zuhause sollen Sie später regelmäßig den Blutdruck bestimmen und die Werte in ein Studientagebuch eintragen. Sollte der Blutdruck um mehr als 20 mmHg ansteigen oder der obere Wert über 160 mmHg liegen, sollen Sie den Studienarzt kontaktieren, damit die Blutdruckmedikamente entsprechend angepasst werden können.

Aus Sicherheitsgründen werden auch regelmäßig Ihre Leber- und Nierenfunktion, das Blutbild sowie der Blutsalze (sogenannt Elektrolyte) kontrolliert. Hierfür werden jeweils 6 ml Blut und eine Urinprobe benötigt.

Da bei etwa einem Drittel der Patienten mit einem malignen Phäochromozytom bzw. Paragangliom Veränderungen im genetischen Code (sogenannte Mutationen) vorkommen, wird zu Beginn der Studie eine Blutprobe (5 ml) entnommen, um entsprechende Untersuchungen vornehmen zu können. Diese sind Teil der Routinediagnostik bei Patienten mit malignem Phäochromozytom und Paragangliom – im Rahmen der Studie wird somit nur die Durchführung sichergestellt. Falls bei Ihnen jedoch bereits die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen vorliegen, müssen diese nicht wiederholt werden.

Im Rahmen der radiologischen Bildgebung werden sowohl der Brustkorb als auch der Bauchraum mittels einer Computertomographie (CT) oder einer Kernspintomographie (MRT) untersucht. Zusätzlich wird bei jedem Studienteilnehmer jeweils alle 3 Monate eine nuklearmedizinische Untersuchung durchgeführt. Dies ist entweder eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche nach Gabe einer radioaktiv markierten Zuckerlösung (als sogenanntes FDG-PET) oder des radioaktiv markierten Medikaments DOTA-TATE (als sogenanntes DOTA-TATE-PET) durchgeführt wird, oder eine Szintigraphie mit vorheriger Gabe

der radioaktiv markierten Substanz Metaiodobenzylguanidine (sogenannte MIBG-Szintigraphie). Mit diesen nuklearmedizinischen Untersuchungen, die in den meisten Studienzentren bereits zur Routinediagnostik gehören, erhofft man sich eine noch genauere Information über den Verlauf der Erkrankung. Welches dieser nuklearmedizinischen Verfahren zum Einsatz kommt, entscheidet Ihr Studienarzt. Entscheidend hierfür ist, welches Verfahren bei Ihnen die genauesten Informationen über den Tumor zulässt. In einigen Zentren (z. B. bei uns in Würzburg) wird man die CT-Untersuchung möglicherweise direkt mit der PET-Untersuchung kombinieren können, so dass nur eine Untersuchung notwendig ist. Dies muss aber im Einzelfall von Ihrem Studienarzt festgelegt werden.

Zusätzlich zu der Bildgebung erfolgt eine regelmäßige Bestimmung der entsprechenden Hormonwerte. Hierzu bringen Sie alle 3 Monate einen 24-Stunden-Sammelurin zum Untersuchungstermin mit, vor Ort werden Ihnen dann noch jeweils 18 ml Blut abgenommen. Von diesem Blut sind 8 ml für die Bestimmung bestimmter Hormone (der sogenannten Metanephrine) vorgesehen, welche routinemäßig als Verlaufsparemeter gemessen werden.

Bei der gleichen Blutentnahme werden zusätzlich 10 ml Blut zur Etablierung von Marker (z.B. spezielle Hormone bzw. andere Stoffe im Blut) für das Therapieansprechen entnommen. Diesen rein wissenschaftlichen Zusatzuntersuchungen muss gesondert zugestimmt werden, sie können jedoch auch ohne Angabe von Gründen ablehnt werden.

Kommt es bei Ihnen im Verlauf der Studie zu einem Fortschreiten der Erkrankung, kann der Studienarzt beantragen zu erfahren, ob Sie mit Sunitinib oder dem Placebo behandelt wurden. Im Falle einer Behandlung mit dem Placebo wird Ihnen dann angeboten, anschließend mit Sunitinib weiterbehandelt zu werden.

Sollte es bei Ihnen trotz Gabe von Sunitinib zu einer weiteren Verschlechterung Ihrer Erkrankungssituation kommen, erfolgt Ihre weitere Behandlung außerhalb der Studie. In diesem Fall wird Ihr Studienarzt geeignete therapeutische Alternativen mit Ihnen besprechen. Da allerdings auch Aussagen darüber getroffen werden sollen, wie sich die Gabe von Sunitinib auf das Langzeitüberleben auswirkt, werden Patienten auch nach Ihrem eigentlichen Studienabschluss im Abstand von etwa 3 Monaten regelmäßig kontaktiert (z. B. per Telefon). Selbstverständlich können Sie auch nach frühzeitigem Studienabschluss oder regulärem Studienende von uns weiterbetreut werden. Auch können Sie die Teilnahme an dieser Studie zu

jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen würden.

4. Welcher Nutzen und welche Risiken sind mit einer Studienteilnahme verbunden?

Wie bereits zuvor erwähnt gibt es für Ihre jetzige Erkrankungssituation nach aktuellem Erkenntnisstand keine etablierte Therapie. Im Falle einer Studienteilnahme helfen Sie jedoch mit, neue und erfolgversprechende Behandlungsmethoden zu entwickeln oder bestehende Konzepte zu verbessern. Bei Studieneinschluss können Sie so gegebenenfalls ein Medikament erhalten, welches wir aufgrund der Erfahrung aus Laborversuchen sowie der Erfolge bei anderen Tumorerkrankungen für vielversprechend halten. Daneben werden sie während der gesamten Studiendauer in Zentren betreut, die eine große Erfahrung in der Behandlung dieser seltenen Erkrankung haben und in denen Sie mit modernsten Methoden und über die übliche Routine hinaus besonders intensiv untersucht werden. Im Fall einer Gabe von Sunitinib hoffen wir, hierdurch die Lebensqualität verbessern, die Tumormasse reduzieren und das Überleben verlängern zu können. Wie erfolgreich diese neue Therapie im Endeffekt sein wird, wird sich allerdings erst im Laufe der aktuellen Studie ergeben.

Wie Sie wissen, kann die Einnahme eines Medikamentes unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Ob jedoch ein Medikament gut vertragen wird oder es zu Nebenwirkungen kommt, ist im Voraus oft nicht zu sagen. Die Erfahrung zeigt, dass im Verlauf einer Therapie mit Sunitinib die meisten Patienten unter gewissen Einschränkungen leiden. Hierbei werden Nebenwirkungen als häufig bezeichnet, wenn mehr als 1% der Patienten betroffen sind. Von gelegentlichen Nebenwirkungen spricht man bei einer Häufigkeit zwischen 1 pro 1000 Patienten und 1 pro 100 Patienten, während eine Nebenwirkung selten genannt wird, wenn höchstens einer von 1000 Patienten betroffen ist. Unabhängig vom Schweregrad sollten diese generell dem Studienarzt mitgeteilt werden. Bisher wurden unter einer Behandlung mit Sunitinib folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- **Unspezifische Symptome** wie andauernde Müdigkeit oder körperliche Schwäche treten häufig etwa 10 bis 15 Tagen nach Therapiebeginn auf. Nach Therapieende bilden sich diese Beschwerden aber in der Regel vollständig zurück.
- **Magen-Darm-Beschwerden** (z. B. Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie Schleimhautentzündungen im Bereich von Mund, Rachen oder Speiseröhre) treten ebenfalls

häufig auf. Diesen kann gut medikamentös entgegengewirkt werden. Bei Tumoren im Magen-Darm-Bereich kann es sehr selten zu schweren Nebenwirkungen (z. B. Darmdurchbrüchen, Leberversagen oder Entzündungen der Bauchspeicheldrüse) kommen.

- **Schmerzen** im Mundbereich werden bei etwa jedem zehnten Patienten beobachtet, während etwa jeder dritte Patient von einer Veränderung des Geschmacksinnes berichtet.
- **Blutungen** wurden häufig beobachtet, zumeist treten diese aber als mildes bis moderates Nasenbluten auf. Selten kommt es zu schwereren Blutungen (z. B. im Magen-Darm-Trakt).
- **Blutbildveränderungen** wie ein vorübergehender Abfall der weißen Blutkörperchen (sogenannte Leukozyten, die unter anderem für die Abwehr von Entzündungen zuständig sind) können zwar auftreten, aber schwere Formen mit einhergehendem Fieber kommen jedoch selten vor. Während der gesamten Behandlungszeit sollten Sie auf eine gründliche Hygiene insbesondere im Bereich der Mundregion achten. Auch sollten Sie kleine Schleimhautverletzungen vermeiden, indem Sie eine weiche Zahnbürste benutzen.
- **Hautveränderungen** wie Ausschläge, Verfärbungen (auch der Haare), eine schmerzhaft Blasenbildung mit Betonung von Handinnenflächen und Fußsohlen sowie das Auftreten trockener, verdickter oder eingerissener Hautareale sind ebenfalls als mögliche Nebenwirkungen zu nennen.
- **Blutdruckerhöhungen** kommen in milder bis moderater Ausprägung häufig vor, wohingegen ein schwerer Bluthochdruck nur bei jedem 20. Patienten auftritt.
- **Thrombosen** der tiefliegenden Venen werden selten berichtet, sehr selten kommt es zu einer Embolie der Lungenarterien.
- **Hormonelle Beeinträchtigungen** treten selten auf und betreffen insbesondere die Schilddrüse. Eine mögliche Unterfunktion kann allerdings unproblematisch behandelt werden.
- **Störungen von Herzpumpfunktion und Herzrhythmus** werden selten berichtet. Bei einigen Patienten kommt es zu einer absinkenden Auswurfleistung des linken Herzens. Die Herzfunktion erholt sich jedoch meist wieder, sobald die Medikamenteneinnahme unterbrochen wird. Selten kann Sunitinib EKG-Veränderungen (sogenannte Herzrhythmusstörungen) verursachen.

- **Fieber** sollte grundsätzlich abgeklärt werden, da eine fieberhafte Erkrankung im Einzelfall lebensgefährlich werden kann. Sollten Sie im Verlauf der Therapie Fieber entwickeln, suchen Sie bitte immer umgehend Ihren Arzt auf.

Obwohl die Wirkung von Sunitinib in den letzten Jahren bereits in mehreren Studien untersucht wurde, kann es jederzeit zum Auftreten bisher unbekannter Nebenwirkungen kommen. Sollte es bei Ihnen zu anderen Beschwerden kommen als den zuvor beschriebenen, nehmen Sie bitte umgehend mit Ihrem Studienarzt Kontakt auf. Sollte es im Verlauf der Studie zudem neue Erkenntnisse geben, die einen weiteren Studienverbleib beeinflussen könnten, werden Sie hierüber umgehend von einem Studienarzt informiert.

5. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Für Ihre aktuelle Erkrankungssituation gibt es leider noch keine „Standardtherapie“. Bisher werden in Falle eines nicht operablen Phäochromozytoms bzw. Paraganglioms meist eine Therapie mit radioaktivem MIBG bzw. DOTA-TATE oder eine Chemotherapie veranlasst. Bei der MIBG-Therapie wird dieselbe radioaktive Substanz eingesetzt, die weiter oben für die Bildgebung schon beschrieben wurde. Im Falle der Therapie nimmt man allerdings wesentlich höhere Dosen an Radioaktivität, um die Tumorzellen idealerweise abzutöten. Diese Behandlung kann aber nur durchgeführt werden, wenn Ihr Tumor die Substanz MIBG ausreichend aufnimmt. Ähnlich wirkt eine DOTA-TATE-Therapie, da auch hier die Wirkung über die Gabe des radioaktiven DOTA-TATE zustande kommt. Allerdings ist die Datenlage zur DOTA-TATE-Therapie im Vergleich zur MIBG-Therapie deutlich geringer, so dass dies meist nur bei Patienten durchgeführt wird, bei denen die MIBG-Therapie nicht (mehr) möglich ist. Die Alternative zur nuklearmedizinischen Behandlung ist eine Chemotherapie mit zumeist verschiedenen Medikamenten, die Ihnen über die Blutgefäße verabreicht werden. Da es hier keinen einheitlichen Standard gibt, müssen die Details mit Ihrem Studienarzt besprochen werden. In den meisten Fällen wird diese Chemotherapie 2 bis 3 Tage gegeben und alle 3 bis 4 Wochen wiederholt.

Da es im Rahmen der FIRST-MAPPP-Studie möglich ist, dass Patienten bereits unterschiedliche Vorbehandlungen gehabt haben, kann es sein, dass bei Ihnen eine oder beide der genannten Therapieformen schon durchgeführt wurden. Falls nicht, sollten diese Alternativen in jedem Fall mit Ihnen ausführlich besprochen werden.

6. Dürfen Schwangere oder stillende Frauen an der Studie teilnehmen?

Eine Teilnahme schwangerer Frauen an dieser klinischen Prüfung ist nicht gestattet, da bei Einnahme von Sunitinib eine Schädigung des Ungeborenen nicht ausgeschlossen werden kann. Vor Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden. Daher kann in Einzelfällen eine erneute Testung erforderlich sein.

Zudem müssen während der gesamten Studiendauer anerkannt sicheren Verhütungsmaßnahmen eingehalten werden. Geeignet hierfür sind die Hormonspirale (nicht jedoch die Kupferspirale), medikamentöse Methoden (in Form oraler, injizierter oder implantierter hormonaler Kontrazeptiva), eine vollständige sexuelle Abstinenz oder das Vorliegen einer chirurgischen Sterilisation bei Ihnen oder Ihrem Partner. Bitte beachten Sie, dass Einnahmefehler, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall), die gleichzeitige Einnahme bestimmter Medikamente sowie das Vorliegen seltener Stoffwechselstörungen die empfängnisverhütende Wirkung medikamentöser Kontrazeptiva beeinträchtigen können. In diesem Fall sind zwei voneinander unabhängige sogenannte „Barrieremethoden“ (z. B. gleichzeitige Anwendung eines Kondoms sowie eines spermizidhaltigen Vaginalgels) anzuwenden. Ihr Studienarzt wird mit Ihnen eine für Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethode besprechen. Sollten Sie dennoch während der klinischen Prüfung schwanger werden oder einen entsprechenden Verdacht haben, müssen Sie umgehend Ihren Studienarzt informieren.

Auch stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen, da Sunitinib möglicherweise mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und dort zu einer Schädigung führen könnte. Da nach Gabe von Sunitinib eine bleibende Unfruchtbarkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, empfehlen wir Frauen und Männern mit zukünftigem Kinderwunsch, sich vor Therapiebeginn über die aktuellen Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit beraten zu lassen.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden von Ihnen persönliche Informationen und medizinische Befunde erhoben, welche in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert werden. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls an Dritte weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass Ihre Identität nicht direkt zu erkennen ist. Aus diesem Grund wird in der Studiendatenbank anstelle Ihres Namens ein Nummern- und Buchstabencode verwendet, um Ihre Daten richtig zuordnen zu können. Alle von Ihnen erhobenen Angaben sind gegen den unbefugten Zugriff Dritter gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

8. Was passiert mit den für wissenschaftliche Zwecke entnommenen Blut- und Urinproben?

Im Falle Ihres Einverständnisses sollen aus den entnommenen Blut- und Urinproben Marker für das Therapieansprechen identifiziert werden. Bei diesen rein wissenschaftlichen Zusatzuntersuchungen ist ein persönlicher Nutzen für Sie nicht unmittelbar zu erwarten. Im Einzelfall können die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen jedoch für spätere Therapieentscheidungen herangezogen werden. Wenn Sie daran Interesse haben, können Sie selbstverständlich über die jeweiligen Untersuchungsergebnisse unterrichtet werden.

9. Entstehen für mich durch die Studienteilnahme Kosten?

Durch die Teilnahme an der aktuellen klinischen Studie entstehen für Sie persönlich keine zusätzlichen Kosten. Die Unkosten für die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen werden normal über die Krankenkasse abgerechnet. Die Studienmedikation wird von der Pharmafirma Pfizer kostenfrei zur Verfügung gestellt. Die Erstattung weiterer Unkosten (z. B. Fahrtkosten) kann nicht erfolgen.

10. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Entsprechend der Vorgaben des Arzneimittelgesetzes sind alle Teilnehmer einer klinischen Arzneimittelstudie versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den

Versicherungsunterlagen, die Sie zusammen mit dieser Patienteninformation ausgehändigt bekommen haben. Es ist nicht zu erwarten, dass es durch die Teilnahme an der aktuellen Studie zu einer Beeinträchtigung Ihrer Gesundheit kommt. Dennoch besteht für etwaige Gesundheitsschäden, die bei der Durchführung der klinischen Studie auftreten oder auf diese zurückzuführen sind, eine entsprechende Versicherung bei der Gerling Konzern - Allgemeine Versicherungs-AG. Hierüber sind Sie bis zu einer Summe von 500.000,- Euro versichert.

Gerling Konzern - Allgemeine Versicherungs-AG

Gereonshof 8

50597 Köln

Versicherungsschein-Nr. 5701032903013

Tel.: +49 (0) 221-144-1

Um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, müssen Sie folgendes beachten:

1. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein könnte, müssen Sie der Versicherung unverzüglich mitteilen.
2. Zusätzlich müssen Sie sich an den Studienleiter und Ihre Prüfarzte wenden. Bei schwerwiegenden Gesundheitsschäden (z. B. im Falle einer Krankenhauseinweisung) muss die Meldung innerhalb von 48 Stunden erfolgen.
3. Im Schadensfall ist allen behandelnden Ärzten sowie der Versicherung auf Verlangen Auskunft zu erteilen.

Während der klinischen Studie dürfen Sie sich – außer in Nottfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit Ihrem Studienarzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen. Ausgenommen sind hiervon selbstverständlich Notfallbehandlungen, von denen Sie jedoch Ihren Studienarzt unverzüglich unterrichten müssen.

Für die Nachbeobachtungphase (nach Beendigung der Therapie mit dem Studienmedikament) besteht kein Versicherungsschutz.

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

Selbstverständlich können Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Teilnahme an der aktuellen Studie selbstständig beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile bei Ihrer weiteren medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es jedoch auch möglich, dass der Studienarzt entscheidet, Sie aus der Studie auszuschließen. Gründe hierfür können beispielsweise ein Nichtbefolgen ärztlicher Anweisungen oder das Auftreten etwaiger Sicherheitsbedenken (z. B. gravierende Nebenwirkungen) sein. Daneben kann es gegebenenfalls zu einer Studienbeendigung durch die Studienärzte oder den Sponsor kommen, ohne dass Sie auf diese Entscheidung Einfluss nehmen können (z. B. wenn die gesamte klinische Prüfung beendet wird).

Im Fall einer vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen. Der Studienarzt wird mit Ihnen zudem Ihre weitere Behandlung besprechen.

12. Was sollten Sie sonst noch wissen bzw. beachten?

1. Mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung stimmen Sie der Studienteilnahme zu.
2. Sie sollten zu den vorgesehenen Untersuchungsterminen unbedingt erscheinen.
3. Die ausdrücklichen Anweisungen des Studienarztes müssen befolgt werden.
4. Während der Studie dürfen Sie sich – außer in Notfällen – nur nach Rücksprache mit dem für die Studie verantwortlichen Arzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen. Er wird dann darüber entscheiden, ob unter Berücksichtigung dieser medizinischen Behandlung die Studie bei Ihnen fortgesetzt werden kann oder abgebrochen werden muss. Selbstverständlich haben die für Sie notwendigen medizinischen Behandlungen Vorrang vor der Durchführung der Studie. Über aktuelle Änderungen Ihres Gesundheitszustandes (z. B. auch wenn Sie neue Medikamente einnehmen) müssen Sie Ihren Studienarzt umgehend informieren. Dieses gilt auch für eine gegebenenfalls eingetretene Schwangerschaft, nicht studienbedingte ärztliche Maßnahmen und andere Umstände, die auf den Studienverlauf oder die Studienteilnahme Einfluss nehmen können.
5. Für die Auswertung der Studie ist es sehr wichtig, dass Sie auch nach Beendigung der 2-jährigen Therapie über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren für weitere Rückfragen zu Ihrem Gesundheitszustand zur Verfügung stehen.

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung, den verschiedenen Therapiestrategien, dem Studienablauf oder den notwendigen Untersuchungen haben, können Sie diese Ihrem behandelnden Arzt bzw. dem jeweiligen Studienarzt zu stellen. Man wird diese Fragen gern ausführlich und umfassend beantworten. Hier nochmals die Kontaktdaten Ihres Studienzentrums:

<u>Leiter der klinischen Studie in Deutschland:</u> Prof. Dr. M. Fassnacht Medizinische Klinik und Poliklinik I Schwerpunkt Endokrinologie-Diabetologie Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacherstr. 6 D-97080 Würzburg Tel.: 0931-201-39021 Fax: 0931-201-61632 Email: fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de	<u>Studienärzte in Ihrem Zentrum:</u> <ul style="list-style-type: none">• Prof. Dr. M. Fassnacht• Dr. T. Deutschbein• PD Dr. S. Hahner• Dr. Dr. M. Kroiss• Dr. D. Weismann Medizinische Klinik und Poliklinik I Schwerpunkt Endokrinologie-Diabetologie Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacherstr. 6 D-97080 Würzburg Tel.: 0931-201-39717 Fax: 0931-201-639716 Email: fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de
---	--

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde, an die sich Teilnehmer einer klinischen Studie sowie deren gesetzliche Vertreter wenden können:

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

Studienzentrum: Medizinische Klinik I der Universitätsklinik Würzburg

Studienärzte: Prof. Dr. M. Fassnacht, Dr. T. Deutschbein, Dr. Dr. M. Kroiss, Dr. D. Weismann, PD Dr. Hahner

EUDRACT-Nr.: 2010-024621-20

Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der

FIRST-MAPPP-Studie

(First International Randomized Study in
Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma)

Erste internationale randomisierte Studie bei
malignen progressiven Phäochromozytomen und Paragangliomen

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)

geb. am

Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Studienarzt

Name des Arztes (in Druckbuchstaben)

ausführlich und verständlich über die FIRST-MAPPP-Studie, das Prüfmedikament Sunitinib, die Rolle der Kontrollgruppe 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 zufriedenstellend beantwortet. 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. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Studienteilnahme die Unterzeichnung der folgenden, freiwillig abzugebenden Einwilligungserklärung voraus.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern an der Universitätsklinik Würzburg aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung an die übrigen Studienzentren, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (z. B. das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die übrigen Studienzentren, den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Bundesoberbehörden (z. B. das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors 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 Studienarzt 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 Studie 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 Studie 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.

**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.

Zusätzlich bin ich damit einverstanden,

dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der Studie unterrichtet wird. ja nein

dass Blutproben, die mir im Rahmen der Diagnostik entnommen wurden, zu wissenschaftlichen Zwecken im Rahmen des vorliegenden Studienzwecks weiter untersucht werden. ja nein

dass mir für ausschließlich wissenschaftliche Untersuchungen im Rahmen des vorliegenden Studienzwecks Blut entnommen wird. ja nein

Ort, Datum (vom Patienten einzutragen)

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Patienten

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

Ort, Datum (vom Arzt einzutragen)

Name des Studienarztes (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Studienarztes