

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	-------------------------------------------------------------------	-----------------------------

**Patienteninformation und Einverständniserklärung
für die Teilnahme an einer klinischen Studie**

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit ¹⁷⁷Lutetium-Edotreotid im Vergleich zur gezielten molekularen Therapie mit Everolimus bei Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatin-Rezeptor positiven (SSTR +), neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm Trakts oder pankreatischen Ursprungs (GEP-NET)

Studiencode: ITM-LET-01

Name des Prüfarztes:	_____
Name / Adresse des Prüfzentrums:	_____ _____ _____
Telefon:	_____

Patienten-Nr.: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der oben genannten klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen. Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu erhalten, bevor diese neuen Arzneimittel die Zulassung durch die Gesundheitsbehörden erhalten. Diese klinische Studie sowie die Ihnen vorliegende Patienteninformation und Einverständniserklärung wurden von einer unabhängigen Ethikkommission zustimmend bewertet.

Die vorliegende Studie wird finanziert und organisiert durch:

ITM Solucin GmbH
Lichtenbergstraße 1
D-85748 Garching, Deutschland
Phone: +49-89-3298986-481
Fax: +49-3298986-650
info@itm-solucin.de

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können sich jederzeit entscheiden, die Einwilligung zu der Studie zurückzunehmen, ohne dafür Gründe zu nennen. Ihre Entscheidung, nicht an der Studie teilzunehmen oder die Teilnahme vorzeitig zu beenden wird keinen negativen Einfluss auf Ihre weitere medizinische Betreuung haben.

Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie ergänzen das Aufklärungsgespräch mit Ihrem Prüfarzt. Bitte zögern Sie nicht, Fragen zu stellen. Ferner steht



es Ihnen frei, die Ihnen hier gegebenen Informationen mit Ihrer Familie oder Ihrem Hausarzt zu diskutieren, bevor Sie eine Entscheidung treffen.

Bitte unterschreiben Sie diese Einverständniserklärung nur, wenn:

- Sie den Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- Sie gewillt sind, der Teilnahme an dieser Studie zuzustimmen,
- Sie sich Ihren Rechten als Patient vor, während und nach einer klinischen Studie als Studienteilnehmer bewusst sind.

1. Ziel dieser Studie

Sie wurden mit GEP-NET (neuroendokriner Tumor des Magen-Darm-Trakts oder pankreatischen Ursprungs) diagnostiziert. Diese Art von Tumor gehört zu einer Gruppe fortschreitender, bösartiger Tumore, die ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt haben. Nach dem Urteil Ihres Arztes kann der Tumor durch eine Operation nicht vollständig entfernt werden. Weiterhin hat Ihr Arzt festgestellt, dass Ihre derzeitige Behandlung den Tumor nicht ausreichend unter Kontrolle hält und Ihre Krebserkrankung fortschreitet (Tumorprogress).

Das vorliegende Studienprotokoll hat zum Ziel, zwei verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zu vergleichen: auf der einen Seite eine derzeitige Standardbehandlung mit oral verabreichtem Everolimus und auf der anderen Seite eine neue Behandlungsmöglichkeit, die sich Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) nennt. Die PRRT, die Gegenstand dieser klinischen Prüfung ist, basiert auf der Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels, ¹⁷⁷Lu-Edotreotid.

Das Ziel der beiden Behandlungsarme ist es, das Tumorwachstum zu verlangsamen oder zu stoppen oder sogar eine Verkleinerung des Tumors zu erreichen.

Durch den Einschluss von sowohl unbehandelten (Erstlinientherapie) als auch bereits zuvor behandelten (Zweitlinientherapie, mit Fortschreiten der Krankheit unter der früheren Behandlung) GEP-NET Patienten wird auch die Fragestellung nach dem besten Zeitpunkt für eine PRRT-Behandlung im Krankheitsverlauf durch die vorliegende Studie untersucht.

Was ist PRRT?

Die PRRT ist eine hocheffektive Behandlungsmöglichkeit zur Kontrolle von fortgeschrittenen, neuroendokrinen Tumoren. Die PRRT hat gezeigt, dass es die Symptome der Erkrankung lindert und das Fortschreiten verlangsamt. Sie ist eine Option für Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder progressiven neuroendokrinen Tumor, bei denen keine Möglichkeit der Operation besteht. Das Hauptziel der PRRT ist es, das Tumorwachstum zu verlangsamen oder zu stoppen und das Gesamtüberleben zu verbessern.

Die PRRT-Behandlung ist eine zielgerichtete molekulare Therapie. Man benutzt hierbei einen kleinen Eiweißbaustein, der an ein Radionuklid gekoppelt ist, welches beta-Strahlung aussendet. Die PRRT bietet eine individuellere Krebsbehandlung, denn Radiopharmazeutika können auf die einzigartigen biologischen Charakteristika des Patienten und die molekularen Eigenschaften des Tumors zugeschnitten werden. Zudem sind Radiopeptide hochselektiv in ihrer Eigenschaft, neuroendokrine Tumorzellen zu schädigen, während die radioaktive Belastung gesunden Gewebes begrenzt ist. Als Konsequenz zeigen sich bei dieser Behandlungsmöglichkeit schwächere Nebenwirkungen als bei einer Chemotherapie.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Die Zellen der meisten neuroendokrinen Tumore präsentieren auf Ihrer Zelloberfläche eine stark erhöhte Anzahl von Bindungsstellen (Rezeptoren), welche das Peptidhormon Somatostatin binden. Eine synthetisch hergestellte Form des Somatostatins, genannt Octreotid, bindet sich auch an die Somatostatinrezeptoren neuroendokriner Tumorzellen. Bei der PRRT-Behandlung wird dieses Octreotid mit einer kleinen Menge eines radioaktiven Materials (Radionuklid), wie Lutetium 177 (^{177}Lu), kombiniert.

Zusammen bilden sie ein sogenanntes Radiopeptid, in diesem Fall ^{177}Lu -Edotreotid, welches ein spezielles Radiopharmazeutikum ist. Dieses Radiopeptid wird dem Patienten injiziert, über den Blutkreislauf verteilt und bindet an neuroendokrine Tumorzellen, um dort eine hohe Dosis Strahlung an den Krebs abzugeben.

Zusammengefasst folgt die PRRT einem Schlüssel-Schloss-Prinzip, wobei der Somatostatin-Rezeptor auf der Oberfläche der neuroendokrinen Tumorzellen als Schloss agiert und das Radiopeptid den Schlüssel darstellt. Somit wird die Radioaktivität dorthin gebracht, wo sie gebraucht wird.

Wie funktioniert ^{177}Lu -Edotreotid?

^{177}Lu -Edotreotid ist ein kleines Molekül (Somatostatin-Analagon), gebunden an ein radioaktives Arzneimittel, das eine hohe Strahlung direkt an die Tumorzellen abgibt und so das vom Krebs betroffene Gewebe zerstört. Das Radiopharmakon hat den gleichen Effekt wie eine externe Bestrahlung. Der Vorteil dieser Anwendungsweise ist, dass sich die Wirkung auf das Tumorgewebe konzentriert und sich weniger Wirkung oder Nebenwirkungen im gesunden Gewebe zeigen.

Bevor Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, wägen Sie bitte sorgfältig die möglichen Risiken und Nutzen einer Studienteilnahme ab.

2. Wie wird die Studie durchgeführt?

Diese klinische Studie wird derzeit weltweit in Europa, Australien, in Südafrika und in den USA durchgeführt.

Insgesamt werden 300 Patienten mit GEP-NET behandelt und erhalten zufällig entweder

- eine PRRT mit ^{177}Lu -Edotreotid für maximal vier Zyklen, verabreicht als intravenöse Infusion mit dreimonatigem Intervall über einen Zeitraum von 9 Monaten bis zur Diagnose einer Progression oder
- 10 mg Everolimus (Afinitor®) täglich, in Tablettenform oral verabreicht bis zur Diagnose einer Progression.

Die Dauer der Studienteilnahme für alle Patienten wird 30 Monate betragen, ausschließlich einer zusätzlichen Voruntersuchung. Die Voruntersuchung kann bis zu 90 Tage dauern. Informationen zu sonstigen Krebsbehandlungen, die Sie erhalten werden, oder zu neuen Tumoren, die sich möglicherweise entwickeln, werden über 5 Jahre (60 Monate) nach Studienende erfasst.

Da es sich bei dieser Studie um eine sogenannte randomisierte Studie handelt, werden alle potentiellen Studienteilnehmer zufällig auf beide Behandlungsarme verteilt. Basierend auf einem zuvor festgelegten Randomisierungsschema werden Sie einer der beiden Behandlungsgruppen



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23-Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	----------------------------

im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Das heißt, 200 Patienten werden randomisiert einer Behandlung mit PRRT und 100 Patienten der Everolimus-Behandlung zugewiesen. Unabhängig davon welcher Behandlungsgruppe Sie zugeordnet werden, sei Ihnen versichert, dass die Qualität der medizinischen Versorgung in beiden Gruppen gleich ist.

Die klinische Studie besteht aus drei Phasen: der Voruntersuchungsphase (Screening), der Behandlungsphase und der Phase des zweiten Jahres.

Nachdem Sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben, benötigt Ihr Prüfarzt eine Bestätigung Ihrer Diagnose und wird Sie um einige Voruntersuchungen und vorbereitende Verfahren bitten. Ziel dieses sogenannten Screenings ist es sicherzustellen, dass alle Einschlusskriterien erfüllt sind und keines der Ausschlusskriterien zutrifft. Das Screening findet in einem Zeitraum von 90 Tagen bis 1 Tag vor Behandlungsbeginn statt. Die Voruntersuchungen können aufgeteilt werden, allerdings müssen alle benötigten Ergebnisse 28 Tage vor der Randomisierung vollständig vorliegen. Dies bedeutet, dass alle medizinischen Daten, die bei den Voruntersuchungen gesammelt werden, wie zum Beispiel MRT oder CT-Daten oder Laborergebnisse als Ausgangsdaten genutzt werden, vorausgesetzt, diese sind innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung erfasst worden. Andernfalls ist die entsprechende Untersuchung zu wiederholen. Jede verfügbare MRT- oder CT-Aufnahme oder Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung (SRI) von einer vorherigen Untersuchung kann zum Nachweis verwendet werden, dass eine Teilnahme an dieser Studie für Sie infrage kommt, unter der Voraussetzung, dass sie innerhalb eines bestimmten Zeitfensters vor der Randomisierung durchgeführt wurde. Ihr Prüfarzt wird Ihnen dies genauer erklären.

Sollten Sie alle Auswahlkriterien erfüllen, werden Sie zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Dieser Prozess heißt Randomisierung. In der sich anschließenden Behandlungsphase werden Sie entweder eine ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Behandlung oder eine Everolimus-Behandlung erhalten.

¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Behandlung

Gemäß den lokalen Richtlinien zum Strahlenschutz, kann es notwendig sein, dass Sie für jede ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Behandlung auf einer nuklearmedizinischen Station im Krankenhaus aufgenommen werden müssen. Dies geschieht, um die Bestrahlung von anderen zu minimieren und auch die radioaktiven körperlichen Ausscheidungen zu sammeln. Die ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Behandlungen finden in bis zu vier Zyklen in dreimonatigen Intervallen statt. Daher werden die ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Dosen an Tag 0, 90, 180 und 270 verabreicht.

Das Radiopeptid ¹⁷⁷Lu-Edotreotid wird als langsame, intravenöse Infusion über eine flexible Kanüle, vorzugsweise in die Armbeugenvene des nicht dominanten Arms (wenn Sie Rechtshänder sind, in den linken Arm und umgekehrt, sofern möglich), verabreicht. Die Infusion wird 10 bis 20 Minuten dauern. Zusätzlich zur ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Gabe werden Sie eine Aminosäurelösung (AAS: Amino Acid Solution) erhalten, welche die Nieren vor Radioaktivität schützt. Die Aminosäurelösung wird als Infusion über einen Zeitraum von 4 bis 6 Stunden gegeben. Sie startet 30 bis 60 Minuten vor der PRRT und wird über dieselbe Kanüle verabreicht. Es wird empfohlen, während und nach der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Verabreichung ausreichend zu trinken, sofern dem medizinisch nichts entgegensteht.

Nach der PRRT-Behandlung setzt Ihr Körper für eine gewisse Zeit radioaktive Strahlung frei, abhängig davon, wie schnell Ihre Nieren das ¹⁷⁷Lu-Edotreotid ausscheiden. Diese sogenannte Biodistribution von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid wie auch die absorbierte Dosis der Nieren variiert deutlich zwischen den Studienpatienten. Um das Risiko einer strahlungsbedingten Schädigung der Nieren möglichst klein zu halten, wird die Anzahl der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Dosiszyklen individuell angepasst.



	<p>Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01</p>	<p>Version 9.0 23- Jun-2021</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------

Sie erhalten im Rahmen der Studie eine Patientenkarte mit Vorsichtsmaßnahmen, die Sie nach der Behandlung mit dem radioaktiven Medikament anwenden sollen.

Bisher wurden Daten von 56 Patienten, die diese Behandlung am Zentralklinikum Bad Berka im Rahmen von Heilversuchen erhalten haben, in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit ausgewertet. Bei diesen Patienten zeigte sich sowohl eine sehr gute Wirksamkeit der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Behandlung als auch eine sehr gute Verträglichkeit. Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden bisher 63 Patienten mit dem Radiopeptid ¹⁷⁷Lu-Edotreotid behandelt.

Everolimus-Behandlung

Patienten, die die Everolimus-Therapie erhalten, werden nur ambulante Termine haben. Sie werden eine Standarddosis von 10 mg Everolimus täglich erhalten, welche bei schlechter Arzneimittelverträglichkeit reduziert werden kann. Zusätzlich kann Ihr Prüfarzt empfehlen, dass Sie Everolimus für eine gewisse Zeit pausieren. Um Ihre tägliche Einnahme von Everolimus sowie möglicher weiterer Medikamente festzuhalten, werden Sie gebeten, ein Patiententagebuch zu führen. Die Everolimus-Behandlung wird bis zur Diagnose eines Fortschreitens der Erkrankung, im Rahmen der Studie jedoch längstens für 30 Monate durchgeführt.

Im Fall einer Tumorprogression kann sich Ihr Arzt entscheiden, Ihnen eine PRRT-Behandlung anzubieten, wenn er dies als eine für Sie angemessene und nutzenbringende Behandlungsalternative ansieht.

Everolimus muss durchgehend entweder stets mit einer Mahlzeit oder stets ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Es ist als Ganzes mit einem Glas Wasser zu schlucken. Sie erhalten eine Patientenkarte mit Anweisungen zur Einnahme Ihrer täglichen Everolimus-Dosis.

Als Ausnahme nur während der Covid-19-Pandemie ist es möglich, Everolimus zu Ihnen nach Hause liefern zu lassen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt über diese Möglichkeit.

Für beide Behandlungsarme: Während der Behandlungsphase werden Sie gebeten, Ihren Prüfarzt in vorab festgelegten Zeitabständen aufzusuchen, um die Studienmedikation zu erhalten. Ferner werden bei diesen Besuchen Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit wie z. B. Blutentnahmen oder MRT/CT-Untersuchungen durchgeführt.

Nach 12 Monaten erhalten die Patienten im Everolimus-Arm weiterhin Everolimus, während die Patienten im ¹⁷⁷Lu-Edotreotidarm keine weitere PRRT erhalten. Alle nachfolgenden Visiten finden ambulant im 3-Monatsrhythmus statt. Die sogenannte Studienabschlussvisite (EOS: End of Study) wird 30 Monate nach Tag 0 (Tag der ersten Einnahme des Studienmedikaments) oder bei Progression durchgeführt. Im Falle einer Progression oder nach Studienende und auch weil es sich um eine onkologische Studie handelt, werden Informationen zu Ihrem generellen Wohlbefinden und Ihres Gesundheitszustandes, als auch zum Status des Fortschreitens der Erkrankung und der aktuellen Behandlung gesammelt. Dies geschieht im Rahmen der gesetzlichen Regelungen 5 Jahre (60 Monate) lang nach Beendigung der Studie. Des Weiteren werden Informationen zu sekundären Malignomen (Krebs, der durch die radio- oder chemotherapeutische Behandlung Ihrer ersten Krebserkrankung verursacht werden kann) gesammelt. Ihr Prüfarzt wird Sie gemäß Ihrer gewünschten Methode (z. B. telefonisch) in Zeitabständen von 6 Monaten kontaktieren, um diese Informationen zu erfassen. Sollten Sie im Verlauf der Studie Ihre Einwilligung zur Teilnahme zurückziehen, werden Sie dennoch gebeten, eine Studienabschlussvisite durchzuführen.

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

3. Was passiert bei den einzelnen Studienbesuchen?

Bei allen Studienbesuchen: Der Prüfarzt befragt Sie zu Ihren aktuellen Medikamenten, ob irgendwelche Nebenwirkungen aufgetreten sind und nach Ihrem generellen Gesundheitszustand.

Das Volumen der gesammelten Blutproben entspricht denen der klinischen Routine. Darüber hinaus wird noch Blut für die Tumormarkeruntersuchung abgenommen. Insgesamt wird das Probenvolumen 50 ml pro Monat nicht überschreiten.

Hinweis: Als Ausnahme nur während der Covid-19-Pandemie können Blutproben in einem Labor vor Ort entnommen werden, wenn es Ihnen nicht möglich ist, zu einer geplanten Studienvisite am Prüfzentrum zu erscheinen. Die weiteren Studienverfahren, die während der versäumten Visite hätten durchgeführt werden sollen, können telemedizinisch stattfinden oder werden während der nächsten geplanten Visite durchgeführt. Ihr Prüfarzt wird Ihnen das Vorgehen bei versäumten Visiten genauer erklären.

Probe	Volumen pro Probe [ml]	Anzahl der Proben	Gesamtvolumen [ml]
Hämatologie			
Voruntersuchung	3	1	3
Monate 0-11	3	20 x 1	60
2. Jahr, EOS	3	7 x 1	21
Biochemie^A			
Voruntersuchung	7,5	1	7,5
Monate 0-11	7,5	20 x 1	150
2. Jahr, EOS	7,5	7 x 1	52,5
Gerinnungsfaktoren			
Voruntersuchung	3	1	3
Monate 0-11	3	12 x 1	36
2. Jahr, EOS	3	7 x 1	21
Nierenszintigraphie			
Voruntersuchung	7,5	1	7,5
Monat 6 (<i>optional M 9</i>)	7,5	1 (x1)	7,5 (7,5)
Monate 12, 18, 24	7,5	1 x 3	22,5
EOS	7,5	1	7,5
Summe über alles		83	399,0 (406,5)
^A einschließlich Tumormarker und Schwangerschaftstest (falls nicht im Urin bestimmt)			

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Voruntersuchungs- / Einschlussbesuch für beide Behandlungsarme:

Bevor Sie diesen Besuch durchführen, werden Sie nach Ihrem Einverständnis zur Studienteilnahme gefragt und gebeten, die entsprechende Einverständniserklärung zu unterschreiben. Im Anschluss werden Sie gebeten, sich verschiedenen Voruntersuchungen zu unterziehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie zu Ihrer medizinischen Vorgeschichte befragen und Ihre Krankenakte durchsehen.

Sie werden gebeten, Ihre aktuellen Medikamente inklusive pflanzlicher Arzneimittel, Vitaminpräparate und frei verkäufliche Medikamente anzugeben.

Sie werden körperlich untersucht und Ihre Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) werden gemessen. Zusätzlich wird Ihr Gewicht bestimmt.

Blut- und Urinproben werden für die Standardlaboruntersuchung einschließlich Tumormarker, z. B. Chromogranin A (CgA), abgenommen und an Ihrem Studienzentrum durchgeführt. Wenn Sie eine Frau in gebärfähigem Alter sind, wird ein Urinschwangerschaftstest durchgeführt.

Ein Elektrokardiogramm (EKG) wird aufgezeichnet, welches die elektrische Aktivität Ihres Herzens abbildet.

Sie werden gebeten, zwei Fragebögen in Bezug auf Ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu vervollständigen. Der erste dient der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und der zweite wird für die Beurteilung Ihrer bisherigen Symptome als auch zur Veränderung der Krankheitssymptome unter Therapie verwendet.

Des Weiteren werden eine morphologische Bildgebung mittels MRT oder CT sowie eine Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung durchgeführt. Das MRT oder CT wird benötigt, um die Progression Ihrer Erkrankung zu bestätigen, was Voraussetzung für Ihre Studienteilnahme ist. Die Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung soll zeigen, dass Ihr Tumor das Radiopeptid adäquat binden wird (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Alle Bildauswertungen werden in Ihrem Studienzentrum gemacht und im Folgenden für die zentrale Auswertung und Bestätigung an ein zentrales Hauptlabor weitergeleitet. Vor dem Datentransfer werden zur Gewährleistung Ihrer Privatsphäre alle personenbezogenen Informationen von den Bildern entfernt. Alle verfügbaren Bilder von vorherigen Untersuchungen können verwendet werden, sofern sie innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung aufgenommen wurden.

Um die Diagnose des GEP-NET zu bestätigen, werden Proben des Tumors zu einem Zentrallabor gesendet (Prof. Dr. Aurel Perren, Institut für Pathologie an der Universität Bern, Murtenstr. 31, CH-3010 Bern, Schweiz). Gibt es keine Gewebeprobe von vorherigen Diagnosen, müssen Sie sich einer weiteren Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) unterziehen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Prüfarzt, ob Sie bereit sind, sich nur für Studienzwecke einer Entnahme einer Gewebeprobe zu unterziehen.

Um herauszufinden, wie gut jede Ihrer Nieren funktioniert, wird eine sogenannte Nieren-Szintigraphie durchgeführt. Für diese Untersuchung wird Ihnen eine kleine Menge einer radioaktiven Substanz, genannt Tracer, injiziert. Dieser Tracer verteilt sich über den Blutstrom und wird in die Nieren transportiert. Er wird dort von den Nieren ausgesondert, in einer ähnlichen Weise wie auch Urin produziert wird und reichert sich in der Blase an. Eine Gamma-Kamera kann



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

die radioaktive Strahlung, die der Tracer aussendet, in den Nieren, den Harnleitern (Verbindung von Niere zu Blase) und in der Blase selbst darstellen.

An Ihrem Studienzentrum wird ein Bluttest für einen speziellen Tumormarker, den Chromogranin A (CgA), gemacht.

Ihr Prüfarzt wird die medizinischen Ergebnisse aller Einschlussuntersuchungen begutachten und prüfen, ob alle Voraussetzungen für eine Studienteilnahme erfüllt sind.

¹⁷⁷Lu-Edotreotid Behandlungsvisiten

Die Behandlungstage für die ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Verabreichung sind wie folgt:

- DOSIS 1 am Tag 0
- DOSIS 2 am Tag 90 (Monat 3)
- DOSIS 3 am Tag 180 (Monat 6)
- DOSIS 4 am Tag 270 (Monat 9)

Jeder Behandlungstag unterteilt sich in 3 Teile: Vor-Dosis (= vor Dosisgabe), Behandlung, Nach-Dosis (= nach Dosisgabe). Der Ablauf ist wie folgt:

Vor-Dosis: Sie werden auf der Grundlage der geltenden Regelungen vor Ort möglicherweise stationär auf eine nuklearmedizinische Station aufgenommen, und es wird ein Transmissions-Scan durchgeführt. Dies ist eine Ganzkörperuntersuchung in zwei Ebenen mit einer SPECT/CT Kamera und einer außen liegenden, flächigen Strahlenquelle (Sie bekommen keine radioaktive Substanz injiziert). Dies dient dazu, die Absorption/Schwächung durch Ihren Körper zu messen, welche für die Korrektur der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Dosimetrie benötigt wird. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, ist es notwendig, einen Urinschwangerschaftstest zu machen, sofern der Test bei den Einschlussuntersuchungen älter als 14 Tage ist.

Des Weiteren werden Sie körperlich untersucht und Ihre Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls und Körpertemperatur) werden gemessen. Blut und Urinproben werden für eine klinische Analyse (Blutbild, Serumchemie, Gerinnungsparameter und Urinanalyse) sowie die Analyse von Tumormarkern im Serum abgenommen. Ein EKG wird gemacht und Sie werden gebeten, ihre Begleitmedikation anzugeben und aufgetretene Änderungen ihres Zustandes oder Ihres Wohlbefindens (unerwünschte Ereignisse) zu nennen.

Vor der Dosis 2, 3 und 4 werden Sie gebeten, zwei Fragebögen bezüglich Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Ferner werden an diesen Tagen morphologische Aufnahmen gemacht, um die Tumorentwicklung zu bestimmen. Diese Untersuchungen umfassen eine Bildgebung der Leber mit und ohne Kontrastmittel sowie eine Aufnahme der drei Regionen Brustraum (Thorax), Bauchraum (Abdomen) und Beckenregion (Pelvis) mittels MRT oder CT. Am Tag der DOSIS 1 werden diese Untersuchungen nicht durchgeführt, hier werden die Eingangsuntersuchungen genutzt.

Nach Maßgabe Ihres Prüfarztes und sofern medizinisch notwendig, kann an Tag 270 oder bis zu 7 Tage davor eine weitere Nieren-Szintigraphie durchgeführt werden.

Diese Untersuchungen können auch bis zu 7 Tage vorher durchgeführt werden. Dazu werden Sie gegebenenfalls von Ihrem Prüfarzt gebeten, an einem separaten Tag in die Klinik zu kommen.

Vor Dosis 2, 3 und 4 wird die glomeruläre Filtrationsrate gemessen. Mit diesem Test werden der Zustand und die Funktion der Nieren geprüft. Sollte dieser Test bestimmte Werte zeigen, die aus



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

ärztlicher Sicht relevant sind, werden Sie möglicherweise gebeten werden, für einen 24-Stunden-Sammelurin im Krankenhaus zu bleiben, sodass dieser Test genauer wiederholt werden kann und um den Ausgangswert zu bestätigen.

Behandlung: Zur Vorbehandlung beginnt die Infusion einer Aminosäurelösung 30-60 Min vor PRRT, gefolgt von der gleichzeitigen Gabe einer ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Infusion.

Nach-Dosis: Nach der Infusion von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid werden Ihre Vitalfunktionen geprüft und eine planare ¹⁷⁷Lu-Ganzkörperbildgebung folgt 30 Minuten sowie 6 Stunden nach der Infusion. Es werden regelmäßig unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikation erfasst. Weiterhin werden Blutproben 4 bis 6 Stunden nach der Infusion abgenommen, um die Serumchemie zu analysieren.

Nach jeder ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Infusion sind verschiedene Untersuchungen nach 24 Stunden und nach 72 bis 96 Stunden vorgesehen. Da der Tag der ersten Infusion als Tag 0 definiert wird, ist 24 Stunden nach der Infusion dementsprechend Tag 1 und 72 bis 96 Stunden nach der Infusion ist entsprechend Tag 3. Daraus ergibt sich folgende Zuordnung:

Dosiszyklus	Verabreichung von ¹⁷⁷ Lu-Edotreotid (innerhalb von 21 Tagen, berechnet von Tag 0)	24 Stunden nach Verabreichung von ¹⁷⁷ Lu-Edotreotid	72-96 Stunden nach Verabreichung von ¹⁷⁷ Lu-Edotreotid
DOSIS 1	Tag 0	Tag 1	Tag 3
DOSIS 2	Tag 90	Tag 91	Tag 93
DOSIS 3	Tag 180	Tag 181	Tag 183
DOSIS 4	Tag 270	Tag 271	Tag 273

Tag 1, Tag 91, Tag 181 und Tag 271 (24 Stunden nach Infusion von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid):

Ihre Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) werden geprüft und es werden Blutproben entnommen, die zur Analyse der Serumchemie dienen. Ihre Begleitmedikation wird erfasst und Sie werden nach unerwünschten Ereignissen befragt. Zusätzlich wird eine ¹⁷⁷Lu SPECT/CT Bildgebung des Abdomens aufgenommen.

An Tag 1 (DOSIS 1) wird darüber hinaus eine planare ¹⁷⁷Lu-Ganzkörperbildgebung gemacht.

Tag 3, Tag 93, Tag 183 und Tag 273 (72 Stunden nach Infusion von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid):

Alle geplanten Untersuchungen können innerhalb von 72 bis 96 Stunden nach der Injektion von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid durchgeführt werden. Ihre Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) werden geprüft. Sie werden gebeten, alle Medikamente, die Sie einnehmen, zu benennen und auf unerwünschte Ereignisse aufmerksam zu machen. Ein EKG wird gemacht.

Am Tag 3 (DOSIS 1) eine planare ¹⁷⁷Lu-Ganzkörperbildgebung wird innerhalb von 72 bis 96 Stunden nach Infusion von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid durchgeführt.

Sie werden am Morgen nach Tag 3, Tag 93, Tag 183 und Tag 273 nach Ermessen Ihres Prüfarztes entlassen.

Alle Patienten der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Gruppe erhalten über einen Zeitraum von 8 Wochen nach der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Verabreichung zwei-wöchentlich eine Sicherheitskontrolle. Aus diesem Grund werden Blutproben für klinische Labortests (Hämatologie) entnommen. Diese Blutproben können auch von Ihrem Hausarzt abgenommen werden. Es wird vorab mit Ihrem Prüfarzt besprochen.

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

ob Sie dafür in die Klinik kommen oder zu Ihrem Hausarzt gehen. Nach Ermessen des Prüfarztes können Sie sich freiwillig einer planaren ^{177}Lu -Edotreotid-Ganzkörperbildgebung am Tag 7 unterziehen.

Visiten nach Tag 0 ohne Behandlung sind wie folgt definiert:

- DOSIS 1 / Tag 0 \geq Monat 1 und 2 (Tag 30 und Tag 60 \pm 7 Tage)
- DOSIS 2 / Tag 90 \geq Monat 4 und 5 (Tag 120 und Tag 150 \pm 7 Tage)
- DOSIS 3 / Tag 180 \geq Monat 7 und 8 (Tag 210 und Tag 240 \pm 7 Tage)
- DOSIS 4 / Tag 270 \geq Monat 10 und 11 (Tag 300 und Tag 330 \pm 7 Tage)

An diesen Tagen werden Sie körperlich untersucht und Ihre Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) gemessen. Blut und Urinproben werden für klinische Labortests und Tumorbiomarkertests im Serum entnommen. Wenn Sie eine Frau in gebärfähigem Alter sind, wird ein Urinschwangerschaftstest durchgeführt. Sie werden gebeten, zwei Fragebögen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Zusätzlich braucht Ihr Prüfarzt Informationen zu Medikamenten, die Sie einnehmen, und unerwünschten Ereignissen, die aufgetreten sind. Die Dosierung kann auf der Grundlage Ihrer Informationen zur Sicherheit und nach Ermessen des Prüfarztes auf einen späteren Zeitpunkt verschoben oder reduziert werden.

Blutproben können bis zu 72 Stunden vor der Visite entsprechend der gängigen Praxis entnommen werden. Sie werden gegebenenfalls von Ihrem Prüfarzt gebeten, in die Klinik zu kommen.

Everolimus Behandlungsvisite

Es gibt monatliche Visiten während der ersten 12 Monate, gefolgt von 3-monatlichen Visiten bis Studienende (EOS). Sie kommen zu einer ambulanten Visite, erhalten alle Vor-Dosis Untersuchungen und können ca. 3 Stunden nach Einnahme der Medikation, wenn alle Untersuchungen durchgeführt wurden, nach Hause gehen.

Sie werden körperlich untersucht und Ihre Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) werden gemessen. Blut- und Urinproben werden für klinische Labortest (Hämatologie, Serumchemie, Gerinnungsparameter und Urinanalyse) entnommen sowie Tumorbiomarkertest im Serum durchgeführt. Wenn Sie eine Frau in gebärfähigem Alter sind, wird ein Urinschwangerschaftstest durchgeführt. Sie werden nach derzeitigen Medikamenten sowie nach unerwünschten Ereignissen gefragt. Sie werden ebenfalls gebeten, zwei Fragebögen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen.

Am Tag 0 beginnen Sie mit der Einnahme von Everolimus. Sie müssen einmal täglich 10 mg oral einnehmen und dies dann täglich immer ungefähr zur gleichen Zeit für die nächsten 30 Monate oder bis zu einer Tumorprogression. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit kann Ihr Arzt die Dosis von Everolimus reduzieren oder Ihnen raten, die Einnahme für eine gewisse Zeit zu unterbrechen.

Ein EKG wird an den Tagen 0, 90, 180, 270 aufgenommen.

Ferner werden an Tag 90, Tag 180 und Tag 270 morphologische Aufnahmen gemacht, um die Tumorentwicklung zu bestimmen. Diese Untersuchungen umfassen eine Bildgebung der Leber mit und ohne Kontrastmittel sowie eine Aufnahme der drei Regionen Brust (Thorax), Bauchraum (Abdomen) und Beckenregion (Pelvis) mittels MRT oder CT. Für DOSIS 1 am Tag 0 werden die Eingangsuntersuchungen genutzt.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Blutproben können bis zu 72 Stunden vor der Visite entsprechend der gängigen Praxis entnommen werden. Sie werden gegebenenfalls von Ihrem Prüfarzt gebeten, in die Klinik zu kommen.

Weitere Prozeduren – für beide Behandlungsgruppen:

Bei allen Patienten wird an Tag 180 eine Nieren-Szintigraphie durchgeführt. Bei den PRRT-Patienten kann diese Aufnahme innerhalb von 7 Tagen vor der Behandlung an Tag 180 im dritten Zyklus erfolgen.

Visiten ab Monat 12 und Studienende (EOS)-Visite – für beide Behandlungsgruppen:

Die Visiten finden zu den Monaten 12, 15, 18, 21, 24 und 27 sowie zum Studienende im Monat 30 statt.

Sie werden körperlich untersucht und Ihre Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur) werden gemessen. Blut- und Urinproben werden für klinische Labortest (Hämatologie, Serumchemie, Gerinnungsparameter und Urinanalyse) entnommen sowie Tumorbiomarkertest im Serum durchgeführt. Wenn Sie eine Frau in gebärfähigem Alter sind, wird ein Urinschwangerschaftstest durchgeführt. Sie werden nach derzeitigen Medikamenten sowie nach unerwünschten Ereignissen gefragt. Sie werden ebenfalls gebeten, zwei Fragebögen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Sie müssen sich einer morphologischen Bildgebung (CT oder MRI) unterziehen, um die radiologische Tumorprogression beurteilen zu können.

In den Monaten 12, 18, 24 und 30 (am Studienende) werden ein EKG und eine Nierenzintigraphie gemacht.

Die oben beschriebenen bildgebenden Verfahren (MRT/CT und Nieren-Szintigraphie) werden innerhalb von 7 Tagen vor Ihrer Studienvisite durchgeführt, damit die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Visite zur Verfügung stehen.

Sollten Sie vorzeitig Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen, möchten wir Sie bitten, noch folgende Untersuchungen durchführen zu lassen:

- Körperliche Untersuchung
- Prüfung Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur)
- Blut- und Urinproben für klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie, Gerinnungsparameter und Urinanalyse)
- Urinschwangerschaftstest
- EKG
- Begleitende Medikation und aufgetretene unerwünschte Ereignisse
- Nierenzintigraphie

Des Weiteren werden Ihnen Schwangerschaftstests für die Monate ohne Visite ausgehändigt, da ab Monat 12 die Studienvisiten alle 3 Monate durchgeführt werden und monatliche Schwangerschaftstests gefordert sind. Diese führen Sie zu Hause durch. Ihr Prüfarzt wird Sie während dieser Monate kontaktieren, um die Ergebnisse der Tests zu erfragen.

Da dies eine onkologische Studie ist, werden Informationen zu Ihrem allgemeinen Wohlbefinden und Ihres Gesundheitszustandes als auch zum Status des Fortschreitens Ihrer Erkrankung und der aktuellen Behandlung gesammelt. Dies geschieht im Rahmen der gesetzlichen Regelungen 5 Jahre lang nach Beendigung der Studie. Des Weiteren werden Informationen zur Entstehung von sekundären Malignomen (Krebs, der durch die radio- oder



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

chemotherapeutische Behandlung Ihrer ersten Krebserkrankung verursacht werden kann) gesammelt werden. Ihr Prüfarzt wird Sie gemäß Ihrer gewünschten Methode (z. B. telefonisch) im Abstand von jeweils 6 Monaten kontaktieren, um diese Informationen zu erfassen.

Sub-Studie

In ausgewählten Studienzentren wird eine Sub-Studie durchgeführt, um weitere Daten über die Strahlenbelastung weiterer Organe nach der PRRT (Dosimetrie) zu erhalten. Dosimetrie ist eine Methode um patientenspezifische, absorbierte Dosen von Arzneimittel zu beurteilen. Ihr Studienzentrum könnte an dieser Sub-Studie teilnehmen. Wenn Sie in der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid Gruppe sind, könnte Sie Ihr Prüfarzt nach einer Teilnahme in der Sub-Studie fragen. Wenn Sie das wünschen, dann müssten Sie dieser Teilnahme ebenfalls Ihr Einverständnis geben. Wenn Sie das nicht wünschen, können Sie in der Hauptstudie bleiben.

Die Sub-Studie dient der Prüfung der total absorbierten Strahlendosis an den Nieren und an dem Tumor nach 4 Zyklen der Verabreichung von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid unter Anwendung von zusätzlichen Bildgebungs-Scans. Diese Bildgebung macht 2-D Bilder Ihres gesamten Körpers, um die Dosisaufnahme der Studienmedikation nach dem ersten Zyklus der Verabreichung von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid zu zeigen. Gestützt auf diese Ergebnisse wird die Dosisaufnahme in Nieren und Tumor für die 3 folgenden Dosiszyklen berechnet. Um diese Berechnungen zu bestätigen, wird die „reale“ absorbierte Dosis in der Sub-Studie untersucht.

Sie müssen sich den folgenden zusätzlichen Untersuchungen unterziehen:

Zusätzliche planare ¹⁷⁷Lu Ganzkörperbildgebungen (= 2-D Bildgebung) werden im Behandlungszyklus von DOSIS 2, 3 und 4 zu den folgenden Zeitpunkten gemacht.

- Vor Verabreichung der Studienmedikation: Transmissions-Scan
- 30 Minuten nach Verabreichung der Studienmedikation
- 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation
- 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation
- 72 bis 96 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation

4. Was passiert mit meinen Blut- und Urinproben, meinen Biopsien sowie den Bilddaten?

Blut- und Urinproben werden lokal an den Studienzentren für klinische Standardanalysen gesammelt. Alle übrig gebliebenen Proben werden sofort vernichtet.

Tumorproben werden an das Zentrallabor in der Schweiz (Prof. Dr. Aurel Perren, Institut für Pathologie an der Universität Bern, Murtenstr. 31, CH-3010 Bern, Schweiz) gesendet, um eine GEP-NET Diagnose zu bestätigen und um den Tumor feingeweblich zu charakterisieren.

Alle personenbezogenen Informationen werden von allen Proben entfernt, so dass diese auf keine Weise mit Ihnen in Verbindung gebracht werden können. Das heißt sie werden mit einer Kennung versehen, die dem Zentrallabor keinerlei Informationen über Sie gibt, es Ihrem Prüfarzt aber ermöglicht, die Ergebnisse Ihrer Person zuzuordnen. Die Proben werden nach erfolgter Analyse, spätestens jedoch zum Studienende an Ihr Prüfzentrum zurückgeschickt und im Labor für Pathologie verwahrt. Den gesetzlichen Bestimmungen und den Empfehlungen der Bundesärztekammer entsprechend werden haltbare Tumorblöckchen mindestens 2 Jahre,



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

mikroskopische Präparate mindestens 10 Jahre aufbewahrt. Vor einer weiteren Verwendung, z.B. für Forschungszwecke, muss Ihre Zustimmung eingeholt werden.

Alle Bildanalysen werden lokal im Studienzentrum durchgeführt und für eine zentrale Befundung und Überprüfung an das zentrale Hauptlabor weitergeleitet. Vor dem Datentransfer werden zur Gewährleistung Ihrer Privatsphäre alle personenbezogenen Informationen von den Bildern entfernt.

5. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Studienteilnahme?

Wir nehmen an, dass beide Studienarme helfen werden, das Tumorwachstum zu verlangsamen oder zu stoppen. Beide Behandlungsoptionen könnten eine Symptomlinderung hervorrufen. Im Ergebnis könnten diese möglichen Wirkungen Ihre Lebenserwartung verlängern und Ihre Lebensqualität verbessern.

Wir glauben, dass ¹⁷⁷Lu-Edotreotid eine innovative PRRT-Substanz mit einem guten Sicherheitsprofil und vielversprechender Wirksamkeit ist. Verglichen mit anderen, in der klinischen Anwendung genutzten ¹⁷⁷Lu-markierten Somatostatin-Rezeptor-Molekülen, zeigt ¹⁷⁷Lu-Edotreotid die niedrigste Aufnahme (abgegebene Dosis) zu normalen Organen, aber wiederum das höchste Tumor-zu-Niere-Verhältnis, was bedeutet, dass der Schaden an der Niere mit Hinblick auf die Wirksamkeit auf den Tumor relativ gering ausfällt. Um eine kritische Strahlenbelastung für die Nieren nach der PRRT zu vermeiden, erfolgt eine patientenspezifische Bewertung, genannt Dosimetrie. Die Dosimetrie ist eine Methode, patientenspezifisch die absorbierte Arzneimitteldosis zu bestimmen.

Jedoch variiert die Tumor-Reaktion unter den Patienten und es gibt keine Garantie, dass eine Behandlungsmethode Ihnen helfen wird.

Zumindest aber hilft Ihre Studienteilnahme, Informationen über die untersuchte Behandlungsmöglichkeit zu erhalten, welche zukünftigen Patienten mit der gleichen Erkrankung helfen könnte.

6. Welches sind die Risiken und Nebenwirkungen, die mit der Studienteilnahme verbunden sind?

Wie bei jeder anderen Medikation können unerwünschte Ereignisse auftreten.

Unerwünschte Ereignisse bei ¹⁷⁷Lu-Edotreotid PRRT

Risiken, die durch ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-PRRT entstehen, könnten unerwünschte Ereignisse aus der Strahlenexposition und Somatostatin-bezogene unerwünschte Ereignisse sein (da Edotreotid ein Somatostatin-Analog ist).

Nebenwirkungen können zu jeder Zeit während, direkt nach oder einige Tage oder Wochen nach der PRRT auftreten. Die meisten Nebenwirkungen verschwinden im Allgemeinen innerhalb von 2 Monaten nach Behandlungsende. Jedoch können auch Nebenwirkungen nach der Behandlung andauern, da es mitunter lange dauert, bis gesunde Zellen sich von den Effekten der PRRT erholen. Als Ergebnis können einige Nebenwirkungen teilweise sehr lange andauern oder gar permanent sein.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

PRRT tötet Krebszellen. Gesunde Zellen im Behandlungsbereich können auch beschädigt werden, wobei versucht wird, dass gesundes Gewebe so gut wie möglich zu schützen. Unterschiedliche Zellen und Gewebe im Körper reagieren unterschiedlich auf Strahlung. Die Beschädigung von gesunden Zellen führt zu Nebenwirkungen.

Mögliche Nebenwirkungen, die durch die Strahlung von ^{177}Lu -Edotreotid auftreten können, sind: Müdigkeit, Energielosigkeit, Benommenheit, Fieber, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Geschwüre, Verstopfung, Durchfall, oder Appetitlosigkeit. Strahlungs-Cholezystitis (Entzündung der Gallenblase), Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Pneumonitis (Lungenentzündung) und durch Strahlung verursachte Lebererkrankungen sind auch möglich, wenn auch selten zu erwarten.

Bei einem Studienteilnehmer wurde eine Lungenembolie (eine Lungenembolie ist ein Blutgerinnsel, welches das Blut daran hindert, in die Lungen zu gelangen) beobachtet, deren Auftreten in einem Zusammenhang mit der ^{177}Lu -Edotreotid PRRT gesehen wurde.

Auch eine Verringerung der Blutzellen welche die Wahrscheinlichkeit von Blutungen, Anämie (Blutarmut), Infektionen und Verminderung der blutbildenden Funktion des Knochenmarks erhöht, kann auftreten. Diese Nebenwirkungen sind relativ verbreitet, aber nur von vorübergehender Natur. Sollte sich jedoch die Anzahl der Blutkörperchen über eine lange Zeit verringern oder von Dauer sein, müssen Sie die Studienteilnahme beenden.

Das Tumorlyse-Syndrom wurde bei Patienten berichtet, die eine ^{177}Lu -Edotreotid PRRT erhalten. Dabei handelt es sich um eine Komplikation, die im Rahmen von Krebstherapien auftritt, wenn Tumorzellen zerstört werden und ihren Zellinhalt ins Blut abgeben. Dies kann Übelkeit und Erbrechen zur Folge haben und in schweren Fällen auch zu akutem Nierenversagen und Herzproblemen mit unregelmäßigem Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) führen.

Die Strahlendosis, die Sie durch die ^{177}Lu -Edotreotid PRRT erhalten werden, beträgt etwa 1.200 Millisievert (mSv, eine Messung der Auswirkung geringer Strahlung auf den Körper). Bitte nehmen Sie zur Kenntnis, dass diese Belastung nur durch die Studienmaßnahmen verursacht wird, d. h., Sie werden dieser Strahlenbelastung nur ausgesetzt, weil Sie an dieser Studie teilnehmen. Die durchschnittliche, weltweite, effektive Dosis durch natürliche Strahlung beträgt ungefähr 2,4 mSv pro Jahr. Dennoch ist das Risiko durch die Strahlung medizinisch vertretbar und dient primär der Behandlung Ihrer Erkrankung. Eine unabhängige Ethikkommission hat diese Aspekte der Studie untersucht und diese befürwortet.

Um das Risiko von akuten und chronischen Schäden an den Nieren aufgrund der Strahlung (Nephropathie) zu verringern, erhalten Sie eine nierenschützende Vormedikation. Diese Medikation schützt Ihre Nieren vor Schädigung. Strahlennephropathie ist eine Schädigung der Nieren oder deren Funktionen, hervorgerufen durch ionisierende Strahlung. Sie kann nach der Bestrahlung einer oder beider Nieren auftreten und es kann zu einem Nierenversagen kommen. Aus diesem Grund empfehlen Richtlinien den Gebrauch einer Aminosäurelösung (AAS). AAS wird begleitend mit der PRRT gegeben und sollte Schädigungen an den Nieren durch die Aufnahme von ^{177}Lu -Edotreotid verhindern, was es erlaubt, dem Tumor eine höhere therapeutische Dosis zu verabreichen.

Die Aminosäureinfusion kann Hyperkaliämie hervorrufen, das bedeutet, dass die Konzentration des im Blut gelösten Kaliums (K^+) ansteigt. Eine schwere Hyperkaliämie kann zu unregelmäßigen Herzschlägen führen und in der Folge die Blutzirkulation stoppen. Nicht-spezifische klinische Anzeichen umfassen Unwohlsein, Herzklopfen, Muskelschwäche und eine leichte



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Hyperventilation. Sollte bei Ihnen eine Hyperkaliämie auftreten, werden Sie zusätzlich beobachtet und entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen. Weitere Nebenwirkungen, die mit der Aminosäureinfusion in Verbindung gebracht werden, sind Übelkeit und Erbrechen. Aus diesem Grund empfiehlt ihr Prárfarzt Ihnen vor der Aminosäureinfusion eine spezielle Diät oder verschreibt entsprechende Medikamente.

Patienten, die bisher in Heilversuchen mit ¹⁷⁷Lu-Edotreotid behandelt wurden, haben die Behandlung gut vertragen. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, hauptsächlich Störungen des Verdauungstraktes oder der Gesamtbefindlichkeit, die sich nach der Therapie spontan zurückgebildet haben. Ferner wurden Veränderungen im Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten und Leberenzyme) beobachtet, die sich auch spontan zurückgebildet haben.

Nebenwirkungen bei der Everolimus Behandlung

Entsprechend der Packungsbeilage kann Everolimus (Afinitor ©) schwere Nebenwirkungen einschließlich Lungen- oder Atmungsprobleme, Infektionen und Nierenversagen, die zum Tod führen können, hervorrufen. Everolimus kann die Heilung von Wunden verlangsamen. Übliche Nebenwirkungen, die bei bis zu 78 % der Patienten auftreten, die Everolimus einnehmen, sind Mundgeschwüre und Schmerzen im Mundbereich. Everolimus hat Auswirkungen auf die Anzahl der Blutkörperchen, auf die Leber- und Nierenfunktionen und Blutzucker - sowie Cholesterinwerte.

- Schwerwiegende Nebenwirkungen des Arzneimittels Everolimus schließen ein:
 - Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)
 - Erhöhte Temperatur, Frösteln (Anzeichen einer Infektion)
 - Fieber, Husten, Atemschwierigkeiten, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung, auch bekannt als Pneumonitis)
 - Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)
 - Starker Durst, große Urinmenge, verstärkter Appetit mit Gewichtsverlust, Müdigkeit (Anzeichen von Diabetes)
 - Blutung (Hämorrhagie) z. B. in der Darmwand
 - Stark verringerte Harnmenge (Anzeichen eines Nierenversagens)
 - Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)
 - Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Entzündung, sowie Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut), Schmerzen im rechten Oberbauch, heller Stuhl, dunkler Urin (dies können Anzeichen einer Hepatitis-B-Reaktivierung sein)
 - Atemlosigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen, Anschwellen der FüÙe oder Beine (Anzeichen einer Herzmuskelschwäche)
 - Schwellung und/oder Schmerzen in einem der Beine, gewöhnlich in der Wade, Rötung oder warme Haut an der betroffenen Stelle (Anzeichen einer Blockade eines BlutgefäÙes (Vene) im Bein, verursacht durch Blutgerinnung)
 - Plötzlicher Anfall von Atemnot, Schmerzen in der Brust oder Bluthusten (mögliche Anzeichen einer Lungenembolie, einer Erkrankung, die auftritt, wenn eine oder mehrere Arterien in Ihrer Lunge verstopfen)
 - Stark verringerte Urinmenge, Schwellung in den Beinen, Gefühl der Verwirrtheit, Rückenschmerzen (Anzeichen eines plötzlichen Nierenversagens)
 - Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, auch bekannt als Überempfindlichkeit)

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

- Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)
 - Kurzatmigkeit oder schnelle Atmung (Anzeichen eines akuten Atemnot-Syndroms)

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Prüfarzt.

Nebenwirkungen aufgrund von vorheriger radio- oder chemotherapeutischer Krebsbehandlung

Die Entstehung von sekundären Malignomen. Sekundäre Malignome sind Krebserkrankungen, die durch eine radio- oder chemotherapeutische Behandlung Ihrer initialen Krebserkrankung verursacht werden können. Sekundäre Malignome hängen nicht mit der initialen, behandelten Krebserkrankung zusammen und können Monate oder sogar Jahre nach initialer Behandlung auftreten. Einige Behandlungen, wie zum Beispiel jene mit ¹⁷⁷Lu-Edotreotid oder Chemotherapien, können das Risiko für die Entstehung einer zweiten Krebserkrankung erhöhen. Zu diesen Arten einer neuen Krebserkrankung, die möglicherweise gelegentlich entsteht, gehören unter anderem auch das Myelodysplastische Syndrom und die Leukämie. Das Myelodysplastische Syndrom bezeichnet eine Gruppe von Krebserkrankungen, bei welcher unreife Blutzellen im Knochenmark nicht heranreifen und somit nicht zu gesunden Blutzellen werden. In einem frühen Stadium gibt es keine typischen Symptome; später zeigen sich dann Symptome wie Abgeschlagenheit/Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Blutungsneigung oder häufige Infektionen. Leukämie ist eine Art der Krebserkrankung, die üblicherweise im Knochenmark beginnt und dann in einer großen Anzahl an abnormalen weißen Blutzellen resultiert. Diese weißen Blutzellen entwickeln sich nicht vollständig. Symptome können Blutungsneigung, Neigung zu Blutergüssen, Abgeschlagenheit/Müdigkeit, Fieber und ein erhöhtes Infektionsrisiko sein. Diese Symptome treten aufgrund eines Mangels an normalen Blutzellen auf.

Nebenwirkungen in Verbindung mit Studienverfahren

Intravenöse Infusion: Eine Verweilkanüle zur Verabreichung der Studienmedikation wird in eine Vene eingesetzt. Sie werden eventuell einen unangenehmen Stich beim Einführen der Nadel spüren. Dieser Schmerz sollte recht schnell vorüber sein. Es gibt ein Risiko einer Infektion bei jeglicher Art von Punktierungen in die Haut. Die Kanüle kann zu Irritationen der Vene führen. Schwierige oder erfolglose Einführung kann Ergüsse, Blutgerinnsel, Fehlliegen der Kanüle oder eine Verzögerung der Behandlung verursachen. Weitere potentielle Risiken sind Infektion, Eindringen der Medikation in umliegendes Gewebe und Thrombose (Blutgerinnsel innerhalb eines Blutgefäßes) verursachen. Nach der ersten Irritation ist der weitere Verbleib der Kanüle eher schmerzlos und kaum bemerkbar.

Blutproben: Leichte Blutergüsse um die Einstichstelle kommen häufig nach Bluttests vor. In sehr seltenen Fällen kommt es zu Entzündungen, so dass die Haut sich rötet und anschwillt. Nach einem Bluttest können Sie sich benommen fühlen, das ist verbreitet bei Menschen, die Angst vor Nadeln und Injektionen haben. Hämatome kommen häufig vor, aber Blutergüsse heilen selbständig mit der Zeit.

EKG (Elektrokardiogramm): Eventuell bekommen Sie einen leichten Hautausschlag (Irritation, Rötung oder Juckreiz) von den Elektroden, dieser geht gewöhnlich ohne Behandlung wieder weg. Ein EKG zeigt die elektrische Aktivität Ihres Herzens an; es gibt aber keine Elektrizität ab und ist völlig sicher. Eventuell muss Ihre Brust für ein EKG rasiert werden



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

CT (Computertomographie): Ein CT Scan ist eine risikoarme Prozedur. Das häufigste Problem sind Reaktionen auf das intravenöse Kontrastmittel. Das Kontrastmittel ist eine Jod-basierte Flüssigkeit, die in die Venen injiziert wird und die dann Organe und Strukturen wie Nieren und Blutgefäße im CT Scan viel besser sichtbar macht. Es kann zu Juckreiz, Ausschlägen, Nesselausschlägen oder einem warmen Gefühl, was durch den Körper geht, kommen. Während des CT Scans liegen Sie auf Ihrem Rücken auf einer flachen Liege. Sie müssen ganz still liegen bleiben, denn jede Bewegung kann den Scan stören. Kurzzeitig müssen Sie den Atem für einige Sekunden anhalten. Der CT Scanner besteht aus einer Röntgenröhre, die um Ihren Körper rotiert. Die Strahlenmenge, die Sie während eines CT Scans erhalten, ist minimal. Die Strahlenbelastung von einem abdominalen CT Scan sind 10 mSv und daher äquivalent zu der Menge, die man aus natürlichen Quellen in 3 Jahren aufnimmt. Bei manchen Patienten kann in seltenen Fällen eine Nierenschädigung auftreten (bei Patienten mit Diabetes oder Nierenproblemen ist das Risiko höher). Daher wird mittels Blutuntersuchung die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert. Es kann sein, dass Sie sich schwach fühlen, während Ihnen das Kontrastmittel gespritzt wird. Der Prüfarzt unternimmt Schritte, dass das nicht passiert. Er kann Ihnen Medikamente verabreichen, die bei diesen Nebenwirkungen helfen. Das in der Computertomographie verwendete Kontrastmittel enthält größere Mengen Jod, welches eine bestehende Schilddrüsenüberfunktion verschlechtern kann. Dies kann anhand von Laborwerten („TSH, fT3, fT4“) kontrolliert werden und negative Auswirkungen können medikamentös verhindert werden. Bei der häufigeren Schilddrüsenunterfunktion ist die Kontrastmittelgabe unbedenklich.

SPECT (Photon-Emission-Computer-Tomographie): Ein SPECT Scan ist eine Art der Nuklear-Bildgebung, die radioaktive Substanzen und eine Spezialkamera für 3-D-Bilder benutzt. Diese Bilder zeigen wie Ihre Organe arbeiten. Für die meisten Menschen ist der SPECT Scan sicher. Sie erhalten eine radioaktive Substanz (Tracer) durch eine intravenöse Infusion in eine Armvene. Ihnen könnte kalt werden, wenn der Tracer in Ihren Körper gelangt. Vor dem Scan liegen Sie für 15 oder mehr Minuten ruhig in einem Raum, damit der radioaktive Tracer absorbiert werden kann. Während des Scans liegen Sie auf einem Tisch, während die SPECT Maschine um Sie rotiert und Bilder von Ihren inneren Organen und anderen Strukturen aufnimmt. Die Bilder werden an den Computer gesendet, der 3-D-Bilder von Ihrem Körper erstellt. Wenn Sie die Injektion erhalten, könnte es zu Blutungen, Schmerz oder Schwellungen an der Einstichstelle kommen. Selten treten auch allergische Reaktionen auf den radioaktiven Tracer auf. Ihr Studienteam nutzt die geringstmögliche Menge an Strahlung, um den Scan durchzuführen. Die Strahlenbelastung ist vergleichbar mit der eines CTs. Patienten könnten ein Unbehagen durch die Bildgebungsanlage empfinden z. B. Rückenschmerzen, Klaustrophobie, Kopfschmerzen, Frieren oder anderes.

MRT (magnetische Resonanztomographie): Ein MRT Scan ist eine schmerzlose Radiologietechnik mit dem Vorteil, dass Röntgenstrahlung vermieden wird. Sollten Sie Metallgegenstände innerhalb Ihres Körpers haben, müssen Sie dies vor der Untersuchung Ihrem Prüfarzt oder dem MRT-Personal mitteilen. Alle Metallobjekte an Ihrem Körper müssen vor dem MRT Scan entfernt werden. Während des Scans liegen Sie in einem geschlossenen Bereich innerhalb einer magnetischen Röhre. Eventuell könnten Sie sich während dieser Prozedur etwas eingeeengt fühlen. Es gibt laute, wiederholende Klick-Geräusche, die während der Scan-Prozedur ertönen. Sie erhalten eine intravenöse Injektion eines MRT Kontrastmittels in eine Vene. Risiken könnten nur durch diese Injektion entstehen. Die MRT Scan-Zeit hängt davon ab, welche Körperregion genau untersucht wird und kann zwischen einer halben und eineinhalb Stunden dauern. Bei vorbestehender starker Einschränkung der Nierenfunktion ist aufgrund einer sehr seltenen, erst seit einigen Jahren bekannten Nebenwirkung (nephrogene systemische Fibrose) erhöhte Vorsicht bei der Gabe von intravenösem MRT-Kontrastmittel gegeben. Ihr Prüfarzt wird dies entsprechend berücksichtigen.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Somatostatin Rezeptor Bildgebung (SRI): Das ist ein nicht-invasiver Test, um den Körper auf die Präsenz von neuroendokrinen Tumorzellen zu untersuchen. Neuroendokrine Tumore entstehen aus neuroendokrinen Zellen, die man im ganzen Körper findet und die daher in vielen Bereichen des Körpers wie Gehirn, Schilddrüse, Lungen und Magen-Darm-Trakt vorkommen.

Viele neuroendokrine Tumore haben Rezeptoren für das Hormon Somatostatin auf Ihrer Oberfläche. Wenn man einen SRI Scan durchführt, werden diese Rezeptoren angezielt, so dass neuroendokrine Tumorzellen auf dem Scan gesehen werden, die das Octreotid, eine injizierbare Medizin, die dem Hormon Somatostatin ähnelt, aufnehmen. Eine intravenöse Injektion von einem Octreotid mit radioaktiv markiertem Material (genannt "radiomarkiert") wird verabreicht. Die genutzte Strahlungsmenge ist sehr gering. Das radioaktive Material gibt eine geringe Dosis Strahlung ab, die man mit einem speziellen Scanner sieht. Sie liegen für 1-2 Stunden auf einem Tisch wo eine SPECT/PET Kamera Bilder über und unter Ihnen macht. Der Scan untersucht den ganzen Körper. Die Art des radiomarkierten Octreotids sowie die Art der Bildgebung werden nach lokalen Bestimmungen durchgeführt. Ihr Prüfarzt wird mit Ihnen die entsprechende Methode besprechen.

Nierenzintigraphie: Um herauszufinden wie gut Ihre Nieren arbeiten, wird eine Nierenzintigraphie durchgeführt. Für diesen Scan erhalten Sie eine intravenöse Injektion, die eine kleine Menge Radioaktivität enthält, ein sogenannter Tracer. Während des Scans müssen Sie auf einem engen Bett liegen, das über einer Maschine steht, einer sogenannten Gammakamera. Sie müssen für 30 Minuten still liegen bleiben. Es gibt keine Nachwirkungen und Sie werden nichts bemerken. So wie bei jedem Arzneimittel könnte es zu einer unerwünschten oder allergischen Reaktion auf den Tracer kommen.

Die Strahlenbelastung von allen Bildgebungen, die im Verlauf der Studie gemacht werden, ist ungefähr 358 mSv. Der weltweite Durchschnitt einer effektiven Dosis von natürlicher Strahlung ist ungefähr 2,4 mSv pro Jahr. Bitte nehmen Sie zur Kenntnis, dass diese Belastung nur durch die Studienmaßnahmen verursacht wird, d.h. Sie haben diese Belastung nur, weil Sie an dieser Studie teilnehmen. Das Risiko ist medizinisch vertretbar und dient zur Behandlung Ihrer Krankheit. Die unabhängige Ethikkommission hat diese Aspekte der Studie geprüft und ihr positives Votum gegeben.

Tumoriopsie (falls notwendig): Eine Biopsie ist ein medizinisches Verfahren, bei dem man eine eindeutige Krebsdiagnose stellen kann, da es eine exakte Gewebeanalyse ermöglicht. Während der Biopsie nimmt der Arzt ein kleines Stück Gewebe, das unter dem Mikroskop von einem Pathologen untersucht wird (ein Arzt, der in der Interpretierung von Labortest und in der Auswertung von Zellen, Gewebe und Organen spezialisiert ist). Da es verschiedene Arten von Biopsien gibt, wird Ihr Prüfarzt mit Ihnen die für Sie angebrachte Art und deren Risiken besprechen.

Sollen Sie eine Nebenwirkung oder Verletzung erleiden, geben Sie bitte sofort Ihrem Prüfarzt Bescheid, damit eine angemessene medizinische Versorgung erfolgen kann.

7. Was sind alternative Behandlungsoptionen?

Für die Behandlung Ihrer Erkrankung gibt es folgende Therapieoptionen:

- Therapie mit Somatostatin Agonisten (zur Reduzierung der Hormonausschüttung und des Tumorwachstums)



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

- Chemotherapie – eine Klasse der Krebsbehandlung, welche chemische Substanzen zur Tötung von Krebszellen nutzt
- Hochfrequenz Ablation – nutzt Radiowellen, um die Krebszellen zu erhitzen und zu zerstören
- Embolisation – stoppt den Blutfluss im Tumor
- Externe Strahlenradiotherapie – nutzt hoch-energetische Röntgenstrahlen, um Krebszellen zu zerstören
- Interferon – eine Art Behandlung, die das Immunsystem mobilisiert, um den Krebs zu bekämpfen
- Operationen, um das Tumorgewebe zu entfernen

Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen und der Geeignetheit dieser Behandlungen für Ihre Erkrankung. Wenn Sie nicht mehr an der Studie teilnehmen möchten oder sich gegen eine Studienteilnahme entscheiden, besprechen Sie bitte Ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Ihrem Arzt.

8. Wer darf nicht an der Studie teilnehmen?

Sie können nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie eine der folgenden Therapien erhalten haben:

- PRRT
- Everolimus / mTOR Inhibitor Therapien
- EFR (externe Bestrahlung) von GEP-NET Läsionen oder Radioembolisationstherapie

Ebenfalls dürfen Sie an der Studie nicht teilnehmen, wenn sie derzeit an einer anderen klinischen Studie teilnehmen bzw. wenn Sie innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben oder aber Ihnen ein Lebendimpfstoff bis zu 4 Wochen vor dem errechneten Tag der ersten Dosis verabreicht wurde. Auch wenn Sie eine Chemotherapie, Immuntherapie, eine Therapie mit Interferon, Chemoembolisation, Embolisation, eine Behandlung mit Cyclosporin A oder eine Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung erhalten haben, können Sie nicht an dieser Studie teilnehmen.

Folgende Therapien sind während der Studienzeit verboten: Chemotherapie, Immuntherapie, Chemoembolisation, Embolisation, Radioembolisation, Behandlung mit Cyclosporin A. Lebendimpfstoffe sind während der Studienteilnahme und acht Wochen nach der letzten Dosis für Everolimus-Patienten verboten. Stark wirksame medikamentöse Hemmer des Enzyms CYP3A4 und des Proteins PgP sind ebenfalls für Everolimus-Patienten verboten. Ihr Prüfarzt wird Ihnen erklären, um welche Hemmer es sich genau handelt.

Schwangere oder stillende Frauen dürfen nicht teilnehmen. Zu Beginn der klinischen Studie müssen gebärfähige Frauen (außer durch Operation sterilisierte Frauen) einen Urin-Schwangerschaftstest machen. Darüber hinaus und wenn Sie nicht bereit sind vollständige und wirkliche sexuelle Enthaltbarkeit auszuüben, müssen Sie vor Eintritt in die Studie und während der Behandlungszeit der Benutzung einer hochwirksamen Form der Verhütung in Kombination mit einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung (z. B. Kondom) zustimmen. Sichere kontrazeptive Methoden sind: orale oder nicht-orale (injizierte oder implantierte) Nicht-Östrogen-Progesteron-basierte Hormonmethoden, orale, intravaginale oder transdermale Hormonmethoden mit einer Kombination aus Östrogen und Progesteron; Spirale und/oder Hormonspirale. Ein Partner, bei dem eine medizinisch erfolgreiche Vasektomie durchgeführt wurde, gilt als hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode, sofern er Ihr einziger



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Sexualpartner ist. Weibliche Patienten, die schwanger werden können und die der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-Edotreotid zugeordnet sind, müssen diese Methoden für mindestens 66 Tage nach der Behandlung anwenden. Weibliche Patienten, die schwanger werden können, in der Everolimus-Gruppe müssen diese Methoden für 56 Tage nach der Behandlung anwenden. Ein Schwangerschaftstest wird bei allen gebärfähigen Frauen monatlich bis zum Ende der Studie gemacht.

Sollten Sie während der Studienteilnahme schwanger werden, müssen Sie dies sofort dem Prüfarzt mitteilen. Die Studienbehandlung wird dann abgebrochen. Alle Schwangerschaftsfälle, außer denen, die nach 80 Tagen nach der letzten Behandlung für Patienten in der ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Gruppe und 70 Tage nach der letzten Behandlung in der Everolimus-Gruppe auftreten, werden in regelmäßigen Abständen für die Sicherheit der Mütter und des ungeborenen Kindes nachverfolgt. Wenn Sie schwanger werden und sich entschließen, die Studienteilnahme abzubrechen, werden Sie gebeten, bis zum Ende der Schwangerschaft Informationen über den Schwangerschaftsverlauf mitzuteilen. Ihnen steht das Recht zu, diese Kontaktaufnahme zur Schwangerschaftsbeobachtung zu verweigern. Es werden keine weiteren Nachbeobachtungsbeurteilungen durchgeführt, bei denen Strahlung zum Einsatz kommt, und auch keine anderen Nachbeobachtungsbeurteilungen, die sich auf die Schwangerschaft auswirken könnten, wie vom Prüfarzt bestimmt.

Männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin müssen sich entweder einer früheren Sterilisation unterzogen haben oder mit einer vollkommenen und wirklichen sexuellen Abstinenz einverstanden sein oder zustimmen, hochwirksame Methoden zur Empfängnisverhütung in Kombination mit einer Barriere-Methode zur Verhütung (z. B. Kondom) anzuwenden, wie oben beschrieben; dies gilt während der Behandlungsdauer und für einen Zeitraum von 56 Tagen nach dem Ende der Behandlung in der Everolimus-Gruppe und für einen Zeitraum von 66 Tagen nach dem letzten Behandlungszyklus in der PRRT-Gruppe. Wenn Ihre Partnerin während Ihrer Studienteilnahme schwanger wird, ist der leitende Prüfarzt umgehend zu informieren. Ihre Partnerin wird gebeten, zur Sicherheit von Mutter und vom ungeborenen Kind eine gesonderte Einwilligungserklärung zur Beobachtung der Schwangerschaft zu unterzeichnen. Wenn Ihre Partnerin schwanger wird und Sie sich entschließen, Ihre Studienteilnahme abzubrechen, wird Ihre Partnerin gebeten, bis zum Ende der Schwangerschaft Informationen über den Schwangerschaftsverlauf mitzuteilen. Ihrer Partnerin steht das Recht zu, diese Kontaktaufnahme zur Schwangerschaftsbeobachtung zu verweigern.

9. Entstehen mir Kosten durch meine Studienteilnahme? Erhalte ich eine Entschädigung oder Bezahlungen?

Ihnen entstehen durch die Studienteilnahme keine Kosten.

Der Sponsor dieser klinischen Studie übernimmt alle Kosten und Ausgaben für alle studienbezogene Untersuchungen.

Sie erhalten keine Entschädigung für Ihre Studienteilnahme. Der Sponsor der Studie hat sich bereit erklärt, Ihnen die Reisekosten, die Ihnen für die Studienteilnahme entstehen, zu erstatten.

Entschädigung für Sub-Studie C

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Sub-Studie C entscheiden, müssen Sie für einen zusätzlichen Studienbesuch zum Studienzentrum reisen. Dieser Besuch ist spezifisch für die Teilstudie C und nicht Teil der klinischen Studienroutine.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Wegen der damit verbundenen zusätzlichen Belastungen und möglicher Verluste wie Lohnausfall erstattet Ihnen der Sponsor der Studie für die Teilnahme an der Sub-Studie C einen Betrag von 150,00 €, zusätzlich zu den notwendigen Reisekosten.

10. Bin ich während meiner Studienteilnahme versichert?

Der Sponsor dieser klinischen Studie hat eine Versicherung in Höhe von 500.000 € für jeden Patienten, der an der Studie teilnimmt, abgeschlossen.

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen. Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Wir verweisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3, 4.4. sowie 5.2 (zu Ihren Obliegenheiten) hin.

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

- **CNA Insurance Company Limited**
- **Tel: 0221-9499-860**
- **Fax: 0221-9499-8699**
- **Versicherungszertifikat No. 10211017**

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 im Notfall – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Folgende Wege-Unfallversicherung wurde für Patienten, die an der Studie teilnehmen, abgeschlossen:

Versicherungsunternehmen: HDI Global SE, Überseering 10a, 22297 Hamburg
Police No: 87069832

Somit sind Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle unfallversichert.

11. Was sind meine Verantwortlichkeiten?

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, an dieser klinischen Studie teilzunehmen, werden Sie in folgenden Punkten Verantwortung übernehmen:



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

- Wahrnehmung der Visite im Studienzentrum nach Plan, Beantwortung aller Fragebögen und Teilnahme an allen oben beschriebenen Tests und Verfahren, einschließlich der Nachbeobachtungsvisiten
- Benachrichtigung des Prüfarztes, wenn Sie eine Visite im Studienzentrum in Ausnahmefällen nicht wahrnehmen können
- Einnahme Ihrer täglichen Everolimusdosis nach Anweisung, falls zutreffend
- Tägliche Eintragung in das Patiententagebuch nach Anweisung, wenn Sie mit Everolimus behandelt werden
- Anwendung einer verlässlichen Methode der Empfängnisverhütung zur Verhinderung einer Schwangerschaft oder einer Kindeszeugung während der Studienteilnahme und weitere Anwendung dieser Methode bis 66 Tage nach Erhalt der letzten Dosis ¹⁷⁷Lu-Edotreotid oder 56 Tage nach Ihrer letzten Dosis Everolimus. Bitte entnehmen Sie Abschnitt 8 dieses Dokuments weitere Informationen zu den Verhütungsmethoden.
- Benachrichtigung des Prüfarztes, wenn Sie schwanger werden oder Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie an der Studie teilnehmen
- Benachrichtigung des Prüfarztes über alle Veränderungen Ihres Befindens oder Probleme, die Sie während der Studie haben
- Rücksprache mit dem Prüfarzt, bevor während dieser Studie neue Medikamente angewendet werden

12. Was passiert mit meinen Daten?

Alle persönlichen Daten werden nach gültigen Datenschutzregeln gesammelt und verarbeitet. Persönliche Daten sind Informationen, die genutzt werden können, um Ihre Identität zu bestimmen. Während der Studienzeit führen Ihr Prüfarzt und sein Team eine Patientenakte. Die Akte enthält persönliche Angaben wie Alter, Geschlecht etc. sowie medizinische Ergebnisse vor und/oder während der Studienbehandlung und Informationen über die Verträglichkeit der Studienmedikation sowie weitere medizinische Informationen, die Ihre Studienteilnahme betreffen.

Der Sponsor der Studie und sein Vertreter sowie autorisierte Personen von Behörden haben Recht zum Zugang zu Ihrer Akte für Prüfungs- und Überwachungszwecke. Dies betrifft im speziellen die Strahlenschutzbehörde, die über Ihre Teilnahme informiert wird und auch über die Strahlendosis, die Sie erhalten. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs Ihrer Teilnahme, werden Ihre persönlichen Daten einschließlich der Gesundheitsdaten, die bis dahin gesammelt wurden, für künftige Wirksamkeitsauswertungen der Studienbehandlung genutzt. Der Sponsor, der diese Studie finanziert und als Datenverantwortlicher wirkt, trägt die Verantwortung dafür, die angemessene Verwendung Ihrer Informationen zu gewährleisten.

Einige Studiendaten werden weiteren Analysen unterzogen. Die Daten werden hierfür nur in pseudonymisierter Form an dritte Personen versendet. Das bedeutet, dass Ihr Name und/oder andere Identifikationsmerkmale durch eine einzigartige Nummer (Code) ersetzt werden, sodass niemand Sie über diese Informationen identifizieren kann. Anonymisierte Daten sind abgeändert in einer Art, dass Sie keiner Person mehr zugeordnet werden können, wohingegen pseudonymisierte Daten auf einem speziellen Coding beruhen. Dekodierung und somit eine Identifikation geschehen nur unter Einhaltung von gesetzlichen Bestimmungen. Auch wenn der



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Datentransfer in ein Land geschieht, das weniger strenge Datenschutzrichtlinien hat, sind Ihre persönlichen Daten gegen unbefugten Zugang in allen Fällen gesichert.

Im Falle einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Studienergebnisse wird Ihre Identität nicht preisgegeben.

13. Werde ich im Laufe der Studie über neue wissenschaftliche Erkenntnisse informiert?

Ja, Sie werden informiert, wenn bedeutende neue Erkenntnisse während der Studie gefunden wurden, denn dies könnte über Ihre weitere Teilnahme entscheiden. Auf der Basis der Ergebnisse können Sie Ihre Entscheidung einer weiteren Teilnahme überdenken.

14. Wer entscheidet über die Beendigung meiner Studienteilnahme?

Ihre Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zurückziehen und die Studienteilnahme beenden. Dies hat keine Auswirkungen auf Ihren Anspruch auf eine Behandlung oder andere Leistungen, die Ihnen zustehen.

Ihr Prüfarzt kann Ihre Teilnahme zu jeder Zeit beenden, wenn er der Meinung ist, dass dies zu Ihrem Vorteil ist oder einer ordnungsgemäßen Studiendurchführung zugutekommt. Ihr Prüfarzt wird dies genauer mit Ihnen besprechen.

Der Sponsor hält sich das Recht vor, die Studie zu jeder Zeit aus Sicherheitsgründen und/oder ethischen Gründen oder ernststen Verstößen vorübergehend zu unterbrechen oder zu beenden.

15. Wen kann ich für weitere Informationen oder im Falle von Fragen kontaktieren?

Die vorliegende Studie hat eine zustimmende Bewertung einer unabhängigen Ethikkommission erhalten.

Für weitere Fragen in Bezug auf diese klinische Studie oder im Notfall, kontaktieren Sie bitte Ihren Prüfarzt.

Name der Kontaktperson: _____
Telefon: _____

Name der Kontaktperson: _____
Telefon: _____

Kontaktstelle für Patienten

Studienteilnehmer, gesetzliche Vertreter oder Anwälte von Studienteilnehmern können sich laut § 40 Abs. 5 Arzneimittelgesetz an folgende Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde wenden:



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Telefon: 0228-207-4318
Fax: 0228-207-4355
E-Mail: ct@bfarm.de

	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Einverständniserklärung

Ich willige ein, an der folgenden Studie teilzunehmen:

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit ¹⁷⁷Lutetium-Edotretid im Vergleich zur gezielten molekularen Therapie mit Everolimus bei Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatin-Rezeptor positiven (SSTR +), neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm Trakts oder pankreatischen Ursprungs (GEP-NET)

Studiencode: ITM-LET-01

Patientenname (Großbuchstaben):	_____
Geburtsdatum:	_____
Patienten Nr.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Ich habe die Informationen über das Forschungsprojekt gelesen und mündliche Informationen in einer mir verständlichen Sprache erhalten. Ich weiß genug über Zweck, Methoden, Nutzen und Unannehmlichkeiten, um einer Teilnahme zuzustimmen. Ich wurde darüber informiert, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit mein Einverständnis ohne Angaben von Gründen zurückziehen kann. Ich weiß, dass mein Abbruch keinen negativen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Meine Fragen wurden von meinem Prüfarzt ausreichend beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, eine Entscheidung zu treffen und habe in diesem Moment keine weiteren Fragen.

Ich willige ein, dass mein Arzt über meine Studienteilnahme informiert wird: JA NEIN

Name, Adresse: _____

Ich erkläre mich bereit, an der Sub-Studie teilzunehmen:

JA, Sub-Studie A (siehe Anhang 1)

JA, Sub-Studie C (siehe Anhang 1)

NEIN

Ich erhalte eine Kopie dieser Patienteninformation und meiner Einverständniserklärung. Das Original bleibt beim Prüfarzt.

(Datum und Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und habe das Einverständnis vom Patienten erhalten.

Name des Prüfarztes in Großbuchstaben: _____

(Datum)

(Unterschrift des Prüfarztes)

Weitere Fragen:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei / in

Institution: Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Ort der
Aufzeichnung: Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

- a) an den Sponsor ITM Solucin GmbH, Garching, Deutschland oder eine von dieser beauftragten Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
 - b) An das Bundesamt für Strahlenschutz (laut § 23 Strahlenschutzverordnung).
 - c) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Europäische Zulassungsbehörde EMA und amerikanische Zulassungsbehörde FDA))
 - d) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (ITM Solucin GmbH, Garching, Deutschland), verantwortliche Person für Pharmakovigilanz (ProPharma Group GmbH, ehemals: Xendo Deutschland GmbH, Siemensdamm 62, 13627 Berlin, Deutschland) an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Im Rahmen dieser klinischen Studie ist keine Weitergabe von Daten in Länder außerhalb der EU vorgesehen.
 3. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (ITM Solucin GmbH, Garching, Deutschland) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen 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.
 4. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, kann ich jederzeit widerrufen. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

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 ohne Namensnennung weiterhin verarbeitet 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.
5. 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.
6. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit das Recht habe, meine gespeicherten Daten anzufordern und meine personenbezogenen Daten korrigieren oder gegebenenfalls löschen zu lassen, sofern nicht gesetzliche und/oder behördliche Dokumentations- und Meldepflichten entgegenstehen oder die Datenschutzgesetze eine weitere Nutzung im überwiegenden Forschungsinteresse gestatten. Falls ich dieses Recht bezüglich meiner Daten wahrnehmen möchte, informiere ich meinen Prüfarzt. Um den korrekten Ablauf der klinischen Prüfung zu gewährleisten, kann es sein, dass ich einige Daten erst am Ende der klinischen Prüfung einsehen darf. Ich bin mir bewusst, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind oder Daten / Proben / Aufnahmen, die bereits anonymisiert wurden, nicht mehr auf meinen Wunsch gelöscht / vernichtet werden können. Die in diesem Projekt verantwortliche Person für die Datenverarbeitung finden Sie unter Punkt 8.
7. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit das Recht habe, mich an die zuständige Datenschutzbehörde zu wenden, wenn ich Bedenken hinsichtlich des Umgangs mit meinen personenbezogenen Daten habe bzw. wenn ich eine Beschwerde habe.

Zuständige Datenschutz-Aufsichtsbehörde des Prüfzentrums:

Datenschutz-Aufsichtsbehörde (Landesbehörde Sachsen-Anhalt)

Dr. Harald von Bose
Postfach: 1947, 39009 Magdeburg
Telefon: +49 (0) 391-81803-0
Telefax: +49 (0) 391-81803-33
E-Mail: poststelle@fd.sachsen-anhalt.de

Zuständige Datenschutz-Aufsichtsbehörde des Sponsors/Studienleitung:

Bayerisches Landesamt für Datenschutzaufsicht (BayLDA)

Promenade 27
91522 Ansbach
Telefon: +49 (0) 981 53 1300
Telefax: +49 (0) 981 53 98 1300
E-Mail: poststelle@lda.bayern.de

Außerdem kann ich mich jederzeit an den Bundesdatenschutzbeauftragten wenden.



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

8. Die in diesem Projekt verantwortliche Person für die Datenverarbeitung ist Konstantinos Kakos

Der zuständige Datenschutzbeauftragte des Studienzentrums ist:

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Ute Klanten

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

Telefon: +49 (0) 391-67-15753

E-Mail: datenschutz@med.ovgu.de

Der zuständige Datenschutzbeauftragte der Studienleitung /Sponsor ist:

Herrn Konstantin von Rechenberg

datenschutz@abx-cro.com

Herrn Marcel Erntges

datenschutz@itm.ag

9. 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. 4a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen. Mein Widerruf gilt allerdings erst ab dem Zeitpunkt, zu welchem ich diesen ausspreche. Er hat keine Rückwirkung.
10. Ich erkläre mein Einverständnis, meine Studienteilnahme in diesem Forschungsprojekt und die Strahlenbelastung während der Studie der zuständigen Strahlenbehörde zu melden. Das Einverständnis zur Meldung der Strahlenbelastung an die Strahlenbehörde bezüglich meiner Studienteilnahme ist unwiderruflich.

(Datum und Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)



	Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01	Version 9.0 23- Jun-2021
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

ANHANG 1: Sub-Studien

Zwei Sub-Studien werden an ausgewählten Studienzentren durchgeführt, um zusätzliche Daten zur Strahlenexposition verschiedener Körperorgane nach PRRT (Dosimetrie) zu erhalten. Dosimetrie bezeichnet eine Methode zur Bestimmung patientenspezifisch aufgenommener Dosen von Arzneimitteln.

Ihr Studienzentrum nimmt möglicherweise an einer Sub-Studie teil. Wenn Sie für die ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Gruppe randomisiert wurden, bittet Ihr Prüfarzt Sie vielleicht, an einer Sub-Studie teilzunehmen. Wenn Sie dies wünschen, müssen Sie zusätzlich in die Teilnahme an der Sub-Studie einwilligen. Wenn Sie nicht an einer der Sub-Studien teilnehmen möchten, können Sie weiterhin in der Hauptstudie bleiben.

a) Sub-Studie A

In Sub-Studie A soll die in den vier ¹⁷⁷Lu-Edotreotidzyklen von den Nieren und dem Tumor insgesamt aufgenommene Strahlendosis untersucht werden, indem zusätzliche Bildgebungen verwendet werden. In diesen bildgebenden Untersuchungen werden 2-D-Aufnahmen des gesamten Körpers erstellt, welche die Aufnahme des Studienmedikaments nach dem ersten ¹⁷⁷Lu-Edotreotidzyklus zeigen. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Dosisaufnahme in den Nieren und im Tumor für die nachfolgenden 3 Dosiszyklen berechnet. Zur Bestätigung dieser Berechnungen wird die „tatsächlich“ aufgenommene Dosis in Sub-Studie A untersucht.

Sie müssen sich folgenden zusätzlichen Untersuchungen und Verfahren unterziehen:

In **Sub-Studie A** wird in den Behandlungszyklen der **DOSIS 2, 3 und 4** zu folgenden Zeitpunkten eine zusätzliche, planare ¹⁷⁷Lu-Bildgebung des gesamten Körpers (2-D-Bildgebung) durchgeführt:

- Vor der Verabreichung des Studienmedikaments: Transmissions-CT
- 30 Minuten nach der Verabreichung des Studienmedikaments
- 6 Stunden nach Verabreichung des Studienmedikaments
- 24 Stunden nach Verabreichung des Studienmedikaments
- 72 bis 96 Stunden nach Verabreichung des Studienmedikaments

b) Sub-Studie C

In einigen ausgewählten Studienzentren werden zu bestimmten Zeitpunkten während einem der vier ¹⁷⁷Lu-Edotreotid-Behandlungszyklen zusätzliche Blut- und Urinproben entnommen. Der Prüfarzt wird entscheiden, in welchem Zyklus die zusätzlichen Proben entnommen werden. In Sub-Studie C soll die Stabilität und Radioaktivität von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid im Körper untersucht werden. Nach Verabreichung des Studienmedikaments werden gemäß dem nachstehenden Entnahmeschema Blut- und Urinproben eingeholt.

Zeitpunkt nach der Injektion	Entnahmeschema für Sub-Studie C									
	Tag 0*						Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 7
	0 Min.	10 Min.	30 Min.	1 Std.	3 Std.	6 Std.	24 ± 3 Std.	48 ± 3 Std.	72 ± 12 Std.	168 ± 12 Std.
Urin	X			X		X	X	X		
Blut	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X



	<p>Patienteninformation und Einverständniserklärung ITM-LET-01</p>	<p>Version 9.0 23- Jun-2021</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------

Sie werden gebeten, 4 Sammel-Urinproben abzugeben; die Intervalle sind: 0 Minuten bis 1 Stunde nach der Injektion sowie 1-6, 6-24 und 24-48 Stunden nach der Injektion.

Insgesamt werden etwa 11 ml Blut (etwa 1 ml zu jedem der 10 Zeitpunkte) aus dem Unterarm unterhalb der Infusionsstelle für die Aminosäure und nicht aus dem Arm, über den die ¹⁷⁷Lu-Edotreotidinfusion verabreicht wird, abgenommen.