

1. Titel der Studie	<p>CARENTA Carmustine wafers for recurrent malignant glioma</p> <p>Prognostische Bedeutung des Methylierungsgrades des MGMT-Promotors für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Erstrezidiv eines Glioblastoms welche eine chirurgische Resektion, adjuvante Bestrahlung, systemische Chemotherapie und lokale Carmustin-Applikation unterlaufen</p>
2. Ethikkommissions-Antragsnummer.	Ausstehend-(wird von der EK vergeben)
3. Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in derselben Sache	keine
4. Gegenstand der Studie und ihre Ziele; Angabe der Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen sowie der klinischen Parameter (primäre und sekundäre Endpunkte), anhand derer die Hypothesen geprüft werden	<p>Primäre Fragestellung Wie groß ist die durch den prozentualen Methylierungsgrad des Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promotors erklärte Varianz (gemessen als Fläche unter der Receiver Operating Characteristics [ROC] Kurve) der <u>1-Jahres-Überlebensrate</u> von Patientinnen und Patienten mit Erstrezidiv eines malignen Glioblastoms welche sich einer multimodalen chirurgischen, Radio-, systemischen und lokalen Chemotherapie unterziehen?</p> <p>Primärer Endpunkt – Konditionale 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Methylierungsrate des MGMT-Promotors</p> <p>Co-primärer Endpunkt – Gesamtüberlebenszeit (overall survival [OS]) in Abhängigkeit von der Methylierungsrate des MGMT-Promotors bzw. eines geeigneten Grenzwertes (cut-off) der Methylierungsrate des MGMT-Promotors mit optimalem Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität</p> <p>Sekundäre Endpunkte (konditional zur Methylierungsrate des MGMT-Promotors sowie weiterer Co-Variablen) – Progressionsfreies Überleben nach der primären Revision (progression-free survival [PFS]) – Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Jahr nach primärer Revision (EORTC QLQ-C30 + Hirn-spezifisches Modul QLQ-BN20) – Komplikationsraten (Hirnödem, Infektion, Blutungen, Revisionsoperationen)</p> <p>Erstellen einer Tumorbank (Einfrieren von Tumorgewebe) zur anschließenden weitergehenden molekulargenetischen Untersuchung mit dem Ziel weitere Prädiktoren zu untersuchen und die MGMT Methylierungsrate durch einen Referenzpathologen zu verifizieren um untersucherabhängige Unterschiede auszuschließen</p>
5. Erläuterung der Bedeutung der Studie	<p>Hirneigene Tumore werden entsprechend der WHO-Klassifikation in vier Malignitätsgrade eingeteilt.¹ Der höchste Malignitätsgrad (WHO IV) entspricht dem Glioblastoma multiforme. Die Erkrankung ist mit den heutigen Mitteln der Medizin nicht heilbar.</p> <p>Die Erstlinientherapie besteht in der Resektion und der postoperativen Radio-Chemotherapie. Letztere beinhaltet neben einer 6-wöchigen Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy die systemische Gabe des Prodrug-Alkylans Temozolamid. Die 2-Jahres-Überlebensrate konnte in der wegweisenden Intergroup-Studie an 573 Patienten an 85 Zentren durch die</p>

zusätzliche systemische Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung von 10,4% auf 26,5% erhöht werden.² Die korrespondierenden medianen Gesamtüberlebenszeiten lagen bei 14,6 und 12,1 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,63, 95% KI 0,52 – 0,75). Jeder 14. Patient bot jedoch eine Grad III / IV Hämatotoxizität.

Ziele der primären therapeutischen Bemühungen sind

- Die Verlängerung der progressionsfreien und gesamten Überlebenszeit
- Die Aufrechterhaltung oder phasenweise Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Übliche Prädiktoren des medianen Überlebens sind das Patientenalter, der Karnofsky Performance Status Scale und das verbleibende Tumolvolumen nach chirurgischer Resektion.

Die O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) entfernt die durch alkylierende Substanzen wie Temozolamid eingebrachte Alkylgruppen von der Position O⁶ des Guanins der DNA.³ Wird der Promotor des MGMT-Gens epigenetisch methyliert, besteht eine geringere Reparaturenzym-Aktivität und damit auch eine höhere Ansprechbarkeit gegenüber Alkylantien.³⁻⁶

Um die Methylierung des MGMT Promotors zu bestimmen werden dessen CpG Inseln untersucht. Der MGMT Promoter setzt sich aus 97 solcher CpG's zusammen. Die CpG Inseln sind Regionen im Genom, die eine erhöhte CpG Dichte besitzen und setzen sich aus Cytosin und Guanin zusammen, die durch eine Phosphodiesterbindung verbunden sind. Nun unterscheidet man zwischen Methoden, die ein quantitatives Ergebnis liefern ausgedrückt in Prozentzahlen oder lediglich zwischen „methyliert“ und „unmethyliert“ dichotomisieren. Dabei kommt die Methylierungsspezifische Polymerasenkettenreaktion (MSP) und die Pyrosequenzierung zum Einsatz. Zur Bestimmung erfolgt eine Natriumbisulfid-getriggerte Desaminierung des Cytosins, welche das Cytosin und nicht das 5-Methylcytosin zum Uracil umwandelt. Nun müssen die verschiedenen Methoden das Uracil vom 5-Methylcytosin unterscheiden können. In der MSP Methode werden 4 bis 12 solcher CpG's mit Hilfe von zwei Primern untersucht, welches jeweils ein Guanin als Basenpaar für 5-Methylcytosin und ein Adenin als Basenpaar für Uracil besitzt. Das Ergebnis sind verschieden große PCR Produkte mit methylierten und unmethylierten Primern, welche Rückschlüsse auf die MGMT Methylierung geben. Die Pyrosequenzierung basiert auf einer Echtzeitbemessung der DNA- Polymeraseaktion beim Einbau von Nukleotiden, die durch Lichtblitze ihre Richtigkeit der komplementären Nukleotidwahl im Detektor sichtbar macht. Beim Nukleotideinbau wird Pyrophosphat freigesetzt, welches nach vorheriger enzymatischer Reaktion als ATP Energieträger Luziferin in Oxyluziferin umwandelt. Das Ergebnis ist ein Lichtblitz, dessen Lichtstärke vom verbrauchten ATP proportional abhängt. Da die angehängten Nukleotiden bekannt sind, kann man daraus die Sequenz der zu untersuchenden Matrize (Quell- DNA) ableiten. Da es sich um eine quantitative Methode handelt, die den durchschnittlichen prozentualen Methylierungsgrad aller untersuchten CpG's angibt, musste ein Cut-Off bestimmt werden, der erlaubt die Patienten entweder als methylierter oder unmethylierter Status zu dichotomisieren. Dieser wurde nach Analysen aller 97 CpG's korrelierend zum Patienten Outcome mit 9 % beziffert.

Eine hohe Methylierungsrate legt eine bessere Ansprechbarkeit auf eine alkylierende Therapie nahe. In erster Ableitung ergibt sich hieraus auch eine *per se* bessere Überlebensprognose.

Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer aktuellen S2k-Leitlinie klar zugunsten der Bestimmung des Methylierungsstatus als *prädiktiven* (nicht ausschließlich *prognostischen*) Marker bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren aus.⁷ In der Leitlinie heißt es u.a.:

„Die Studien NOA-08 und Nordic Trial etablieren den Methylierungsstatus des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT)-Promotors als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit Glioblastom, der zur Entscheidung zwischen primärer alleiniger Strahlentherapie und primärer Chemotherapie mit Temozolomid, ohne oder mit Strahlentherapie, herangezogen werden sollte.“^{8,9}

Für die Therapie von Rezidivtumoren existiert derzeit kein etablierter Therapiestandard. Prinzipiell besteht die Möglichkeit wiederholter neurochirurgischer Resektionen und der Fortsetzung der systemischen Chemotherapie. Die Anwendung lokaler Chemotherapeutika erscheint im Rezidiv-Szenario grundsätzlich sinnvoll. Die einzige hierfür zugelassene Substanz ist Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU, Carmustin), gebunden an einen Träger aus Polyanhydrid-Polymer (Polifeprosan 20, Gliadel®, ProStrakan, Düsseldorf, Deutschland). BCNU ist ein Nitrosoharnstoff welcher Nukleinsäuren alkyliert und damit zytostatisch wirkt. Die Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen der lokalen BCNU-Therapie ist immens. So wurden bei jedem / jeder 2., 5. und 6. Patienten / Patientin generalisierte Krampfanfälle, Hirnödeme und / oder Wundheilungsstörungen beobachtet. Nach gängiger Meinung stellt ein Glioblastom-Rezidiv jedoch eine tödliche Diagnose dar. Die meisten Betroffenen akzeptieren das Nebenwirkungsspektrum der lokalen BCNU-Applikation in der Hoffnung auf eine individuelle Besserungs- oder Heilungsaussicht, welche im seltenen Einzelfall natürlich auch nicht ausgeschlossen werden kann. Auch für BCNU liegen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus vor.⁵ Die direkte Hemmung von MGMT mit O⁶-Benzylguanin erwies sich als therapeutisch unwirksam, ging jedoch mit einer erheblichen hämatologischen Toxizität einher.¹⁰

Theoretisch kann sich der Grad der Methylierung der MGMT-Promotor-Region in verschiedenen Zelllinien zwischen 0 und 100% bewegen. In der klinisch-wissenschaftlichen Gemeinschaft besteht unverändert Uneinigkeit über den kritischen Grad bzw. die kritische Schwelle einer Promotor-Methylierung ab der von einer besseren bzw. schlechteren Überlebensprognose ausgegangen werden muss oder welche möglicherweise sogar zur stratifizierten Therapiewahl beitragen. Dies gilt insbesondere für das RezidivszENARIO.

Die primäre Frage der geplanten Untersuchung lautet:

Existiert ein Schwellenwert des Methylierungsstatus des MGMT-Promotors bei erstem Glioblastomrezidiv nach erneuter chirurgischer Resektion sowie lokaler BCNU-Therapie, welcher mit einer günstigen Überlebensprognose vergesellschaftet ist?

	<p>Die beantragte Studie soll erste Ansätze für die Brückenbildung zwischen prognostischen (also therapeutisch nicht zu beeinflussenden) und prädiktiven (evtl. handlungsbestimmenden) Variablen schaffen. Sie ist explorativ und wird in einer Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit einer tödlichen Diagnose durchgeführt, welche alle und ausnahmslos einer multimodalen Maximaltherapie zugestimmt haben. Die Art der Therapie ist für alle Proband(inn)en identisch und nicht Gegenstand des Protokolls.</p>
<p>6. Welche der folgenden Bestimmungen finden Anwendung</p> <p>a) Medizinproduktegesetz gemäß § 23 b MPG - Ausnahme der klin. Prüfung</p> <p>b) Strahlenschutzverordnung § 23</p> <p>c) Röntgenverordnung § 28 a</p> <p>d) Gendiagnostikgesetz</p> <p>e) Datenschutzgesetz</p> <p>f) Konkrete Angabe des durch die verantwortliche Stelle zu erfüllenden</p> <p>g) Datenschutzgesetzes (für die Charité = Berliner Datenschutzgesetz - BlnDSG).</p> <p>a) Ggf. entsprechend des Teilnehmerkreises zusätzlich zu beachtende Landesdatenschutzgesetze oder BDSG</p>	<p>b) Die geplante Untersuchung berührt nach Auffassung der Studienleiter und deren Beauftragte weder das AMG noch das MPG. Die Ethikkommission wird daher ersucht, die geplante Evaluation als Nicht-AMG, Nicht-MPG Studie zu handhaben.</p> <p>c) BCNU (Gliadel®) ist ein zugelassenes Medikament der MGI PHARMA LIMITED, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN United Kingdom. Die Zulassung erfolgte 1999 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency [MHRA] PL 18753/0001, Date of first authorisation: 28/05/1999, Date of last renewal: 10/12/2008).</p> <p>d) Die geplante Studie verfolgt nicht den Wirksamkeits- oder Sicherheitsnachweis jedweder diagnostischer, therapeutischer oder rehabilitativer Maßnahmen, isoliert oder im Vergleich zu einer aktiven oder Placebo-Kontrolle</p> <p>e) Im Rahmen der Studie erfolgen ausschließlich radiologische und / oder Laboruntersuchungen, die auch bisher im Rahmen der klinischen Nachuntersuchungen stattfinden. Eine studien-spezifische Bildgebung ist nicht vorgesehen.</p> <p>f) Alle Patientendaten werden gemäß Datenschutzgesetz und allen Vorgaben von GCP, GEP o.ä. Regularien pseudonymisiert gespeichert und verarbeitet.</p> <p>Die Studieninstitutionen haben sich den Grundsätzen der Guten Wissenschaftlichen Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) verschrieben.</p>
7. Ggf.: Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfprodukte	entfällt
8. wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben	entfällt
9. Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der vorangegangenen Studien/Anwendungen	entfällt

der in der Studie zu prüfenden Produkte	
10. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen/Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Maßnahmen/Untersuchungen	Im Rahmen der Studie findet keine von der Routine in den teilnehmenden Zentren abweichende Diagnostik oder Behandlung statt. Die alleinige zusätzliche Maßnahme besteht in der prospektiven Datenerhebung, -sammlung und -auswertung für wissenschaftliche Zwecke.
11. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Studienteilnahme gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Studienteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen (Nutzen-Risiko-Abwägung)	Im Rahmen der Studie werden ausschließlich etablierte und seit Jahren in allen teilnehmenden Zentren in dieser Form praktizierte Therapieverfahren angewendet. Gegenstand der Vorlage bei der Ethikkommission ist die Bestimmung eines möglichen prognostischen oder prädiktiven Surrogatmarkers (d.h., der MGMT-Promotor-Methylierung) sowie die Sammlung und Auswertung der Daten im Rahmen eines Forschungsprojektes.
a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer	<u>Ein Nutzen für die Studienteilnehmer kann nicht zugesichert werden.</u>
b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen	Zukünftig erkrankte Personen könnten von einer I. klaren Aussage über deren Überlebensprognose oder II. stratifizierten Therapie auf der Basis einer wissenschaftlich gesicherten MGMT-Promotor-Methylierungsschwelle profitieren.
c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer	Im Rahmen der Studie erfahren alle Teilnehmer die gleiche Behandlung gemäß gängiger Standards und werden nicht durch zusätzliche diagnostische Tests, Therapieverfahren oder sonstige Maßnahmen einer erhöhten Belastung ausgesetzt.
12. Maßnahmen zur Risikobeherrschung	Aufgrund des Studienaufbaus ist nicht mit zusätzlichen, durch die Studienteilnahme bedingte Risiken zu rechnen. Die Behandlung aller Patientinnen und Patienten erfolgt an Kliniken der Maximalversorgung mit ausgewiesener neurochirurgischer, insb. natürlich neuro-onkologischer Ausrichtung. Letztere beinhaltet alle gängigen multi-modalen (einschl. komplementärer) Therapieverfahren. Alle Ressourcen zur intensivmedizinischen Erkennung und Behandlung etwaiger Konsequenzen oder Komplikationen resezierender Eingriffe am Gehirn, der lokalen und systemischen Anwendung hochtoxischer Chemotherapeutika und / oder strahlentherapeutischer Verfahren sind verfügbar und unterliegen strengen Qualitätssicherungsmaßnahmen.
13. Abbruchkriterien	Entfällt.
14. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen	60 männliche oder weibliche Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren.
15. Biometrische Planung mit Angabe der statistischen Methodik, einschließlich der Begründung der	Diese Studie soll einen Beitrag zur Prognose- und Risikomodellierung in einer sehr speziellen Population liefern. In der 2005 publizierten Intergroup-Studie betragen die Rezidiv-freien Überlebensraten in Folge einer Resektion und Radio-Chemotherapie des Primärtumors nach 12, 18 und 24 Monaten 27, 18 und 11%. ² Die korrespondierenden Gesamt-

<p>Fallzahl. Angabe des/der Statistikers/Statistikerin</p>	<p>Überlebensraten betragen 61, 39 und 27%. Die stratifizierte Analyse nach methyliertem MGMT-Promotor-Status zeigte in der Radiochemotherapie-Gruppe 2-Jahres-Überlebensraten von 46 und 14% zugunsten einer Methylierung.⁶</p> <p>Ähnliche Ergebnisse wurden von Håvik et al. berichtet. Bei quantitativer PCR-Bestimmung boten Patienten mit und ohne Methylierung 2-Jahres-Überlebensraten von 36 und 15%.¹¹ Bei Pyrosequenzierung lagen die entsprechenden Überlebensraten bei 34 und 11%. Die mediane (Interquartilsperiode, IQR) Methylierungsfrequenz bei primären und sekundären Tumoren ist in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1. Ergebnisse der Analyse von Håvik et al.¹¹ Ausschließliche Darstellung der MGMT-Methylierungsfrequenzen bei Grad-IV-Gliomen. qMSP = quantitative Methylierungs-spezifische PCR.</p> <table border="1" data-bbox="500 646 1198 804"> <thead> <tr> <th></th> <th>qMSP1</th> <th>qMSP2</th> <th>Pyroseq.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primär (n=80)</td> <td>8.7 (3.9 – 15.3)</td> <td>5.6 (1.8 – 11.5)</td> <td>40.7 (11.1 – 59.1)</td> </tr> <tr> <td>Sekundär (n=6)</td> <td>5.8 (5.2 – 6.3)</td> <td>2.8 (2.4 – 3.1)</td> <td>55.3 (42.7 – 63.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die 1-Jahres-Überlebensrate nach bestätigtem bzw. chirurgisch reseziertem Rezidiv kann derzeit nicht verlässlich bestimmt werden. Aufgrund der Seltenheit der untersuchten Entität und der schwierigen Rekrutierungssituation beschränkt sich die Stichprobe dieser Hypothesengenerierenden Studie auf 60 Patientinnen und Patienten, welche an 4 Zentren innerhalb von 24 Monaten rekrutiert werden sollen.</p> <p>Es wird vermutet, dass 20% aller Patientinnen und Patienten nach einer erneuten neurochirurgischen Tumorresektion, Applikation von BCNU-Wafern und sonstigen systemischen Therapieformen ein Jahr überleben. Es wird zudem angenommen, dass der MGMT-Methylierungsstatus auch in der Rezidivsituation einen starken und unabhängigen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheit der bisherigen Schätzungen sowohl auf der Expositions- als auch der Outcome-Ebene wird für diese Studie keine formale Fallzahlplanung durchgeführt.</p> <p>Eine pragmatische und realistische Stichprobe von 60 Patientinnen und Patienten</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lässt nach einem Jahr eine Anzahl letaler Ereignisse erwarten welche eine Modellierung von Risikofaktoren erlaubt und 2. kann innerhalb eines adäquaten Intervalls (<18 Monate) an 4 Zentren eingeschlossen werden 		qMSP1	qMSP2	Pyroseq.	Primär (n=80)	8.7 (3.9 – 15.3)	5.6 (1.8 – 11.5)	40.7 (11.1 – 59.1)	Sekundär (n=6)	5.8 (5.2 – 6.3)	2.8 (2.4 – 3.1)	55.3 (42.7 – 63.9)
	qMSP1	qMSP2	Pyroseq.										
Primär (n=80)	8.7 (3.9 – 15.3)	5.6 (1.8 – 11.5)	40.7 (11.1 – 59.1)										
Sekundär (n=6)	5.8 (5.2 – 6.3)	2.8 (2.4 – 3.1)	55.3 (42.7 – 63.9)										
<p>16. a) Darlegung und Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnose des Rezidivs eines Glioblastoma multiforme mittels KM-MRT T1 Sequenz: Zunahme des Tumolvolumens um mindestens 25% (Macdonald Kriterien) – Männer und Frauen ≥ 18 Jahre – Erstes Rezidiv eines zuvor operativ und mittels adjuvanter Radiochemotherapie behandelten Glioblastoma multiforme, – Indikation zur nochmaligen operativen Therapie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung im Einklang mit den Empfehlungen der S2k-Leitlinie Gliome oder dem ausdrücklichen 												

	<p>Patientenwunsch</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - mehrfache Vorresektionen - Gliadel-Implantation bei der Erstoperation - mehrfache Zyklen einer Radiochemotherapie außerhalb von Leitlinienempfehlungen(> sechs Zyklen)
b. Teilnehmerinformation	Siehe Anlage
c. Einwilligungserklärung	Siehe Anlage
d. Information und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	Die Einrichtung von Betreuungsverfahren zum Zwecke der Einwilligung in die Studienteilnahme wird nicht erfolgen. Die Zustimmung zur Studienteilnahme kann im Falle von bereits bestehenden Betreuungsverhältnissen für den Aufgabenkreis Gesundheitsfürsorge durch den gerichtlich bestellten Betreuer(in) erfolgen. Eine Vorsorgevollmacht wird in diesem Zusammenhang nicht als gleichwertig angesehen.
17. Maßnahmen zur Gewinnung von Studienteilnehmern	Die Teilnahme an der Studie wird ausschließlich Patientinnen und Patienten im Rahmen des ärztlichen Aufnahme- oder Aufklärungsgespräches bei der stationären Aufnahme zur Revisionsoperation in den kooperierenden Zentren angeboten.
18. Grund für die Einbeziehung und Darlegung des therapeutischen Nutzens für Personen, die minderjährig und/oder nicht einwilligungsfähig sind.	entfällt
19. Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin	Der Studienarzt kann zugleich der behandelnde Arzt sein. Hieraus ergeben sich aus Sicht der Antragssteller keine Konflikte.
20. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor abhängiger Personen	entfällt
21. Maßnahmen, die eine Feststellung zulassen, ob ein Studienteilnehmer an mehreren Studien zugleich oder vor Ablauf einer in der vorangegangenen Studie festgelegten Frist teilnimmt. Ist die Teilnahme an mehreren Studien möglich?	Grundsätzlich ist eine Teilnahme an andere diagnostischen oder therapeutischen Studien möglich. Etwaige Co-Interventionen werden dokumentiert und fließen in die spätere Datenmodellierung ein. Dies gilt insb. für komplementäre / alternative Therapieverfahren
22. Honorierung bzw. Kostenerstattung der Studienteilnehmer	Die Studienteilnehmer erhalten keine finanzielle oder sonstige Vergütung.

23. Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der Studie	Alle Patientinnen und Patienten werden aufgrund ihrer Erkrankung eng an die Ambulanzen der Studienzentren angebunden sein.
24. Versicherung der Studienteilnehmer	Die Studienteilnehmer sind über die Haftpflichtversicherung der beteiligten Zentren versichert.
25. Dokumentationsverfahren: - Ggf. Verweis auf CRF-Bögen.	<p>Die pseudonymisierten Studiendaten werden in Papierform oder in einer secu Trial® Datenbank erfasst, verarbeitet und an den Verein für Berufsgenossenschaftliche Heilbehandlung Berlin e. V. (Unfallkrankenhaus Berlin) zur statistischen Auswertung überführt.</p> <p>Alle erhobenen Daten werden ausschließlich pseudonymisiert ausgewertet und in geeigneter Form gespeichert. Es wird sichergestellt, dass diese Daten Dritten nicht zugänglich sind. Zugriff auf die genannten Datensätze haben ausschließlich die unmittelbar an der Studie beteiligten Ärzte und Wissenschaftler.</p> <p>Die entnommenen Gewebeproben werden pseudonymisiert in dem jeweiligen Prüfzentrum gelagert, und zur Analyse an den lokalen Pathologen weitergegeben. Die Ergebnisse der Analysen werden in elektronischer Form gespeichert.</p> <p>Gesetzlich geregelte Aufbewahrungs- und Archivierungsfristen elektronisch gespeicherter Daten sowie der Gewebeproben werden eingehalten. Die Zugriffsrechte sind im Einklang mit lokalen, regionalen und nationalen Gesetzesvorgaben geregelt und reglementiert.</p>
26. Methoden, unerwünschte Ereignisse festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen	Entfällt
27. Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Pseudonymisierung oder Anonymisierung der Daten und Proben von Studienteilnehmern	<p>Die Studiendokumentation findet in Papierform oder einem eCRF (electronic Case Reportz Form) getrennt von der Krankenakte statt. Radiologisches Bildmaterial wird im PACS (Picture archiving and communication system) in pseudonymisierter Form elektronisch im eCRF gespeichert.</p> <p>Die Pseudonymisierung erfolgt mittels zufällig generierter alphanumerischer Kodierung, die keinerlei Rückschluss auf den Klarnamen des Teilnehmers zulässt. Die Teilnehmeridentifikationsliste, welche den Rückschluss auf den Klarnamen des Teilnehmers ermöglicht, verbleibt ausschließlich beim lokalen Studienleiter. Nur der lokale Studienleiter und seine Mitarbeiter haben Einblick in die Teilnehmeridentifikationsliste.</p> <p>Durch die Pseudonymisierung der Daten wird eine klare Trennung von identifizierenden Daten und medizinischen Daten realisiert. Die medizinischen Daten werden ohne personenbezogene Informationen bearbeitet und ausgewertet. Alle Einzelheiten über die Untersuchungsergebnisse der Teilnehmer werden vertraulich behandelt. Die Teilnehmer erhalten jederzeit das Recht auf Einsicht und Auskunft über alle beim lokalen Studienleiter vorhandenen personenbezogenen Daten. Darüber hinaus können die Teilnehmer zu jeder Zeit die Einwilligung zur Studienteilnahme formlos und ohne Angaben von Gründen zurückziehen und die personenbezogenen Daten löschen lassen, soweit nicht gesetzliche Bedingungen entgegenstehen.</p> <p>Die Lagerung der Gewebeproben erfolgt in verschließbaren und vor fremdem Zugriff geschützten medizinischen Kühlschränken.</p>

<p>28. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes</p>	<p>Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes in der derzeit gültigen Fassung werden eingehalten. Zugriff auf die genannten Daten haben ausschließlich die an der Studie beteiligten Ärzte und Wissenschaftler. Alle Einzelheiten über die Behandlung der Studienteilnehmer werden vertraulich behandelt. Des Weiteren erhalten die Studienteilnehmer jederzeit das Recht auf Einsicht und Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten. Darüber hinaus können die Studienteilnehmer zu jeder Zeit die Einwilligung zur Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten widerrufen und löschen lassen, soweit nicht gesetzliche Bestimmungen dem entgegenstehen. Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels, spätestens jedoch nach 15 Jahren gelöscht, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Fristen vorsehen.</p>
<p>29. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Studienzentrum oder Studienlabor in die Studie eingebunden sind, sowie der Studienleiter und die Studienärzte</p>	<p>Prof. Dr. med. Ullrich Meier (Studienleiter) Dr. med. Johannes Lemcke (lokaler Studienleiter) Herr Pawel Gutowski (lokaler Studienkoordinator) Klinik für Neurochirurgie Unfallkrankenhaus Berlin Warener Straße 7 12683 Berlin</p> <p>PD Dr. med. Michael Fritsch (lokaler Studienleiter) Dr. med. Dimitri Geidatziks (lokaler Studienkoordinator) Neurochirurgische Klinik Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg Allendestraße 30 17036 Neubrandenburg</p> <p>PD Dr. med. Andreas Jödicke (lokaler Studienleiter) Herr Finn Ruppert (lokaler Studienkoordinator) Neurochirurgische Klinik Vivantes Klinikum Neukölln Rudower Str. 48 12351 Berlin</p> <p>Prof. Dr. med. Veit Rohde (lokaler Studienleiter) Prof. Dr. med. Florian Stockhammer (lokaler Studienkoordinator) Neurochirurgische Universitätsklinik Göttingen Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen</p>
<p>30. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher Studien</p>	<p>Alle beteiligten Zentren verfügen über jahrelange Erfahrung in der Diagnostik und Therapie des Glioblastom multiforme. Die lokalen Studienleiter haben in diversen Veröffentlichungen ihre umfangreichen Forschungsergebnisse zum Thema mitgeteilt.</p> <p>siehe Anlagen (Lebenslauf und Veröffentlichungsliste des Studienleiters)</p>

31. Angaben zur Finanzierung der Studie: Finanzierungsquelle (Name und Sitz	Es handelt sich hier um eine IIT, welche finanziell durch die ProStrakan Pharma GmbH, Düsseldorf unterstützt wird.
---	--

Trial Supporting Facilities

Center for Clinical Research (CCR), represented by Dirk Stengel, MD MSc(Epi), Dept. of Trauma, Orthopaedic, and Reconstructive Surgery, Unfallkrankenhaus Berlin Trauma Center, Berlin, Germany and Dept. of Trauma and Orthopaedic Surgery, University of Greifswald, Germany. The CCR has broad expertise in designing, conducting, and analysis of clinical studies in surgery.

Monitoring and Independent Safety Board (ISB)

The CCR will appoint a full-time data manager solely responsible for the conduct of the SVASONA trial. The ISB will consist of representatives from all participating institutions. Panel members will meet regularly, and decide about proceeding with, or early stopping of the study accounting for the safety reports. Also, they will assess the likelihood of device-associated AE and SAE.