

Amendment No. 2

Levothyroxin und Iodid in der Strumatherapie Als Mono- oder Kombinationstherapie
LISA-Studie

Thyronajod[®] 75 Henning vs. L-Thyroxin Henning[®] 75 vs. Jodetten[®] 150 Henning vs. Placebo
in the treatment of nodular goitre.

| | | | |
|--|--|----------------|------------------------|
| Study No. | Study protocol HB TJ 01/03 | Version | Amendment No. 2 |
| | | Date | 29-Sep-2004 |
| Sponsor | Sanofi-Synthelabo GmbH Geschäftsbereich Henning Berlin Potsdamer Straße 8 10785 Berlin | | |
| Principal Investigator Leiter der Klinischen Prüfung according to AMG § 40 | Prof. Dr. Martin Grußendorf Hospitalstr. 34 70174 Stuttgart | | |
| Project Manager (Sponsor) | Dr. Renate Vaupel Sanofi-Synthelabo GmbH Geschäftsbereich Henning Berlin Potsdamer Straße 8 10785 Berlin | | |
| Statistician | Prof. Dr. Karl Wegscheider Barstr. 9 10713 Berlin | | |
| Author | Andreas Klein IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH c/o Z. Katharina 6 45307 Essen | | |
| Drug Safety Department | Dr. Gernot Schreiber Sanofi-Synthelabo GmbH Geschäftsbereich Henning Berlin Potsdamer Straße 8 10785 Berlin | | |

Study Protocol - Clinical Study Phase IV

Confidential

The information contained herein is the property of Sanofi-Synthelabo GmbH, Geschäftsbereich Henning, Berlin and may not be reproduced, published or disclosed to others without written authorisation of the sponsor. The information provided in this document is strictly confidential and is available for review to investigators, potential investigators, health authorities and appropriate Ethics Committees. No disclosure should take place without written authorisation from the sponsor except to the extent necessary to obtain informed consent from potential subjects. Once signed, the terms of this protocol are binding for all.

SIGNATURE PAGE

Investigator

()

Date

Signature

Dr. M. Haring

Hauptabteilungsleiter Medical Affairs C
Sanofi-Synthelabo GmbH
Geschäftsbereich Henning

Date

Signature

Prof. Dr. med. M. Grußendorf

Principal Investigator

Date

Signature

Prof. K. Wegscheider

Statistician

Date

Signature

Dr. R. Vaupel

Project Manager
Sanofi-Synthelabo GmbH
Geschäftsbereich Henning

Date

Signature

Andreas Klein

Project Manager and
author of the amendment
IFE Institut für Forschung und
Entwicklung an der Universität
Witten/Herdecke GmbH

Date

Signature

Study protocol HB TJ 01/03

Amendment No. 2

Amendment No. 2 of September 17th, 2004 with respect to the final study protocol of January 08th, 2004, final version and Amendment No. 1 of February 05th, 2004

The Amendment 2 of the amended Study Protocol became necessary after discussions with the Principal Investigator, other investigators and proposals of some Ethics Committees. The crucial point was: In a nation-wide thyroid screening initiative ("Schilddrüsen-Initiative Papillon") epidemiological data were collected in a large number of "healthy" working adults. A total of 96278 employees 18-65 years of age from 214 companies or other private or public institutions voluntarily underwent ultrasonographic examinations of the thyroid by experienced investigators. The result was: Nodular goiter was found in 9,1 % of the examined population and nodules without enlarged thyroid in 14,3 %. (These results are accepted for publication in "Thyroid"). All these abnormal findings have to be treated. So it was decided by the Principal Investigator, to delete the limitation of the thyroid gland.

Therefore it was reasonable to take into account the entire spectrum of possible treatment options resulting in a consensus decision of the investigators who participated in the discussion. This is the reason for changing two inclusion criteria and one exclusion criterion. The following changes are to be implemented:

1. Two inclusion criteria were revised (Page 11, 5.1 inclusion criteria)
2. One exclusion criterion was revised (Page 11, 5.2 exclusion criteria)
3. On closer inspection a discrepancy was conspicuous between the patient information and the study protocol. In the study protocol a change of food at the patient groups is not planned but in the patient information.

As a result the patient information has been revised.

4. Furthermore the CRO was changed. The study will be attended to a new CRO.

New CRO: IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH.

For each change, the previous version and then the new modified version and rationale are listed below.

1. Inclusion criteria

1.a. Previous version:

in Protocol Section 1 Synopsis

| | |
|--------------------|---|
| Inclusion criteria | Caucasian Age 18 – 55 years (inclusive) Normal TSH value (target range between 0.6 – 3.0 mU/l) Nodular goitre (women > 18 ml, men > 25 ml but maximum 60 ml) and at least one nodule (without cyst component) with ≥ 1.0 cm diameter, for nodules > 1.0 cm the diagnosis must be performed according to the guideline for diagnostic standards of thyroid disorders ... |
| Exclusion criteria | Thyroid therapy within the last 3 years Known focal or diffuse structure autonomous thyroid Presence of thyroid cysts Contraindication to iodine ... |

1.a. New version:

in Protocol Section 1 Synopsis

| | |
|--------------------|--|
| Inclusion criteria | Caucasian Age 18 – 65 years (inclusive) Normal TSH value (target range between 0.6 – 3.0 mU/l) Thyroid nodules in a normal sized or enlarged thyroid (women > 18 ml, men > 25 ml but maximum 60 ml), at least one nodule (≤ 20% of volume with cystic change) with ≥ 1.0 cm diameter, for nodules > 1.0 cm the diagnosis must be performed according to the guideline for diagnostic standards of thyroid disorders ... |
| Exclusion criteria | Thyroid therapy within the last 3 years Known focal or diffuse structure autonomous thyroid Presence of thyroid cysts Contraindication to iodine ... |

1.b. Previous version:

in Protocol Section 5 Patient Selection

Patients of both gender, between 18 to 55 years of age with TSH levels within the upper normal range will be enrolled in this study. Patients will be selected by practicing thyroidologists in accordance with the inclusion and exclusion criteria (see section 5.1 and 5.2).

1.b. New version:

in Protocol Section 5 Patient Selection

Patients of both gender, between 18 to **65** years of age with TSH levels within the upper normal range will be enrolled in this study. Patients will be selected by practicing thyroidologists in accordance with the inclusion and exclusion criteria (see section 5.1 and 5.2).

1.c. Previous version:

in Protocol Section 5.1 Inclusion Criteria

5.1 Inclusion Criteria

- Caucasian
- Age 18 – 55 years (inclusive)
- Normal TSH value (target range between 0.6 – 3.0 mU/l)
- Nodular goitre (women > 18 ml, men > 25 ml but maximum 60 ml) and at least one nodule (without cyst component) with ≥ 1.0 cm diameter, for nodules > 1.0 cm the diagnosis must be performed according to the guideline for diagnostic standards of thyroid disorders
- Signed written informed consent

1.c. New version:

in Protocol Section 5.1 Inclusion Criteria

5.1 Inclusion Criteria

- Caucasian
- Age 18 – **65** years (inclusive)
- Normal TSH value (target range between 0.6 – 3.0 mU/l)
- ~~Nodular goitre~~ Thyroid nodules (~~women > 18 ml, men > 25 ml but maximum 60 ml~~) in a normal sized or enlarged thyroid, at least one nodule (~~without cyst component~~) (**$\leq 20\%$ of volume with cystic change**) with ≥ 1.0 cm diameter, for nodules > 1.0 cm the diagnosis must be performed according to the guideline for diagnostic standards of thyroid disorders
- Signed written informed consent

2.a. Previous version:

in Protocol Section 5.2 Exclusion Criteria

5.2 Exclusion Criteria

- Thyroid therapy within the last 3 years
- Known focal or diffuse structure autonomous thyroid
- Presence of thyroid cysts
- Contraindication to iodine
- ...

2.a. New version:

in Protocol Section 5.2 Exclusion Criteria

5.2 Exclusion Criteria

- Thyroid therapy within the last 3 years
- Known focal or diffuse structure autonomous thyroid
- ~~➤ Presence of thyroid cysts~~
- Contraindication to iodine
- ...

3.a. Previous version:

Patient Information, Page 1

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt hat Sie gefragt, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen möchten, und Ihnen dieses Informationsblatt überreicht, um Sie über das Ziel und die Durchführung dieses Forschungsvorhabens zur Behandlung einer knotigen Struma (Kropf) zu informieren.

3.a. New Version:

Patient Information, Page 1

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt hat Sie gefragt, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen möchten, und Ihnen dieses Informationsblatt überreicht, um Sie über das Ziel und die Durchführung dieses Forschungsvorhabens zur Behandlung von Schilddrüsenknoten mit oder ohne Vergrößerung der Schilddrüse ~~einer knotigen Struma (Kropf)~~ zu informieren.

3.b. Previous version:

Patient Information, Page 2

Studienziel

- Vergleich der verschiedenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten mit einer alleinigen Ernährungsumstellung.

Studienteilnehmer

Patienten mit vergrößerter Schilddrüse, in der sich Knoten gebildet haben (medizinischer Fachbegriff: Struma nodosa)

Studienmedikation

- Ernährungsumstellung allein, als Medikament wird ein Placebo (Scheinmedikament ohne Wirkstoff) gegeben

Studienrisiken

Durch die Teilnahme an dieser Studie wird die Entwicklung Ihrer Struma und/oder der Knoten eng überwacht. Trotz der durch die medikamentöse Therapie zu erwartenden Verbesserung Ihrer Erkrankung können in seltenen Fällen bekannte Nebenwirkungen durch die Studienmedikamente hervorgerufen werden. Über mögliche Nebenwirkungen werden Sie ausführlich durch Ihre/-n betreuende/-n Studienärztin/-arzt und dieses Informationsblatt aufgeklärt.

3.b. New version:

Patient Information, Page 2

Studienziel

- Vergleich der verschiedenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten mit Placebo ~~mit einer alleinigen Ernährungsumstellung.~~

Studienteilnehmer

Patienten mit normal großer oder vergrößerter Schilddrüse, in der sich Knoten gebildet haben (medizinischer Fachbegriff: Struma nodosa)

Studienmedikation

- ~~Ernährungsumstellung allein, als Medikament wird ein~~ Placebo (Scheinmedikament ohne Wirkstoff) ~~gegeben.~~

Studienrisiken

Durch die Teilnahme an dieser Studie wird die Entwicklung ~~Ihrer Struma und/oder der Knoten~~ der Größe Ihrer Schilddrüse und der Schilddrüsenknoten eng überwacht. ~~Trotz der durch die medikamentöse Therapie zu erwartenden Verbesserung Ihrer Erkrankung können~~ In seltenen Fällen können bekannte Nebenwirkungen durch die Studienmedikamente hervorgerufen werden. Über mögliche Nebenwirkungen werden Sie ausführlich durch Ihre/-n betreuende/-n Studienärztin/-arzt und dieses Informationsblatt aufgeklärt.

3.c. Previous version:

Patient Information, Page 3, last paragraph

Beschreibung der Erkrankung und Ziel der Studie

Denn trotz der Häufigkeit dieser Erkrankung fehlen nach wie vor große Studien, die einen Vorteil einer der unterschiedlichen medikamentösen Therapien, verglichen mit ausreichender Jodzufuhr aus jodiertem Speisesalz, bei einer vergrößerten Schilddrüse mit Knoten eindeutig belegen. Solche Studien werden schon seit längerer Zeit von vielen Ärzten und Behörden gefordert. Das Ziel *dieser* jetzt geplanten, groß angelegten Studie ist es, zu überprüfen, ob eine Kombinationstherapie aus Schilddrüsenhormon *und* Jod gegenüber einer sog. Monotherapie (nur mit Schilddrüsenhormon *oder* nur mit Jod) oder aber einer alleinigen Jodzufuhr aus der Nahrung in der Behandlung der Knotenstruma überlegen ist.

3.c. New version:

Patient Information, Page 3, last paragraph

Beschreibung der Erkrankung und Ziel der Studie

Denn trotz der Häufigkeit dieser Erkrankung fehlen nach wie vor große Studien, die einen Vorteil einer der unterschiedlichen medikamentösen Therapien, verglichen mit ausreichender Jodzufuhr aus jodiertem Speisesalz, bei einer vergrößerten Schilddrüse mit Knoten eindeutig belegen. Solche Studien werden schon seit längerer Zeit von vielen Ärzten und Behörden gefordert. Das Ziel *dieser* jetzt geplanten, groß angelegten Studie ist es, zu überprüfen, ob *wie sich* eine Kombinationstherapie aus Schilddrüsenhormon *und* Jod gegenüber einer sog. Monotherapie (nur mit Schilddrüsenhormon *oder* nur mit Jod) oder aber einer alleinigen Jodzufuhr aus der Nahrung einem Placebo auf die Größe von Schilddrüsenknoten einer normal großen oder vergrößerten Schilddrüse auswirkt, und ob es zu einer Reduktion der Schilddrüsengröße kommt ~~in der Behandlung der Knoten in der Schilddrüse mit einer eventuellen Struma überlegen ist~~.

3.d. Previous version:

Patient Information, Page 4, first paragraph

Beschreibung der Erkrankung und Ziel der Studie

An dieser Studie werden ca. 30 Studienzentren in Deutschland teilnehmen, wobei insgesamt 1000 Patienten in die Studie aufgenommen werden sollen.

Studienmedikation

Gruppe 4: Ernährungsumstellung allein, gegeben wird ein Placebo (Scheinmedikament ohne Wirkstoff), 1 Tablette täglich

Studiendurchführung

Nachdem bei Ihnen eine Knotenstruma festgestellt wurde und Sie sich für eine Studienteilnahme entschieden haben, werden Sie - außer an der heutigen Untersuchung (Visite 1) - an 4 weiteren Untersuchungen (Visiten) über einen Zeitraum von 12 Monaten teilnehmen.

Während der **Visite 1**, bei der die Knotenstruma bei Ihnen diagnostiziert wurde, wurden - wie bei jeder ärztlichen Erstuntersuchung - Ihre allgemeinen Daten (Alter, Größe, Gewicht) sowie bisherige Erkrankungen, Allergien, Medikamenten-Unverträglichkeiten, die Einnahme Ihrer aktuellen weiteren Medikamente und eventuelle Schilddrüsenerkrankungen in Ihrer Familie erfaßt.

3.d. New version:

Patient Information, Page 4, first paragraph

Beschreibung der Erkrankung und Ziel der Studie

An dieser Studie werden ca. ~~30~~ 60 Studienzentren in Deutschland teilnehmen, wobei insgesamt 1000 Patienten in die Studie aufgenommen werden sollen.

Studienmedikation

Gruppe 4: ~~Ernährungsumstellung allein, gegeben wird ein~~ Placebo (Scheinmedikament ohne Wirkstoff), 1 Tablette täglich

Studiendurchführung

Nachdem bei Ihnen ~~eine Knotenstruma~~ Schilddrüsenknoten mit oder ohne Vergrößerung der Schilddrüse festgestellt wurde und Sie sich für eine Studienteilnahme entschieden haben, werden Sie - außer an der heutigen Untersuchung (Visite 1) - an 4 weiteren Untersuchungen (Visiten) über einen Zeitraum von 12 Monaten teilnehmen.

Während der **Visite 1**, bei der Schilddrüsenknoten ~~Knotenstruma~~ bei Ihnen diagnostiziert wurden, werden - wie bei jeder ärztlichen Erstuntersuchung - Ihre allgemeinen Daten (Alter, Größe, Gewicht) sowie bisherige Erkrankungen, Allergien, Medikamenten-Unverträglichkeiten, die Einnahme Ihrer aktuellen weiteren Medikamente und eventuelle Schilddrüsenerkrankungen in Ihrer Familie erfaßt.

3.e. Previous version:

Patient Information, Page 5, 2nd paragraph

Studiendurchführung

Bei der **Visite 2** liegen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Visite 1 vor und es werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme erneut überprüft. Außerdem wird eine körperliche Untersuchung, eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine weitere Sonographie zur präzisen Bestimmung der Größe Ihrer Schilddrüse und der Knoten durchgeführt, eine Blutprobe (ca. 10 ml) für die Messung des TSH-Wertes abgenommen und Urin zur Bestimmung der

Jodausscheidung gesammelt. Danach erhalten Sie eines der vier, auf Seite 4 erwähnten, möglichen Studienmedikamente für die Einnahme in den ersten 3 Monaten. Die Studienmedikation befindet sich in 3 kleinen Dosen, die jeweils 35 Tabletten enthalten (im Schnitt eine Dose pro Monat). Weder Ihre Studienärztin/Ihr Studienarzt noch Sie wissen, welcher der 4 unterschiedlichen Behandlungsgruppen Sie zugeordnet werden. Dieses Verfahren nennt man „doppelblind“. Natürlich nehmen auch die Patienten der Gruppe 4 (= Ernährungsumstellung) eine Tablette (Placebo) ein, damit das "Doppelblindverfahren" aufrechterhalten werden kann. Die Zuteilung wird vom Computer berechnet, erfolgt zufallsbedingt und kann auch nicht beeinflusst werden. Dies hat den Zweck, eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu erreichen.

Patient Information, Page 5, 4th paragraph

Da der TSH-Wert in einem Zentrallabor bestimmt wird und daher nicht sofort am Tag der Kontrolluntersuchung vorliegt, wird Ihnen die Studienmedikation nachträglich von Ihrer Studienärztin/Ihrem Studienarzt zugeschickt. Den Empfang dieser Studienmedikamente müssen Sie unter Angabe des Datums auf einer beiliegenden Postkarte bestätigen und diese zurückschicken. Auf der Postkarte ist nur Ihre Patienten-Nummer angegeben und nochmals ein Hinweis für den Beginn der Einnahme der ersten Tablette vermerkt.

3.e. New version:

Patient Information Page 5, 2nd paragraph

Studiendurchführung

Bei der **Visite 2** liegen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Visite 1 vor und es werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme erneut überprüft. Außerdem wird eine körperliche Untersuchung, eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine weitere Sonographie zur präzisen Bestimmung der Größe Ihrer Schilddrüse und der Schilddrüsenknoten durchgeführt, eine Blutprobe (ca. 10 ml) für die Messung des TSH-Wertes abgenommen und Urin zur Bestimmung der Jodausscheidung gesammelt. Danach erhalten Sie eines der vier, auf Seite 4 erwähnten, möglichen Studienmedikamente für die Einnahme in den ersten 3 Monaten. Die Studienmedikation befindet sich in 3 kleinen Dosen, die jeweils 35 Tabletten enthalten (im Schnitt eine Dose pro Monat). Weder Ihre Studienärztin/Ihr Studienarzt noch Sie wissen, welcher der 4 unterschiedlichen Behandlungsgruppen Sie zugeordnet werden. Dieses Verfahren nennt man „doppelblind“. Natürlich nehmen auch die Patienten der Gruppe 4 (~~= Ernährungsumstellung~~) eine Tablette (Placebo) ein, damit das "Doppelblindverfahren" aufrechterhalten werden kann. Die Zuteilung wird vom Computer berechnet, erfolgt zufallsbedingt und kann auch nicht beeinflusst werden. Dies hat den Zweck, eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu erreichen.

Patient Information, Page 5, 4th paragraph

Da der TSH-Wert in einem Zentrallabor bestimmt wird und daher nicht sofort am Tag der Kontrolluntersuchung vorliegt, wird Ihnen die Studienmedikation nachträglich von Ihrer Studienärztin/Ihrem Studienarzt zugeschickt oder persönlich ausgehändigt. ~~Den Empfang dieser Studienmedikation müssen Sie unter Angabe des Datums auf einer beiliegenden Postkarte bestätigen und diese zurückschicken. Auf der Postkarte ist nur Ihre Patienten-Nummer angegeben und nochmals ein Hinweis für den Beginn der Einnahme der ersten Tablette vermerkt. Nach dem Erhalt der neuen Studienmedikation nehmen Sie bitte ab sofort diese, wie mit Ihrem Arzt besprochen, ein.~~

3.f. Previous version:

Patient Information, Page 7, 4th paragraph

Risiken und Nutzen der Studie

Durch die Teilnahme an dieser Studie wird die Entwicklung Ihrer Struma und der beobachteten Knoten eng überwacht. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich Ihr Zustand durch die Teilnahme an dieser Studie verbessert und daß durch diese Studie bewiesen werden kann, ob eine Kombinationstherapie aus Levothyroxin und Jodid oder die jeweiligen Monotherapien oder die alleinige Jodzufuhr aus der Nahrung bei der Behandlung der Struma überlegen ist und somit zukünftig Patienten vorrangig diese Behandlung erhalten sollen.

3.f. New version:

Patient Information, Page 7, 4th paragraph

Risiken und Nutzen der Studie

Durch die Teilnahme an dieser Studie wird die Entwicklung Ihrer ~~Struma und der beobachteten Knoten~~ der Größe Ihrer Schilddrüse und der Schilddrüsenknoten eng überwacht. Es ist sehr wahrscheinlich, ~~daß sich Ihr Zustand durch die Teilnahme an dieser Studie verbessert und daß durch diese Studie gezeigt wird bewiesen werden kann, welche Therapie ob eine Kombinationstherapie aus Levothyroxin und Jodid oder die jeweiligen Monotherapien und somit eines der Medikamente oder Placebo~~ Struma den günstigsten Einfluß auf diese Veränderung in der Schilddrüse nehmen kann, und daß somit zukünftige Patienten von den Ergebnissen dieser Studie profitieren könnten. ~~vorrangig diese Behandlung erhalten sollen.~~

3.g. Previous version:

Patient Information, Page 9, last paragraph

Studienbezogene Versicherung

Die Allgemeinen Versicherungsbedingungen können Sie jederzeit einsehen oder erhalten Sie auf Anfrage bei Ihrer Studienärztin / Ihrem Studienarzt.

3.g. New version:

Patient Information, Page 9, last paragraph

Studienbezogene Versicherung

Die Allgemeinen Versicherungsbedingungen können Sie jederzeit einsehen oder erhalten bekommen Sie als Kopie auf Anfrage bei von Ihrer Studienärztin / Ihrem Studienarzt zu Beginn der Studie ausgehändigt.

3.h. Previous version:

Patient Information, Page 10, 4th paragraph

Studienbezogene Versicherung

Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein kann, muss der Studienpatient unverzüglich der Versicherung: Allianz Versicherungs AG, Kaiser-Wilhelm-Ring 31, 50672 Köln, (Versicherungspolice-Nr.: IHA 10/445/9900017/ 220), anzeigen. Dabei sollte die Hilfe der Studienärztin/des Studienarztes in Anspruch genommen werden.

3.h. New version:

Patient Information, Page 10, 4th paragraph

Studienbezogene Versicherung

Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein kann, muss der Studienpatient unverzüglich der Versicherung: **Allianz Versicherungs AG, Kaiser-Wilhelm-Ring 31, 50672 Köln, Telefon-Nr.: 0221/57312410 (Versicherungspolice-Nr.: IHA 10/445/9900017/ 220)**, anzeigen. Dabei sollte die Hilfe der Studienärztin/des Studienarztes in Anspruch genommen werden.

4.a. Previous version:

in protocol Page 7 “RESPONSIBILITIES AND CONTACT ADDRESSES”

| | | |
|------------|-------------------|---|
| Monitoring | SocraTec-PFC GmbH | Kreillerstr. 65 81673 Munich Telephone +49 89/999977-33 Fax +49 89/999977-44 |
|------------|-------------------|---|

4.a. New version:

in protocol Page 7 “RESPONSIBILITIES AND CONTACT ADDRESSES”

| | | |
|------------|---|--|
| Monitoring | IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH. | c/o Z. Katharina 6 45307 Essen Telephone +49 201/8990-0 Fax +49 201/8990-101 |
|------------|---|--|

4.b. Previous version:

in protocol Page 15, “Dosage and administration”

SocraTec-PFC will deliver the appropriate study medication and dosage for each patient to the site, which will in turn forward the medication to the patient.

4.b. New version:

in protocol Page 15, “Dosage and administration”

~~SocraTec-PFC~~ IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH will deliver the appropriate study medication and dosage for each patient to the site, which will in turn forward the medication to the patient.

4.c. Previous version:

in protocol Page 15, “Breaking treatment codes”

However, if in the investigator’s opinion an emergency situation requires knowledge of the randomization code, Sponsor Project Manager, Dr. Vaupel or Socratec-PFC Project Manager Dr. Schinnerling should be contacted **immediately**.

4.c. New version:

in protocol Page 15, “Dosage and administration”

However, if in the investigator's opinion an emergency situation requires knowledge of the randomization code, Sponsor Project Manager, Dr. Vaupel or ~~SocraTec-PFC Project Manager Dr. Schinnerling~~ IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH Project Manager Andreas Klein should be contacted **immediately**.

4.d.Previous version:

in protocol Page 18, "Normal ranges for laboratory variables"

Each site must send SocraTec-PFC / Sponsor a current list of normal values of the chemistry parameters and the lab certificates prior to shipment of study medication. SocraTec-PFC / Sponsor shall be informed immediately about any change in normal values during the study.

4.d. New version:

in protocol Page 18, "Normal ranges for laboratory variables"

Each site must send IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH ~~SocraTec-PFC/~~ Sponsor a current list of normal values of the chemistry parameters and the lab certificates prior to shipment of study medication. IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH ~~SocraTec-PFC/~~ Sponsor shall be informed immediately about any change in normal values during the study.

4.e.Previous version:

in protocol Page 25, " Premature discontinuation of Patients "

In the event a patient discontinues due to an adverse event, the investigator should notify the SocraTec-PFC's Project Manager by telephone, fax or email within 48 hours of discontinuation.

4.e. New version:

in protocol Page 25, " Premature discontinuation of Patients "

In the event a patient discontinues due to an adverse event, the investigator should notify the ~~SocraTec-PFC's~~ IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten/Herdecke GmbH Project Manager by telephone, fax or email within 48 hours of discontinuation.