

## Patientinnen-Information: Teil 2

Name und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird (Prüfzentrum)

Name und Telefon-Nummer des/r aufklärenden Prüfarztes/ärztin

.....  
.....  
.....

**Titel: DETECT-III - Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Standardtherapie allein versus eine Standardtherapie plus Lapatinib bei Patientinnen mit initial HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs und HER2-positiven zirkulierenden Tumorzellen**

Sehr geehrte Frau .....,

nach dem ausführlichen Informationsgespräch mit Ihrem behandelnden Arzt (Aufklärung Teil 1), möchten wir Sie mit diesen Zeilen auch schriftlich über das weitere Vorgehen in dieser klinischen Prüfung informieren.

Wir bieten Ihnen die Teilnahme an einer klinischen Studie mit dem oben genannten Titel an. Bevor Sie sich entscheiden, ob Sie teilnehmen wollen, lesen Sie die folgenden Informationen bitte sorgfältig durch. Bei Fragen oder Unklarheiten wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

### Allgemeine Information zu klinischen Prüfungen

Zur Entwicklung neuer Arzneimitteltherapien, die noch nicht oder nicht in dieser Form zugelassen sind bzw. zur Vertiefung der Kenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits zugelassener Arzneimittel sind wissenschaftliche Untersuchungen mit Patienten unerlässlich. Solche Untersuchungen werden auch als **klinische Studie** oder **klinische Prüfung** bezeichnet.

### **Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?**

Lapatinib (Tyverb®) ist ein Wirkstoff zur Behandlung von Brustkrebs. Es hemmt einen Eiweißstoff mit der Bezeichnung HER2/neu (Erb2). HER2/neu wird bei manchen Brustkrebsarten auf der Oberfläche der Tumorzellen vermehrt ausgebildet und begünstigt ihr unkontrolliertes Wachstum. Daher wird der HER2/neu-Hemmer Lapatinib bei Patientinnen eingesetzt, deren Tumorzellen in der Brust und/oder in den Tochtergeschwülsten dieses Eiweiß aufweisen. Bisher ist Lapatinib nur für diese Patientinnen zugelassen.

Es gibt aber auch Patientinnen, bei denen zwar die Tumorzellen in der Brust und in

den Tochtergeschwülsten kein HER2/neu ausbilden, bei denen sich aber im Blut verstreute Tumorzellen mit HER2/neu finden. Es wird vermutet, dass auch diese Patientinnen von der HER2/neu-Hemmung durch Lapatinib profitieren können, indem das Fortschreiten der Brustkrebserkrankung aufgehalten wird. Hauptziel dieser Studie ist es daher, diese Vermutung zu untersuchen. Denn sollte sie zutreffen, stünde in Zukunft eine neue Behandlungsmöglichkeit für diese Patientinnen zur Verfügung.

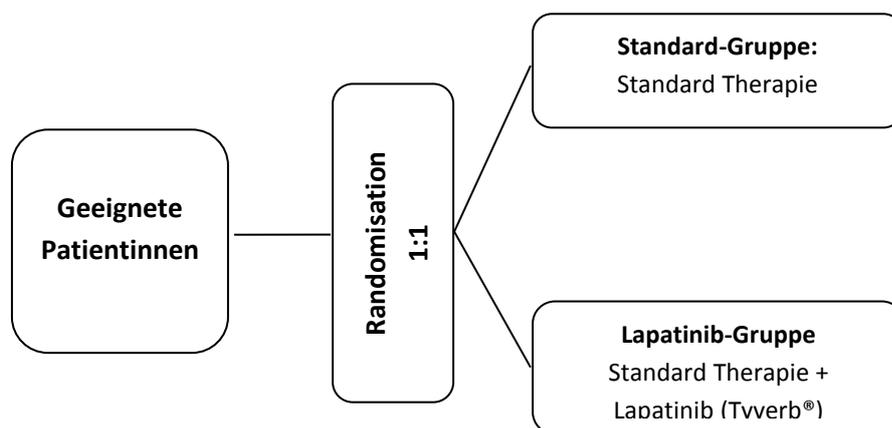
### Welches Design und welchen Umfang hat die klinische Studie?

Diese Studie findet gleichzeitig in mehreren (maximal 100) Prüfzentren statt. Insgesamt müssen etwa 2000 Patientinnen voruntersucht (gescreent) werden, um die für die Behandlungsphase erforderlichen 120 geeigneten Patientinnen zu finden.

Alle geeigneten Patientinnen werden einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: der Lapatinib- oder der Standard-Gruppe. Die Patientinnen beider Gruppen erhalten eine Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie, die sie auch erhalten würden, wenn sie nicht an der Studie teilnehmen würden. Die Patientinnen der Lapatinib-Gruppe erhalten zusätzlich noch eine Lapatinib-Therapie.

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgt randomisiert, also nach dem Zufallsprinzip und kann weder durch Sie selbst noch durch Ihren Prüfarzt beeinflusst werden. Denn sie erfolgt computergesteuert über eine zentrale Stelle. Dieses Vorgehen wurde gewählt, damit der Behandlungserfolg der beiden Gruppen besser verglichen werden kann. Sie haben eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 50% der einen bzw. der anderen Behandlungsgruppe zugeteilt zu werden.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Studie können so dargestellt werden:



Ihre Studienteilnahme beginnt mit Ihrer schriftlichen Einwilligung und gliedert sich in 3 Phasen: Eine Studienphase vor der Behandlung für nötige Voruntersuchungen (max. Dauer: 3 Wochen), eine Behandlungsphase (max. Dauer: 12 Monate; von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, aber nicht länger als 12 Monate) und eine darauffolgende Nachbeobachtungsphase von 24 Monaten. Die Dauer der Studie für eine einzelne Studienteilnehmerin beträgt nach Beginn der Studienbehandlung ca. 3 Jahre.

Die Dauer der gesamten klinischen Studie (alle Patientinnen) wird voraussichtlich 108 Monate und 3 Wochen betragen: von Januar 2012 bis Februar 2021.

### **Welche Therapien erhalten Sie in der Behandlungsphase?**

#### Standard Chemo- / Antihormon-Therapie (gilt für alle Patientinnen)

Während der Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen dieser Studie eine Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie, gleich welcher Gruppe sie zugeordnet werden. Die Standard-Therapie würden Sie auch erhalten, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden. Prinzipiell stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. Die Auswahl der für Sie am besten geeigneten Standard-Therapie erfolgt *unabhängig von dieser Studie* und Sie werden von Ihrem Prüfarzt darüber *gesondert aufgeklärt*.

Sie können allerdings aus Sicherheitsgründen nur an dieser klinischen Studie teilnehmen, wenn bei Ihnen eine Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie geplant ist, deren Kombination mit Lapatinib entweder zugelassen ist oder bereits in anderen klinischen Studien untersucht worden ist. Dies gilt auch für Patientinnen der Standardgruppe, die kein Lapatinib erhalten – zwecks Vergleichbarkeit.

Die Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie kann über die gesamte 12 monatige Behandlungsphase gegeben werden oder kürzer, wenn das Dosierungsschema kürzer ist oder wenn es zum Fortschreiten der Erkrankung kommt oder es einen anderen Grund für ein vorzeitiges Therapie-Ende gibt.

#### Behandlung von Knochenmetastasen mit Denosumab (gilt nur für Patientinnen mit Knochenmetastasen)

Patientinnen mit Knochenmetastasen erhalten zusätzlich zur Standard Chemo-/Antihormon-Therapie (+/- Lapatinib) eine Therapie mit Denosumab. Wenn bereits eine Therapie der Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten begonnen wurde, soll eine Umstellung auf Denosumab erfolgen.

Denosumab ist der Wirkstoff eines Arzneimittels mit dem Handelsnamen Xgeva®. Es ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten/-innen mit Knochenmetastasen und wird innerhalb dieser Studie entsprechend der aktuellen Fachinformation eingesetzt.

Sofern bei Ihnen Knochenmetastasen nachgewiesen wurden, erhalten Sie Denosumab alle 4 Wochen als einzelne Spritze unter die Haut (subkutan) entweder in den Oberschenkel, den Bauch oder in den Oberarm.

Unter der Therapie mit Denosumab kann es zu Durchfall, Atemnot und Hautreizungen kommen. Von teilweise schwerem Abfall des Kalzium-Spiegels im Blut, mit vereinzelt tödlichem Ausgang wurde berichtet. Ein Informationsblatt wird Ihnen gesondert Hinweise zur Behandlung mit Denosumab geben.

## Lapatinib-Therapie (gilt nur für Patientinnen der Lapatinib-Gruppe)

Nur Patientinnen der Lapatinib-Gruppe erhalten während der Behandlungsphase zusätzlich zur Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie eine Lapatinib-Therapie. Die Lapatinib-Therapie ist rein studienbedingt.

Lapatinib ist der Wirkstoff eines Arzneimittels mit dem Handelsnamen Tyverb®. Es ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs, deren Tumorzellen in der Brust und/oder den Tochtergeschwülsten den Eiweißstoff HER2/neu (Erb2) aufweisen. Lapatinib ist ein HER2/neu-Hemmstoff und kann somit das Wachstum von Tumorzellen bremsen oder zum Tumorrückgang führen. Lapatinib ist bisher nur zugelassen für die Kombination mit Capecitabin, einem Wirkstoff der Standard-Chemotherapie und für die Kombination mit Wirkstoffen der Standard Antihormon-Therapie wie z.B. Letrozol (Femara®), Anastrozol (Arimidex®), Exemestan (Aromasin®), Formestan (Fosamax®).

In dieser Studie soll Lapatinib bei Patientinnen angewendet werden, bei denen zwar die Tumorzellen in Brust und/oder Tochtergeschwülsten kein HER2/neu aufweisen, bei denen aber im Blut verstreute Tumorzellen mit HER2/neu gefunden werden. Denn es wird vermutet, dass Lapatinib auch bei diesen Patientinnen das Fortschreiten des Brustkrebses aufhalten kann.

Die Lapatinib-Dosis, die Sie erhalten, muss individuell eingestellt werden. Denn sie hängt von der gleichzeitig verabreichten Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie ab. Aus Sicherheitsgründen erhalten Sie nur eine Dosiskombination, die bereits für die Behandlung zugelassen ist oder die schon einmal in einer anderen klinischen Studie untersucht worden ist. Außerdem kann es erforderlich sein, die Dosis im Verlauf der Therapie anzupassen. So kann sie bei Nebenwirkungen verringert oder bei Beendigung der Standard-Therapie erhöht werden. Welche Dosis Sie einnehmen müssen, teilt Ihnen Ihr Prüfarzt persönlich mit. Jede Tablette enthält 250 mg Lapatinib. Um auf die gewünschte Dosis zu kommen, müssen Sie demnach also eine entsprechende Anzahl Tabletten einnehmen:

- 750 mg/Tag = 3 Tabletten
- 1000 mg/Tag = 4 Tabletten
- 1250 mg/Tag = 5 Tabletten
- 1500 mg/Tag = 6 Tabletten

Die Einnahme sollte folgendermaßen erfolgen:

- Einmal täglich
- Zur selben Tageszeit
- Mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach dem Essen
- Lapatinib-Tagesdosis NICHT aufteilen
- Vergessene Tabletten NICHT ersetzen, d.h. nicht noch nachträglich einnehmen.

Bei Ihren Besuchen im Prüfzentrum werden Sie jeweils so mit Lapatinib-Tabletten versorgt, dass Sie ausreichend Tabletten bis zum nächsten Besuch haben. Sie erhalten Lapatinib in Flaschen mit je 90 Tabletten.

Die Lapatinib-Therapie wird beendet, wenn ein Fortschreiten Ihrer Brustkrebserkrankung festgestellt wird, wenn nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie schwanger werden, wenn Sie selber die Therapie beenden wollen oder wenn andere Gründe bekannt werden, die ein Therapie-Ende erfordern. Ansonsten wird die Therapie solange fortgeführt, wie Ihr Prüfarzt dies für medizinisch notwendig hält.

### **Welche Therapien erhalten Sie in der Nachbeobachtungsphase?**

Generell gilt: Die Therapie in der Nachbeobachtungsphase ist nicht studienbedingt und Ihr Prüfarzt wird die für Sie am besten geeignete Therapie auswählen. Dies kann auch die Fortführung der Standard-Therapie der Behandlungsphase bedeuten. Patientinnen der Lapatinib-Gruppe, die bisher von Lapatinib profitiert haben, können es auch in der Nachbeobachtungsphase erhalten.

### **Welche Untersuchungen finden vor der Behandlung statt?**

Vor Behandlungsbeginn werden mehrere Termine mit Ihnen im Prüfzentrum vereinbart: 1. Der Screening-Besuch und 2. der Randomisierungsbesuch, der an einem oder mehreren Tagen stattfinden kann (je nachdem welche Befunde schon vorliegen).

1. Der Screening-Besuch hat bei Ihnen schon stattgefunden (siehe auch Patientinnen-Information Teil 1). Der Screening-Besuch diente der Untersuchung, ob Sie verstreute Tumorzellen im Blut haben, die den Eiweißstoff HER2/neu aufweisen. Da dies bei Ihnen der Fall war, folgt für Sie als nächstes der Aufnahme-Besuch. Sollte dies nicht der Fall gewesen sein, endet die Studie für Sie an dieser Stelle.

2. Beim Randomisierungsbesuch werden bei Ihnen weitere Untersuchungen gemacht bzw. Untersuchungsergebnisse zusammengetragen, die dazu dienen Ihre Eignung für die Studie zu ermitteln. Am Ende wird überprüft, ob alle Auswahlkriterien auf Sie zutreffen. Sollte dies der Fall sein, folgt die Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip. Ansonsten endet die Studie für Sie an dieser Stelle und Sie werden anderweitig behandelt.

Im Einzelnen finden folgende Aktivitäten statt:

<b>1. Screening-Besuch (hat bereits stattgefunden):</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ihre schriftliche Einwilligungs- und Datenschutzerklärung für diese Studie Teil 1</li><li>• Zuteilung einer Patienten-ID-Nr.</li><li>• Dokumentation Ihres Geburtsjahrs</li><li>• Dokumentation von Daten zur Brustkrebserkrankung und vorausgegangener Therapien</li><li>• Dokumentation, ob die Tumorzellen in Brust und/oder Tochtergeschwülsten den Eiweißstoff HER2/neu aufwiesen oder nicht</li><li>• Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut, die den Eiweißstoff HER2/neu aufweisen</li></ul>

## 2. Randomisierungs-Besuch

- Ihre schriftliche Einwilligungs- und Datenschutzerklärung für diese Studie Teil 2
- Erhebung Ihrer Krankengeschichte und bisherigen Therapien
- Körperliche Untersuchung
- Messung von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Größe und Gewicht
- Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Routine-Laborwerte
- Schwangerschaftstest (über eine Urinprobe oder über eine Blutentnahme)
- Beurteilung der Brustkrebserkrankung mittels
  - Körperlicher Untersuchung
  - Ergebnissen von bildgebenden Untersuchungen (wie z.B. Computertomographie [CT], Kernspintomographie [MRT], Positronen Emissionstomographie [PET], Knochenszintigraphie, Röntgen und/oder Ultraschall – je nachdem welche Untersuchung die für Sie am besten geeignete ist)
  - Tumormarkern, also Substanzen im Blut, die der Verlaufskontrolle der Krebserkrankung dienen und nach Blutentnahme bestimmt werden
- Schmerzlose Untersuchungen des Herzens mittels EKG (Elektrokardiogramm) und Ultraschall (Echokardiographie)
- Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens
- Dokumentation etwaiger Schmerzen auf einer Skala
- Überprüfung, ob Sie geeignet sind für die Studie
- Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip
- Beginn der Behandlung (wie im nächsten Abschnitt beschrieben)
- Entnahme von weiteren ca. 50 ml Blut – sofern Sie Ihr Einverständnis hierfür gegeben haben (vgl. Patientinnen-Information und –einverständnis Teil 3)

Von allen Untersuchungen dieser Vor-Behandlungsphase sind lediglich die Screening-Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen mit HER2/neu im Blut und die Befragung zu Lebensqualität rein studienbedingt. Alle anderen Untersuchungen sind Routineuntersuchungen, die auch durchgeführt würden, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden. Sie werden über diese nicht-studienbedingten Untersuchungen (insbes. auch über die Bildgebenden Verfahren) vom durchführenden Arzt jeweils gesondert ausführlich aufgeklärt.

### **Welche Untersuchungen finden in der Behandlungsphase statt?**

Während der Behandlungsphase kommen Sie regelmäßig alle 3 oder 4 Wochen (d.h. alle 21 oder 28 Tage  $\pm$  3 Tage) zu Kontroll-Besuchen ins Prüfzentrum. Der Zeitabstand zwischen den Kontroll-Besuchen hängt dabei ab von der Art und dem Behandlungsschema der Standard Chemo- bzw. Antihormon-Therapie. Ihr Prüfarzt teilt Ihnen persönlich mit, ob Ihre Kontroll-Besuche im Prüfzentrum in 3 oder 4 wöchigen Abständen stattfinden werden. Der letzte Besuch der Behandlungsphase ist der Abschlussbesuch. Er findet 12 Monate nach dem Randomisierungsbesuch

statt, kann jedoch auch zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen. Dies ist dann der Fall, wenn es z.B. zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder zu Nebenwirkungen kommt. Die Behandlungsphase wird dann beendet, damit Sie anderweitig behandelt werden können.

Anmerkung nur für Patientinnen der **Standard-Gruppe**: Sollte das für Sie vorgesehene Behandlungsschema kürzer als 12 Monate dauern und auch ohne vorzeitige Beendigung durchgeführt werden können, verbleiben Sie trotzdem in der Behandlungsphase und kommen weiterhin zu den regelmäßigen Kontroll-Besuchen. Der Abschlussbesuch findet ebenfalls 12 Monate nach Behandlungsbeginn oder eben bei Fortschreiten der Krebserkrankung statt.

Im Einzelnen finden folgende Aktivitäten **für alle Patientinnen** statt:

Bei jedem Kontroll-Besuch, also alle 3 *oder* 4 Wochen (d.h. alle 21 *oder* 28 Tage  $\pm$  3 Tage):

- Messung von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur
  - Körperliche Untersuchung
  - Erhebung unerwünschter Ereignisse
  - Dokumentation von Begleitmedikamenten
  - Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Routine-Laborwerte
  - Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens
  - Nur bei Patientinnen der **Lapatinib-Gruppe**: Tablettenzählung der mitgebrachten übrigen Lapatinib-Tabletten und Austeilen weiterer Lapatinib-Tabletten, falls erforderlich.
- Achtung:** Bitte bringen Sie zu jedem Besuch im Prüfzentrum immer die noch nicht verbrauchten Lapatinib-Tabletten mit!

Alle 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Studientherapie zusätzlich:

- Beurteilung der Brustkrebserkrankung mittels
  - Körperlicher Untersuchung
  - Ergebnissen von Bildgebenden Untersuchungen (wie z.B. Computertomographie [CT], Kernspintomographie [MRT], Positronen Emissionstomographie [PET], Knochenszintigraphie, Röntgen und/oder Ultraschall – je nachdem welche Untersuchung die für Sie am besten geeignete ist)
  - Tumormarkern, also Substanzen im Blut, die der Verlaufskontrolle der Krebserkrankung dienen und nach Blutentnahme bestimmt werden
- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut

Im Fall einer Antihormontherapie alle 3 Monate:

- Beurteilung der Brustkrebserkrankung mittels
  - Körperlicher Untersuchung
  - Ergebnissen von Bildgebenden Untersuchungen (wie z.B. Computertomographie [CT], Kernspintomographie [MRT], Positronen Emissionstomographie [PET], Knochenszintigraphie, Röntgen und/oder Ultraschall – je nachdem welche Untersuchung die für Sie am besten geeignete ist)
  - Tumormarkern, also Substanzen im Blut, die der Verlaufskontrolle der

Krebserkrankung dienen und nach Blutentnahme bestimmt werden

- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut

Beim Abschlussbesuch der Behandlungsphase (bei Beendigung der Behandlungsphase, spätestens 12 Monate nach dem Randomisierungsbesuch):

- Messung von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur
- Körperliche Untersuchung
- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Dokumentation von Begleitmedikamenten
- Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Routine-Laborwerte
- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut
- Schmerzlose Untersuchung des Herzen mittels Ultraschall (Echokardiographie)
- Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens
- Nur bei Patientinnen der **Lapatinib-Gruppe**: Einsammeln und Tablettenzählung der mitgebrachten übrigen Lapatinib-Tabletten. **Achtung:** Bitte bringen Sie zu jedem Besuch im Prüfzentrum immer die noch nicht verbrauchten Lapatinib-Tabletten mit!
- Beendigung der Studienbehandlung
- Planung der Besuche während der Nachbeobachtungsphase

Falls Ihr Gesundheitszustand dies erfordert, also z.B. bei Auftreten von Nebenwirkungen, können zur Verlaufskontrolle einzelne Untersuchungen wie z.B. Blutuntersuchungen oder Ultraschalluntersuchungen des Herzen häufiger, also auch zwischen den geplanten Kontroll-Besuchen durchgeführt werden.

Von allen Untersuchungen der Behandlungsphase sind lediglich die Blutentnahmen zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut sowie Ihre Befragung zu Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen rein studienbedingt. Alle anderen Untersuchungen der Behandlungsphase sind Routineuntersuchungen, die auch durchgeführt würden, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden. Sie werden über diese nicht-studienbedingten Untersuchungen vom jeweils durchführenden Arzt jeweils gesondert ausführlich aufgeklärt.

### **Welche Untersuchungen finden in der Nachbeobachtungsphase statt?**

Nach der Behandlungsphase werden mit Ihnen Termine zur Nachbeobachtung vereinbart. Diese können in Form von Besuchen im Prüfzentrum oder Telefongesprächen stattfinden. Die erste Nachbeobachtung findet zwischen 2 und 4 Wochen nach Ende der Behandlungsphase statt, alle weiteren folgen regelmäßig im Abstand von 3 Monaten.

Im Einzelnen finden folgende Aktivitäten statt:

Bei jeder Nachbeobachtung:

- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Dokumentation von Begleitmedikamenten

Alle Untersuchungen der Nachbeobachtungsphase sind rein studienbedingt.

### **Welche Bedingungen müssen Sie bei einer Studienteilnahme einhalten?**

Für eine Studienteilnahme müssen Sie die folgenden Bedingungen erfüllen:

- Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie schwanger sind oder stillen. Der Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn muss negativ sein. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Studie und bis 28 Tage nach Beendigung der Behandlungsphase eine verlässliche Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden (z.B. nicht-hormonelle Verhütung, Spirale, Doppelbarrieremethode, Sterilisation des Partners, Abstinenz).
- Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie während der Behandlungsphase oder in den 4 Wochen vor dem Randomisierungsbesuch.
- Behandlung mit anderen Krebstherapien während der Behandlungsphase oder in den 4 Wochen vor dem Randomisierungsbesuch.
- Bereitschaft zur Einhaltung der vereinbarten Termine/Besuch im Prüfzentrum.

### **Kann die klinische Studie vorzeitig enden?**

Ihre Studienteilnahme kann vorzeitig enden,

- wenn Sie die Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen,
- wenn der Prüfarzt Ihre weitere Studienteilnahme aus medizinischen Gründen nicht für möglich hält oder
- wenn Sie unzureichend den Anweisungen Ihres Prüfarztes folgen.

Bei einem vorzeitigen Studienabbruch während der Behandlungsphase erfolgt keine (weitere) Studienbehandlung mehr, jedoch sollten zu Ihrer Sicherheit die Untersuchungen des Abschlussbesuchs vorgenommen werden, bei dem auch Ihre weitere Behandlung geplant und mit Ihnen besprochen wird.

Der Sponsor (vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) dieser klinischen Studie und die die Gesamtstudie leitende Ärztin sowie die zuständigen Behörden können eine vorzeitige Beendigung der ganzen Studie oder eine Beendigung der Studie in einem einzelnen Prüfzentrum veranlassen. Gründe hierfür können sein: Erkennen eines Sicherheitsrisikos für die Studienteilnehmer, Erkennen von Problemen im Studiendesign, unzureichende Anzahl von Studienteilnehmern, Finanzierungsprobleme und Nichtbeachtung des wissenschaftlichen Standards bei der Studiendurchführung durch Studienpersonal.

### **Welche Untersuchungen sind nicht studienbedingt?**

Mit Ausnahme der Untersuchungen, die unten als rein studienbedingt gelistet sind, sind alle Untersuchungen, deren Ergebnisse für diese Studie herangezogen werden nicht studienbedingt, sondern Routineuntersuchungen. Sie würden auch stattfinden, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden. Über diese nicht

studienbedingten Untersuchungen werden Sie von Ihrem Prüfarzt jeweils gesondert ausführlich aufgeklärt.

### **Welche Untersuchungen sind rein studienbedingt?**

Folgende Untersuchungen sind rein studienbedingt und würden nicht durchgeführt, wenn Sie nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen würden:

- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut und zum Nachweis des Eiweißstoffs HER2/neu auf verstreuten Tumorzellen im Blut
- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Fragebogen zur Lebensqualität

### **Welche Risiken hat eine Studienteilnahme für Sie?**

Bitte *melden Sie **alle** Änderungen Ihres Gesundheitszustandes* (z.B. Unwohlsein, Schmerzen, Missempfindungen o.ä.), die während der Studie bei Ihnen auftreten, unverzüglich Ihrem Prüfarzt, *auch wenn Sie denken, dass dies nichts mit der Studie zu tun hat.*

Im Folgenden sind die Risiken aller studienbedingten Behandlungen und Untersuchungen beschrieben. *Es können jedoch jeder Zeit noch nicht bekannte Nebenwirkungen auftreten.*

#### Risiken durch Lapatinib (betrifft nur Patientinnen der Lapatinib-Gruppe)

Wie alle Arzneimittel kann Lapatinib Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- *Sehr häufige Nebenwirkungen:* Diese können mehr als 1 Person von 10 betreffen:
  - Durchfall (der zu Verlust von Körperflüssigkeit und zu schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen kann).
  - Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz.
  - Andere sehr häufige Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwächegefühl, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Entzündungen im Mund/Geschwüre im Mund, Magenschmerzen, Schlafstörungen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Händen und Füßen, Gelenk- oder Rückenschmerzen, eine Hautreaktion auf den Handflächen oder Fußsohlen (einschließlich Kribbeln, Taubheit, Schmerzen, Schwellung oder Rötung), Husten, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Hitzewallungen, ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar.
- *Häufige Nebenwirkungen:* Diese können bis zu 1 Person von 10 betreffen:
  - Wirkung auf das Herz: In den meisten Fällen wird die Wirkung auf Ihr Herz ohne Symptome sein. Wenn bei Ihnen irgendwelche Symptome im Zusammenhang mit dieser Nebenwirkung auftreten, beinhalten diese wahrscheinlich unregelmäßigen Herzschlag und Kurzatmigkeit.

- Leberprobleme, die Juckreiz, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (*Gelbsucht*), eine Dunkelfärbung des Urins, Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch verursachen können.
- Andere häufige Nebenwirkungen: Nagelveränderungen - wie Weichteilinfektionen und Schwellungen der Nagelhaut.
- *Gelegentliche Nebenwirkungen*: Diese können bis zu 1 Person von 100 betreffen:
  - Durch die Behandlung hervorgerufene Lungenentzündung, die Kurzatmigkeit oder Husten verursachen kann.
  - Andere gelegentliche Nebenwirkungen beinhalten: Ergebnisse von Blutuntersuchungen, die Veränderungen der Leberfunktion anzeigen (üblicherweise schwach ausgeprägt und vorübergehend)
- *Seltene Nebenwirkungen*: Diese können bis zu 1 Person von 1.000 betreffen:
  - Schwere allergische Reaktionen: Diese seltene Nebenwirkung kann sich schnell entwickeln. Symptome können beinhalten: Hautausschlag (einschließlich juckender, erhabener Hautausschlag), ungewöhnliches Keuchen, oder Atembeschwerden, geschwollene Augenlider, Lippen oder Zunge, Schmerzen in Muskeln oder Gelenken, Kollaps oder Ohnmacht. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken. Nehmen Sie keine Tabletten mehr ein.

Die unter einer Lapatinib-Therapie am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist Durchfall, der sehr schwer sein kann und daher dringend von Ihrem Prüfarzt behandelt werden muss.

Wie Sie sich bei bestimmten Nebenwirkungen verhalten sollten, entnehmen Sie bitte dem separaten „Informationsblatt: Therapie mit Lapatinib (Tyverb®)“.

### Risiken durch die Standard Chemo- / Antihormon-Therapie (betrifft alle Patientinnen)

Über die Risiken und Nebenwirkungen der Standard Chemo- oder Antihormon-Therapie werden Sie von Ihrem Prüfarzt *gesondert aufgeklärt*. Denn die Standard-Therapie würden Sie auch erhalten, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden und die Wahl der Arzneimittel wird unabhängig von der Studie gefällt.

### Risiken durch Blutabnahmen

Während der Studie wird Ihnen mehrmals Blut abgenommen. Dies geschieht in der Regel mit Ein-Weg-Nadeln oder über eine Venenverweilkanüle (dünnes Plastikröhrchen in einem Blutgefäß). Die Blutentnahmen mit Ein-Weg-Nadeln und das Legen der Venerweilkanüle können leicht schmerzhaft sein und selten zu örtlichen Reizungen, Blutungen, Blutergüssen, Blutgerinnseln und Entzündungen der Blutgefäße führen. Dabei kann auch ein fehlerhaftes Setzen der Nadel (Fehlpunktion) einschließlich der Verletzung eines benachbarten Blutgefäßes oder Nerven nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Örtlich begrenzte Infektionen um die Einstichstellen der Nadeln oder Kanüle herum wie auch Infektionen, die sich auf den ganzen Körper ausbreiten, können nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Für jede Untersuchung von verstreuten Tumorzellen im Blut werden Ihnen etwa 10 ml Blut entnommen. Das Blutvolumen, das Ihnen für diese Untersuchung während der Gesamtdauer der Studie (Screening-Besuch und 12 monatige Behandlungsphase) entnommen wird, beträgt somit maximal etwa 60 ml (6 x ca. 10 ml). Dies ist deutlich weniger als das Volumen, das z.B. bei einer Blutspende (450 ml) entnommen wird, die im Allgemeinen gut vertragen wird. Außerdem erfolgen die einzelnen Blutentnahmen in großen Abständen von jeweils mindestens 8 Wochen.

### **Welchen Nutzen hat eine Studienteilnahme für Sie?**

Patientinnen der Standard-Gruppe haben durch ihre Studienteilnahme weder bedeutende Vor- noch Nachteile gegenüber einer Nichtteilnahme an der Studie. Patientinnen der Lapatinib-Gruppe haben die Chance, dass sie durch den Lapatinib-Zusatz zur Standardtherapie möglicherweise wirksamer behandelt werden, so dass das Fortschreiten ihrer Brustkrebserkrankung verzögert und ihre Lebenszeit verlängert wird.

### **Welchen wissenschaftlichen Nutzen hat diese klinische Studie?**

Diese Studie soll darüber Aufschluss geben, welche Rolle die HER2/neu-Bestimmung auf verstreuten Tumorzellen im Blut bei der Verbesserung der Therapie fortgeschrittener Brustkrebserkrankungen spielen kann. Darüber hinaus sollen die möglichen Wirkungen von Lapatinib auf im Blut verstreute Tumorzellen, die HER2/neu aufweisen, ermittelt werden. Wenn sich die Kombination einer Standard-Chemotherapie mit Lapatinib als wirksam erweist, zeigt dies einen Weg zu einer erfolgreicherer Behandlung der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung mit Tochtergeschwülsten.

### **Wie sieht die Nutzen-Risiko-Analyse aus?**

Patientinnen der Standard-Gruppe erhalten genau die Therapie, die sie auch ohne Studienteilnahme erhalten würden. Abgesehen von den Blutentnahmen zum Nachweis verstreuter Tumorzellen und der Befragung zur Lebensqualität werden Sie durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst.

Patientinnen der Lapatinib-Gruppe haben zusätzlich einerseits die Chance auf eine Verzögerung des Fortschreitens der Brustkrebserkrankung durch Lapatinib und andererseits das Risiko des bekannten Nebenwirkungsspektrums von Lapatinib.

### **Welche Rechte und welche Pflichten haben Sie bei einer Studienteilnahme?**

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie können die Zustimmung zur Teilnahme jederzeit widerrufen. Eine Begründung ist nicht erforderlich und die Beendigung Ihrer Teilnahme wird das Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt in keiner Weise stören und Ihnen keinerlei Nachteile für die weitere ärztliche

Behandlung bringen.

Sollten im Verlauf dieser klinischen Studie neue wichtige Erkenntnisse zur Lapatinib-Therapie bekannt werden, werden Sie darüber informiert.

Damit Ihr Prüfarzt das Risiko Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie richtig abschätzen kann, ist es wichtig, dass Sie möglichst genaue Angaben machen, welche Erkrankungen Sie schon hatten und welche Medikamente oder auch Drogen Sie außerhalb der klinischen Studie einnehmen. Sämtliche Änderungen diesbezüglich müssen Sie Ihrem Prüfarzt unverzüglich mitteilen.

Der wissenschaftliche Erfolg dieser klinischen Studie ist wesentlich davon abhängig, dass Sie sich an die Anweisungen Ihres Prüfarztes halten und alle Untersuchungstermine wahrnehmen, wozu Sie sich mit Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme verpflichten. Darüber hinaus dürfen Sie während der gesamten Behandlungsphase nicht gleichzeitig an einer anderen klinischen Studie teilnehmen, damit Ihre eigene Sicherheit nicht gefährdet wird und die Studienergebnisse nicht verfälscht werden.

Der Prüfarzt und der Sponsor (vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) haben das Recht, Sie aus Gründen Ihrer persönlichen Sicherheit oder der Sicherheit der klinischen Studie aus der klinischen Studie auszuschließen. Sollten Sie weitere Fragen zum Ablauf der klinischen Studie oder zu Ihrem Inhalt haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt wenden.

### **Besteht eine Versicherung während der Studienteilnahme?**

Als Teilnehmerin an einer klinischen Studie sind Sie gemäß Arzneimittelgesetz und Guter Klinischer Praxis bei folgender Versicherungsgesellschaft versichert:

Versicherer:

HDI-Gerling Versicherung AG  
Anmeldenummer: 0903 2010 108  
Police-No.: 56 206450 03016

Kontaktdaten:

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

Riethorst 2  
30659 Hannover  
Tel. 0511-645-0  
Fax 0511-645-4545  
Web: [www.hdi-gerling.de](http://www.hdi-gerling.de)

Im Rahmen der Versicherungsbedingungen besteht ein Versicherungsschutz für alle Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei dieser klinischen Studie angewandten Arzneimitteln, Medizinprodukten und Verfahren sind oder die durch Maßnahmen hervorgerufen werden, die im Zusammenhang mit dieser klinischen

Studie durchgeführt werden. Der Umfang des Versicherungsschutzes beträgt pro Patient maximal 500.000 Euro. Sie erhalten eine Kopie der geltenden Versicherungsbedingungen.

Aufgrund des Versicherungsvertrages sind wir verpflichtet, Sie darauf aufmerksam zu machen, dass Sie den Anweisungen Ihres Prüfarztes unbedingt Folge leisten und Gesundheitsstörungen Ihrem Prüfarzt unverzüglich mitteilen müssen. Auch dürfen Sie sich, außer in Notfällen, einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt unterziehen. (Notfall-) Behandlungen, die nicht durch Ihren Prüfarzt erfolgt sind, müssen Sie diesem nachträglich unverzüglich melden. Sie sollten immer Ihren Studienteilnehmerschein bei sich tragen, so dass im Notfall der behandelnde Notarzt über Ihre Studienteilnahme informiert ist. Eine Gesundheitsschädigung, die mutmaßlich auf die klinische Studie zurückzuführen ist, muss unverzüglich dem Versicherer angezeigt werden. Dies kann durch Sie selbst oder über Ihren Prüfarzt in der Klinik erfolgen.

Während der Dauer und je 30 Tage vor Beginn und nach Abschluss der Behandlungsphase dürfen Sie an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen.

Ein Verstoß gegen diese Obliegenheiten kann für Sie den Verlust des Versicherungsschutzes bedeuten.

### **Wie ist die Vertraulichkeit Ihrer Daten gesichert?**

Sämtliche Daten und Informationen, die in dieser klinischen Studie erhoben werden und die personenbezogen bzw. gesundheitsbezogen sind, werden vertraulich behandelt.

Zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Studie werden neben den üblichen Krankenaufzeichnungen im Verlauf der klinischen Studie Daten von Ihnen erhoben, die pseudonymisiert (d.h. unter Angabe einer Patienten-Identifikationsnummer) aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnung dieser pseudonymisierten Daten erfolgt elektronisch über eine stark verschlüsselte Internetverbindung direkt in eine Datenbank, die bei der Firma Alcedis GmbH (Winchesterstr. 3, D-35394 Gießen) speziell für diese klinische Studie eingerichtet wurde. Der Zugang zu dieser Datenbank ist passwortgeschützt. Er ist den Mitarbeitern der Studie vorbehalten sowie denjenigen Mitarbeitern der Alcedis GmbH, die für die Betreuung der Datenbank (Wartung und Support) zuständig sind und ebenfalls zur Verschwiegenheit verpflichtet sind.

Die Auswertung wird vom Sponsor (vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) der klinischen Studie oder einem von diesem bestimmten Vertreter organisiert, dem dazu die pseudonymisierten Daten zugeleitet werden. Nach der Auswertung werden die pseudonymisierten Daten vom Auftraggeber aufgrund der gesetzlichen Vorgaben gespeichert. Ihre Patientenakten werden gemäß Bürgerlichem Gesetzbuch max. 30 Jahre, nach dem deutschen Arzneimittelgesetz aber mindestens 10 Jahre in dem Zentralarchiv Ihres Prüfzentrums archiviert.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse (z.B. in medizinischen Fachzeitschriften) bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet. Die Beachtung des Bundes- bzw. Landesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Unterlagen der klinischen Studie (die Einwilligungserklärung und eine Patienten-Identifizierungsliste), über die eine personenbezogene Zuordnung der erhobenen Daten möglich ist, verbleiben im Studienzentrum und sind nur den Mitarbeitern der Studie zugänglich. Alle Mitarbeiter der Studie, die in Ihre personenbezogenen Daten Einsicht nehmen dürfen, sind namentlich in einer Liste am Studienzentrum gelistet.

Gemäß den gesetzlichen Bestimmungen ist eine Teilnahme an der klinischen Studie nur zulässig, wenn Sie mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren Weitergabe in pseudonymisierter Form an die zuständige lokale Überwachungsbehörde, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethikkommission und den Sponsor (vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) der klinischen Studie bzw. an einen Vertreter einverstanden sind. Im Falle eines meldepflichtigen Ereignisses werden Ihre pseudonymisierten Daten an die zuständige Bundesoberbehörde und von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben. Wenn Sie mit der beschriebenen Weitergabe und Aufbewahrung Ihrer pseudonymisierten Daten nicht zustimmen, können Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

Um sicher zu stellen, dass alle Daten korrekt aus den Patienten-Akten in die elektronische Datenbank übertragen wurden, können die pseudonymisierten Eintragungen in die elektronische Datenbank durch Mitarbeiter staatlicher Behörden (sogenannter Inspektoren), der zuständigen Ethikkommission sowie durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsors (vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) der klinischen Studie, sogenannter Monitore und Auditoren, mit den Originaldaten am Studienzentrum verglichen werden.

Mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie entbinden Sie Ihren/e Prüfarzt gegenüber Mitarbeitern der zuständigen Behörden und Monitoren/Auditoren des Auftraggebers von seiner Schweigepflicht insofern, als diese Personen zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können.

Auch wenn Sie die Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen, werden die von Ihnen schon erhobenen Daten ausgewertet. Es wird bei Widerruf Ihrer Einwilligung geprüft, inwieweit die von Ihnen bis dahin gespeicherten Daten für die klinische Prüfung noch erforderlich sein können. Werden die Daten nur noch in anonymisierter Form benötigt, erfolgt eine Anonymisierung Ihrer Daten. Werden Ihre Daten nicht mehr benötigt, werden die Daten unverzüglich gelöscht. Wenn Sie diesem Vorgehen nicht zustimmen, können Sie nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen.

Auf Ihren Antrag hin können Sie die Ergebnisse der im Rahmen dieser klinischen Studie vorgenommenen Untersuchungen einsehen.

Wenn Sie einverstanden sind, wird Ihr Prüfarzt am Studienzentrum Ihren Hausarzt von der Teilnahme an der klinischen Studie unterrichten.

## **Wer überprüft die klinische Studie?**

Die klinische Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt.

## **Wer organisiert, wer finanziert die klinische Studie? Werden Kosten ersetzt?**

Sponsor dieser klinischen Studie ist die Universitätsklinik Ulm, vertreten durch Herrn Prof. Dr. W. Janni, Tel.: +49 (0) 731 500-58501. In seinem Namen wird die klinische Studie organisiert und durchgeführt von Ihrem Prüfarzt.

Finanziell unterstützt wird die klinische Studie durch die Firma Novartis Pharma GmbH, 90429 Nürnberg. Diese Firma ist Hersteller von Lapatinib (Tyverb®). Eine weitere finanzielle Unterstützung erfolgt durch die Firmen Amgen GmbH, München (örtlicher Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens von Denusomab (Xgeva®), DETECT III • EUDRACT-NO: 2010-024238-46 • CLINICALTRIALS-ID: NCT01619111

der Firma Teva GmbH, 89079 Ulm (Hersteller von liposomalem Doxorubicin (Myocet®) und Lipegfilgrastim (Lonquex®), sowie der Pierre Fabre Pharma GmbH, 79111 Freiburg (Hersteller von Vinorelbin (Navelbine® oral). Ihr Interesse an der Studie besteht darin, anhand der hier gewonnenen Daten den klinischen Einsatz von den oben genannten Medikamenten weiter voranzutreiben und letztlich durch kommerziellen Vertrieb damit Geld zu verdienen.

Für Ihre Studienteilnahme erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

Bitte fragen Sie Ihren Prüfarzt, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über Lapatinib oder die Untersuchungen wissen möchten.

Außerdem steht Ihnen bei der zuständigen Bundesoberbehörde ein Ansprechpartner zur Verfügung für Fragen zur klinischen Prüfung:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Fachgebiet Klinische Prüfungen/Inspektionen  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn  
Tel.: 0228-207-4318, Fax: 0228-207-4355  
E-Mail: [klinpruefung-bfarm@bfarm.de](mailto:klinpruefung-bfarm@bfarm.de)  
Bitte mit Betreff "Klinische Prüfungen/Inspektionen" gebeten

Sie erhalten zudem einen Studienteilnehmerausweis, in dem der Name Ihres Prüfarztes mit einer Telefonnummer notiert ist.

.....  
Ort, Datum

Unterschrift aufklärende/r Prüfarzt/ärztin