

STUDIENABLAUF DETECT III

Visiten	Screening-visite	Randomisationsvisite	Kontroll-visiten	Abschluss-visite	Follow-up-visiten
Zeitpunkt	≤ 21 Tage vor Randomisations-visite	≤ 21 Tage nach Screening-visite	alle 3 oder 4 Wochen abhängig von der Standardtherapie	12 Monate nach 1. Dosis oder bei vorzeitigem Therapieabbruch (z.B. bei Progress)	2 bis 4 Wochen nach Abschluss-visite, dann alle 3 Monate
Zeitraum	Vorbehandlung – Evaluationszeitraum		Randomisierte Behandlungsphase		Follow-Up-phase
Pat.-Einverständnis Nr. 1 (Blutentnahme für CTC-Bestimmung und Bestimmung des HER2- Status auf den CTCs ¹)	X				
Pat.-Einverständnis Nr. 2 ¹		X			
Pat.-Einverständnis Nr. 3 (Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts) ^{1,2}		X			
Vergabe der Patienten-Identifikationsnummer	X				
Demographische Daten (Geburtsjahr)*	X				
Datum der primären Tumordiagnose*	X				
Informationen über die primäre Brustkrebserkrankung (TNM*, Histologie*, Grading*, Lokalisation**, Operation**)	X				
Informationen über die Metastasen (Datum der Diagnose*, Lokalisation*, Operation**)	X				
HER2 Status des Primärtumors und/oder der Metastasen*	X				
Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes*	X				
Adjuvante/Neoadjuvante Therapie**	X				
Anzahl vorangegangener Chemotherapien in palliativer Situation*, Art der Therapien im metastasierten Stadium**	X				
Blutentnahme für die CTC-Bestimmung und die Bestimmung des HER2-Status der CTCs	X ⁵ <i>Screening-Kit</i>		X <i>Analyse Kit</i> nur bei den Kontrollvisiten alle 8-12 Wochen ²⁰ nach Beginn der Therapie oder bei vorzeitigem Therapieabbruch (z.B. bei Progress)		
Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts	X ⁶ <i>(im Screening-Kit enthalten)</i>	X <i>Analyse-Kit</i>			
Größe und Gewicht der Patientin		X			
Anamnese / Voroperationen		X			
Begleiterkrankungen		X			

Visiten	Screening-visite	Randomisationsvisite	Kontroll-visiten	Abschluss-visite	Follow-up-visiten
Andauernde Toxizitäten aufgrund vorangegangener antineoplastischer Therapien ³		X			
Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes ⁴	X				
Vorangegangene antineoplastische Medikation, andere relevante Vor-Medikation		X			
Begleitmedikation		X	X	X	X
Dokumentation und Prüfung der Eignung der geplanten Standard Chemo- oder endokrinen Therapie in Kombination mit Lapatinib		X ¹⁷			
Behandlung gemäß Prüfplan (Standard Chemo- oder endokrine Therapie +/- Lapatinib)		X ¹⁸	X	X ¹⁹	
Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur)		X	X	X	
Körperliche Untersuchung		X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X
Blutbild ⁷		X ⁹	X	X	
Klinische Chemie ⁸		X ⁹	X	X	
Schwangerschaftstest im Serum oder Urin		X ⁹			
Tumorbeurteilung gemäß der RECIST Leitlinien (Version 1.1) ¹² (siehe Protokoll Abschnitt 10.2.1.)		X ¹⁶	X ¹¹		
Tumormarker ²¹		X	X		
12-Kanal EKG		X ¹⁰			
UKG (inklusive LVEF-Bestimmung)		X ¹⁰	X ¹⁴	X	
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23)		X ¹³	X	X	
Schmerzintensität (NRS)		X	X	X	
Durchsicht der Ein- und Ausschlusskriterien		X			
Randomisierung		X			
Gabe von Denosumab			X ¹⁵		
Ausgabe von Lapatinib		X			
Zusätzliche Ausgabe von Lapatinib falls notwendig			X		
Tablettenzählung (Lapatinib)			X	X	
Einsammeln der ungebrauchten Lapatinib-Tabletten				X	
Erinnerung der Patientin an die geplanten Follow-up Visiten				X	
Überleben			X	X	X

¹ vgl. Abschnitt 16.4

² Die Patientin kann auch an der Studie teilnehmen, wenn sie ihr Einverständnis hierfür nicht gegeben hat.
In diesem Fall darf kein Material für das translationale Forschungsprojekt gesammelt und verwendet werden.

³ vgl. Abschnitt 11.1

⁴ Östrogen- und Progesteronstatus jeweils als positiv oder negativ eingestuft

⁵ Das Ergebnis muss vor dem Randomisationsbesuch vorliegen. Die Blutentnahme zur Bestimmung von zirkulierenden Tumorzellen und Bestimmung des HER2-Status auf den CTCs sollte mit einem Mindestabstand von 1 Woche zu einer vorangegangenen antineoplastischen Therapie stattfinden.

⁶ ggf.: zusätzliche Blutentnahme bei Patientinnen, die ihre Einwilligung zur Teilnahme am translationalen Forschungsprojekt gegeben haben (Bestandteil der Pat.-Info und der Einverständniserklärung Teil 1). Die dazugehörigen Blutröhrchen sind im Screening-Kit enthalten. Wenn eine Patientin diese Blutentnahme ablehnt, kann sie dennoch an der Studie teilnehmen.

⁷ muss beinhalten: Hämoglobin, Hämatokrit, Zählung der Erythrozyten, Differentialblutbild, Zählung der Thrombozyten

⁸ muss beinhalten: Bilirubin (total und direkt), ALT, AST, Albumin, Serum Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium

⁹ Ergebnisse dürfen nicht älter als 7 Tage sein

¹⁰ Ergebnisse dürfen nicht älter als 3 Wochen sein

¹¹ Alle 8 bis 12 Wochen nach Beginn der palliativen Behandlung (je nach individuellem Behandlungsschema) oder falls medizinisch indiziert.

Im Fall einer endokrinen Behandlung: Kontrolle des Therapieansprechens alle 3 Monate oder falls medizinisch indiziert. Generell soll die Kontrolle des Therapieansprechens zusammen mit der Bestimmung der CTCs erfolgen.

¹² Bei jeder Beurteilung sollte dieselbe Methode verwendet werden.

¹³ Ergebnisse dürfen nicht älter als 1 Woche sein

¹⁴ nur wenn medizinisch indiziert

¹⁵ Nur Patientinnen mit Knochenmetastasen: Xgeva®120 mg s.c. q4w. Zur Prävention einer Hypokalzämie sollten Calcium (mind. 500 mg p.o./Tag) und Vitamin D (mind. 400 I.E p.o./Tag.) verordnet werden.

¹⁶ Ergebnisse dürfen nicht älter als 6 Wochen sein

¹⁷ Keine Therapiegabe, jedoch Dokumentation der geplanten Standardtherapie und Prüfung, ob die Kombination mit Lapatinib zugelassen ist (vgl. SPC von Tyverb® 250 mg Tabletten) oder ob die Kombination in vorangegangenen Studien bereits untersucht wurde.

¹⁸ Initiierung der Behandlung gemäß Prüfplan, d.h. Standardtherapie +/- Lapatinib innerhalb 1 Woche nach Randomisierung

¹⁹ Dokumentation der Behandlung am Ende der randomisierten Phase (Standardtherapie +/- Lapatinib) und Dokumentation der geplanten Therapie im Anschluss

²⁰ Im Fall einer endokrinen Behandlung: CTC Bestimmung sollte alle 3 Monate erfolgen. Generell soll die Kontrolle des Therapieansprechens zusammen mit der Bestimmung der CTCs erfolgen.

²¹ Tumormarker werden bei jeder Tumorevaluation bestimmt: CA15-3 obligat, CA125 und CEA optional

*Diese Daten müssen beim Screening-Visit erhoben werden. Eine Teilnahme am Screening ist ohne diese Daten nicht möglich.

**Die Patientin kann auch ohne Dokumentation dieser Daten gescreent werden. Die Erhebung und Dokumentation wird zusätzlich vergütet.

***Muss beim Screening vorliegen. Bei Patientinnen, bei denen keine standardmäßige HER2-Testung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose verfügbar war und keine Biopsie einer metastatischen Läsion vorliegt, wird von einem HER2-negativen Primärtumor ausgegangen.