

## Patientinnen-Information: Teil 2 (vor Studienaufnahme)

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

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

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

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

**Titel: DETECT IV – Multizentrische, prospektive, offene Phase II Studie bei Patientinnen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs und persistierenden HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs).**

### **Everolimus/Ribociclib Kohorte (DETECT IVa)**

Postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasiertem Brustkrebs mit ausschließlich HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und Indikation für eine endokrine Standardtherapie.

### **Eribulin Kohorte (DETECT IVb)**

Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasiertem Brustkrebs mit Indikation zur Chemotherapie und ausschließlich HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) oder Patientinnen mit triple-negativen metastasiertem Brustkrebs und ausschließlich HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen (CTCs).

Sponsor: Universitätsklinikum Ulm (AöR); Albert-Einstein-Allee 29; 89081 Ulm

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 Ihre/n Prüfarzt/ärztin.

### **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.

DETECT IV • EUDRACT-NO: 2013-001269-18 • CLINICALTRIALS-ID: NCT02035813

PATIENTINNEN-INFORMATION\_Teil 2 (VOR STUDIENAUFNAHME)

VERSION 4.0 – 01-SEP-2017

1 VON 20

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

Der mTOR-Hemmer Everolimus (Afinitor®) ist ein Wirkstoff zur Behandlung von Brustkrebs. Er hemmt einen Signalweg in Zellen, der für die Teilung der Zellen wichtig ist und hemmt somit ihr unkontrolliertes, schädigendes Wachstum. Bisher ist Everolimus nur in Kombination mit dem antihormonellen Medikament Exemestan zugelassen.

Der CDK 4/6 Inhibitor Ribociclib (Kisqali®) hemmt die Funktion spezieller Eiweiße, welche die natürliche Zellteilung kontrollieren und wahrscheinlich auch an der Vermehrung von Brustkrebszellen beteiligt sind. Die Zulassung von Ribociclib zur Behandlung Ihrer Erkrankung in Kombination mit einem Aromataseinhibitor wie Letrozol ist im August 2017 erfolgt.

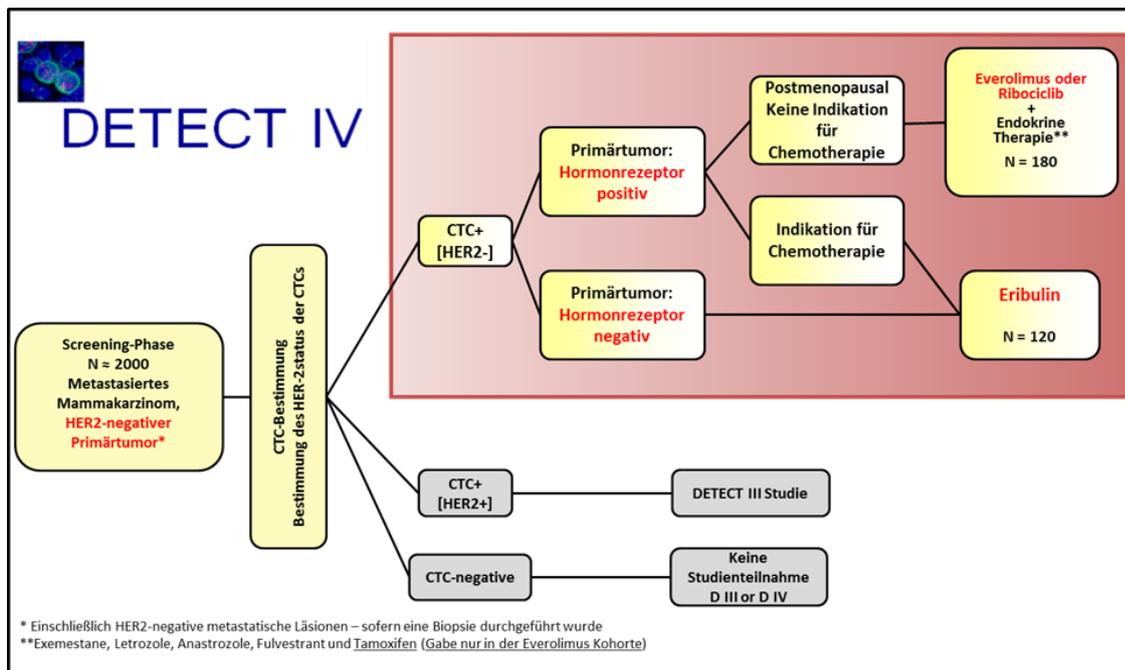
Das Halichondrin Eribulin (Halaven®) ist ebenfalls ein Wirkstoff zur Behandlung von Brustkrebs. Er hemmt das Wachstum und die Ausbreitung der Krebszellen über die Beeinflussung der Mikrotubuli, einem Bestandteil des Zell-Skeletts. Bisher ist Eribulin nur zugelassen, wenn mindestens zwei andere Chemotherapien zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewandt wurden, diese aber keine Wirkung mehr zeigen.

## **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 180 geeigneten Patientinnen für eine Behandlung mit Everolimus oder Ribociclib (DETECT IVa) bzw. 120 geeigneten Patientinnen für eine Behandlung mit Eribulin (DETECT IVb) zu finden.

Alle geeigneten Patientinnen werden einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die geeignete Behandlungsgruppe wählt Ihr Prüfarzt dabei u.a. nach den Merkmalen Ihres Brustkrebses aus.

Die Behandlungsmöglichkeiten dieser Studie können folgendermaßen dargestellt werden:



**Everolimus Kohorte (DETECT IVa):** Sie erhalten eine Antihormon-Therapie, die Sie auch erhalten würden, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen würden. Zusätzlich erhalten Sie noch das neue Medikament Everolimus.

**Ribociclib Kohorte (DETECT IVa):** Sie erhalten eine Antihormon-Therapie, die Sie auch erhalten würden, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen würden. Zusätzlich erhalten Sie noch das neue Medikament Ribociclib.

**Eribulin Kohorte (DETECT IVb):** Ihre Erkrankung erfordert die Behandlung mit einer Chemotherapie. Sie erhalten hierfür das neue Medikament Eribulin.

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 Studienaufnahme 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 72 Monate und 3 Wochen betragen.

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

Je nachdem, in welcher Behandlungsgruppe Sie behandelt werden, erhalten Sie folgende Therapien:

#### **Everolimus-Kohorte (DETECT IVa)**

- Standard Antihormon-Therapie

Während der Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen dieser Behandlungsgruppe eine Standard Antihormon-Therapie. 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/r Prüfarzt/ärztin darüber *gesondert aufgeklärt*.

Sie können allerdings aus Sicherheitsgründen nur an dieser klinischen Studie teilnehmen, wenn bei Ihnen eine Therapie geplant ist, deren Kombination mit Everolimus entweder zugelassen ist oder bereits in anderen klinischen Studien untersucht wurde.

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

#### - Everolimus-Therapie

Alle Patientinnen dieser Behandlungsgruppe erhalten während der Behandlungsphase zusätzlich zur Standard Antihormon-Therapie eine Everolimus-Therapie.

Everolimus ist der Wirkstoff eines Arzneimittels mit dem Handelsnamen Afinitor®. Es ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs, deren Erkrankung auf eine Hormontherapie sensibel ist. Everolimus ist ein mTOR-Hemmer und kann somit das Wachstum von Tumorzellen bremsen oder zum Tumorrückgang führen. Everolimus ist bisher nur zugelassen für die Kombination mit Exemestan (Aromasin®), einem Wirkstoff der Standard-Antihormon-Therapie.

In dieser Studie soll Everolimus bei Patientinnen angewendet werden, bei denen die im Blut zirkulierenden Tumorzellen kein HER2/neu aufweisen. Denn es wird vermutet, dass Everolimus bei diesen Patientinnen die Zahl der zirkulierenden Tumorzellen reduziert und insgesamt den Krankheitsverlauf verbessert.

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 zu Beginn oder im Verlauf der Therapie anzupassen. So kann sie bei Nebenwirkungen verringert oder bei guter Verträglichkeit erhöht werden. Welche Dosis Sie einnehmen müssen, teilt Ihnen Ihr/e Prüfarzt/ärztin persönlich mit. Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus. Um auf die gewünschte Dosis zu kommen, müssen Sie also eine entsprechende Anzahl Tabletten einnehmen:

- 10 mg/Tag = 2 Tabletten
- 5 mg/Tag = 1 Tablette

Die Einnahme sollte folgendermaßen erfolgen:

- Einmal täglich
- Zur selben Tageszeit
- Immer gleichbleibend entweder vor oder zwischen den Mahlzeiten

- NICHT aufteilen, NICHT zerkleinern
- Vergessene Tabletten NICHT ersetzen, d.h. NICHT noch nachträglich einnehmen

Bei Ihren Besuchen im Prüfzentrum werden Sie jeweils so mit Everolimus-Tabletten versorgt, dass Sie ausreichend Tabletten bis zum nächsten Besuch haben. Sie erhalten Everolimus in Päckchen mit je 30 Tabletten.

Die Therapie wird beendet, wenn ein Fortschreiten Ihrer Brustkrebserkrankung festgestellt wird, wenn nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie selber die Therapie beenden wollen oder wenn andere Gründe bekannt werden, die ein Therapieende erfordern. Ansonsten wird die Therapie über 12 Monate fortgeführt. Danach endet die Therapiephase.

### **Ribociclib-Kohorte (DETECT IVa)**

#### **Standard Antihormon-Therapie**

Während der Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen dieser Behandlungsgruppe eine Standard Antihormon-Therapie. 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/r Prüfarzt/ärztin darüber *gesondert aufgeklärt*.

Sie können allerdings aus Sicherheitsgründen nur an dieser klinischen Studie teilnehmen, wenn bei Ihnen eine Therapie geplant ist, deren Kombination mit Ribociclib bereits in anderen klinischen Studien untersucht wurde.

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

#### **Ribociclib -Therapie**

Alle Patientinnen dieser Behandlungsgruppe erhalten während der Behandlungsphase zusätzlich zur Standard Antihormon-Therapie eine Ribociclib -Therapie.

Ribociclib ist ein CDK4/6-Inhibitor und kann somit das Wachstum von Tumorzellen bremsen oder zum Tumorrückgang führen.

In dieser Studie soll Ribociclib bei Patientinnen angewendet werden, bei denen die im Blut zirkulierenden Tumorzellen kein HER2/neu aufweisen. Denn es wird vermutet, dass Ribociclib bei diesen Patientinnen die Zahl der zirkulierenden Tumorzellen reduziert und insgesamt den Krankheitsverlauf verbessert.

Ribociclib wird 21 Tage lang einmal am Tag eingenommen. Danach erfolgt eine 7-tägige Pause, in der Sie Ribociclib nicht einnehmen. Danach beginnen Sie wieder mit der Einnahme für 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause usw.

Aus Sicherheitsgründen erhalten Sie nur eine Dosiskombination, die bereits in einer anderen klinischen Studie untersucht worden ist. Außerdem kann es erforderlich sein,

die Dosis zu Beginn oder im Verlauf der Therapie anzupassen. So kann sie bei Nebenwirkungen verringert werden. Welche Dosis Sie einnehmen müssen, teilt Ihnen Ihr/e Prüfarzt/ärztin persönlich mit. Jede Tablette enthält 200 mg Ribociclib . Um auf die gewünschte Dosis zu kommen, müssen Sie also eine entsprechende Anzahl Tabletten einnehmen:

- 600 mg/Tag = 3 Tabletten

Die Einnahme sollte folgendermaßen erfolgen:

- Einmal täglich
- Zwei Stunden nach einem leichten Frühstück (z.B. Saft (nicht Grapefruit-haltig), Toastbrot und Marmelade,  $\leq 500$  Kalorien und  $\leq 20$  g Fett) einnehmen, jeden Tag zur selben Zeit am Morgen. Eine weitere Stunde nach der Einnahme der Studienmedikation dürfen Sie nichts essen oder trinken.
- NICHT aufteilen, NICHT zerkleinern, NICHT zerdrücken
- Wenn Sie sich übergeben müssen, nehmen Sie bitte kein weitere Tablette an diesem Tag und informieren Sie Ihren Prüfarzt über den Vorfall.
- Sollten Sie die Einnahme zur üblichen Tageszeit vergessen haben, sich aber innerhalb von 6 Stunden daran erinnern, nehmen Sie die Medikamente bitte nachträglich ein. Fällt es Ihnen erst nach Ablauf der 6 Stunden ein, muss die Einnahme an diesem Tag komplett ausgelassen werden.

Es ist sehr wichtig, wenn Sie Ihren Prüfarzt informieren, wenn Sie diese Hinweise vergessen haben oder davon abweichen. Sie müssen die Studienmedikation genau nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen und dürfen nichts anderes damit machen. Bei Ihren Besuchen im Prüfzentrum werden Sie jeweils so mit Ribociclib -Tabletten versorgt, dass Sie ausreichend Tabletten bis zum nächsten Besuch haben.

Die Therapie wird beendet, wenn ein Fortschreiten Ihrer Brustkrebserkrankung festgestellt wird, wenn nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie selber die Therapie beenden wollen oder wenn andere Gründe bekannt werden, die ein Therapieende erfordern. Ansonsten wird die Therapie über 12 Monate fortgeführt. Danach endet die Therapiephase.

### **Eribulin-Kohorte (DETECT IVb)**

Während der Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen dieser Behandlungsgruppe das Halichondron Eribulin (Halaven®).

Eribulin (Halaven®) ist ein Wirkstoff zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (d.h. ein Brustkrebs, der sich über den ursprünglichen Tumor hinaus ausgebreitet hat). Es hemmt in den Krebszellen die Dynamik der sog. Mikrotubuli, die als Bestandteil des Zellskeletts für die Bewegung und den Transport innerhalb der Zelle, sowie bei der Zellvermehrung nötig sind. Eribulin stoppt somit das Wachstum und die Ausbreitung der Krebszellen.

Eribulin ist bereits für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach bestimmten Vorbehandlungen zugelassen und wurde bereits in anderen klinischen Studien untersucht.

Eribulin wird Ihnen von einem Arzt oder einer Krankenpflegekraft für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten über einen venösen Zugang gegeben. Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrer Körperoberfläche (ausgedrückt in Quadratmeter (m<sup>2</sup>)) und wird nach Ihrem Körpergewicht und Ihrer Körpergröße berechnet. Die übliche Dosis Eribulin beträgt 1,23 mg/m<sup>2</sup>; es kann jedoch erforderlich sein, die Dosis im Verlauf der Therapie anzupassen. So kann sie bei Nebenwirkungen verringert werden. Eribulin wird in der Regel an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus gegeben. Ihr Arzt wird festlegen, wie viele Behandlungszyklen Sie erhalten sollen. Je nach den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchungen muss der Arzt die Gabe des Eribulin hinauszögern bis sich die Ergebnisse normalisiert haben und/ oder die Dosis reduzieren.

Um für eine Behandlung mit Eribulin zugelassen werden zu können, dürfen Sie nicht schwanger sein. Sie müssen sich außerdem bereit erklären, während der Behandlungsphase sowie bis einschließlich 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe „Welche Bedingungen müssen Sie bei einer Studienteilnahme erfüllen?“).

Die Therapie wird beendet, wenn ein Fortschreiten Ihrer Brustkrebserkrankung festgestellt wird, wenn nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie selber die Therapie beenden wollen oder wenn andere Gründe bekannt werden, die ein Therapieende erfordern. Insbesondere wird die Therapie sofort beendet, wenn bei Ihnen eine Schwangerschaft festgestellt wird. Ansonsten wird die Therapie über 12 Monate fortgeführt. Danach endet die Therapiephase.

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

Generell gilt: Die Therapie in der Nachbeobachtungsphase ist nicht studienbedingt und Ihr/e Prüfarzt/ärztin wird die für Sie am besten geeignete Therapie auswählen. Dies kann auch die Fortführung der Therapie der Behandlungsphase bedeuten. Patientinnen, die in der Behandlungsphase von Everolimus/Ribociclib oder Eribulin profitiert haben, können es auch in der Nachbeobachtungsphase erhalten. Nach Beendigung der Nachbeobachtungsphase können Everolimus/Ribociclib und Eribulin nicht mehr zur Verfügung gestellt werden. Sie können mit Ihrem/r Prüfarzt/ärztin über die Einnahme von Everolimus/Ribociclib oder Eribulin außerhalb der in der Zulassung festgelegten Bedingungen sprechen.

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

Vor Behandlungsbeginn werden mehrere Termine mit Ihnen im Prüfzentrum vereinbart:

1. Der Screening-Besuch und 2. der Aufnahme-Besuch, 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. 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 Aufnahme-Besuch 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 Aufnahme in die Studie. Ansonsten endet die Studie für Sie an dieser Stelle und Sie werden anderweitig behandelt.

Im Einzelnen finden folgende Aktivitäten statt:

### **1. Screening-Besuch (hat bereits stattgefunden):**

- Ihre schriftliche Einwilligungs- und Datenschutzerklärung für diese Studie Teil 1
- Zuteilung einer Patienten-ID-Nr.
- Dokumentation Ihres Geburtsjahrs
- Dokumentation von Daten zur Brustkrebserkrankung und vorausgegangener Therapien
- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut
- Dokumentation, ob die Tumorzellen in Brust und/oder Tochtergeschwülsten den Eiweißstoff HER2/neu aufwiesen oder nicht

### **2. Aufnahme-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; nur bei DETECT IVb: Eribulin-Kohorte)
- 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)
- Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens
- Überprüfung, ob Sie geeignet sind für die Studie

- 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 im Blut und die Befragung zur 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 zunächst alle 3 - 4, dann alle 6 Wochen (d.h. alle 21 - 28 Tage bzw. alle 42 Tage  $\pm$  3 Tage) zu Kontroll-Besuchen ins Prüfzentrum. Der letzte Besuch der Behandlungsphase ist der Abschlussbesuch. Er findet 12 Monate nach dem Aufnahme-Besuch 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.

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

Bei jedem Kontroll-Besuch, also alle 3-4 (Everolimus/Ribociclib-Kohorte) *oder* 6 Wochen (Eribulin-Kohorte) (d.h. alle 21 - 28 *oder* alle 42 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
- Bei der Ribociclib - Kohorte zusätzlich: EKG (Elektrokardiogramm)
- Bei der Everolimus/Ribociclib -Kohorte (DETECT IVa) zusätzlich:  
Tablettenzählung der mitgebrachten übrigen Everolimus/Ribociclib -Tabletten und Austeilen weiterer Everolimus/Ribociclib -Tabletten, falls erforderlich. **Achtung:** Bitte bringen Sie zu jedem Besuch im Prüfzentrum immer die noch nicht verbrauchten Everolimus/Ribociclib-Tabletten mit!
- Bei der Eribulin-Kohorte (DETECT IVb) zusätzlich:  
Durchführung eines Schwangerschaftstests

Alle 12 Wochen nach Beginn der Studientherapie zusätzlich:

- Beurteilung der Brustkrebserkrankung mittels

- Körperlicher Untersuchung
- 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 der Blutentnahme bestimmt werden
- Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut (nur bei der Everolimus/Ribociclib - Kohorte (DETECT IVa))

Beim Abschlussbesuch der Behandlungsphase (bei Beendigung der Behandlungsphase, spätestens 12 Monate nach dem Aufnahme-Besuch):

- 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
- Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens
- Beendigung der Studienbehandlung
- Planung der Besuche während der Nachbeobachtungsphase
- Bei der Ribociclib - Kohorte zusätzlich: EKG (Elektrokardiogramm)
- Bei der Everolimus/Ribociclib -Kohorte (DETECT IVa) zusätzlich:  
Einsammeln und Tablettenzählung der übrigen Everolimus/Ribociclib -Tabletten.  
**Achtung:** Bitte bringen Sie zu jedem Besuch im Prüfzentrum die noch nicht verbrauchten Tabletten mit!
- Bei der Eribulin-Kohorte (DETECT IVb) zusätzlich:  
Durchführung eines Schwangerschaftstests

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

## 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.

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 erfüllen?**

Für eine Studienteilnahme müssen Sie die folgenden Bedingungen erfüllen:

- Keine Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie während der Behandlungsphase oder in den 4 Wochen vor dem Aufnahme-Besuch.
- Keine Behandlung mit anderen Krebstherapien während der Behandlungsphase oder in den 2 Wochen vor dem Aufnahme-Besuch.
- Bereitschaft zur Einhaltung der vereinbarten Termine/Besuch im Prüfzentrum.
- Bei der Eribulin-Kohorte (DETECT IVb) zusätzlich:  
Sichere Kontrazeption, d.h. nicht-hormonelle Kontrazeption, IUP (Intrauterinpeessar, Spirale), Anwendung einer Doppelbarriere-Methode, Vasektomie des Geschlechtspartners, komplette sexuelle Abstinenz. Sie müssen sich bereiterklären, eine derartige Methode der Kontrazeption bis 3 Monate nach Therapieende beizubehalten.

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

Ihre Studienteilnahme kann vorzeitig enden,

- wenn Sie die Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen,
- wenn der/die Prüfarzt/ärztin Ihre weitere Studienteilnahme aus medizinischen Gründen nicht für möglich hält oder
- wenn Sie unzureichend den Anweisungen Ihres/r Prüfarztes/ärztin folgen.
- Bei der Eribulin-Kohorte (DETECT IVb) zusätzlich:  
Ihre Studienteilnahme endet, sobald bei Ihnen eine Schwangerschaft festgestellt wird.

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 Sponsorverantwortliche dieser klinischen Studie Herr Prof. Dr. Wolfgang Janni 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/r Prüfarzt/ärztin 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
- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Fragebogen zur Lebensqualität

Diese Untersuchungen können bis zu einer halben Stunde extra in Anspruch nehmen. Zusätzliche Termine sind nicht notwendig.

## 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/r Prüfarzt/ärztin, *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.*

Wie alle Arzneimittel können die Studienmedikamente Everolimus/Ribociclib und Eribulin Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Zudem kann es bei diesen neuen Medikamenten zu noch neuen, bisher unbekanntem Nebenwirkungen kommen. Sollten Sie sich unsicher sein, konsultieren Sie bitte Ihre/n Prüfarzt/ärztin.

### Everolimus-Kohorte (DETECT IVa)

- Bisher bekannte Nebenwirkungen von Everolimus sind: *Sehr häufige Nebenwirkungen*: Diese können mehr als 1 Person von 10 betreffen (mehr als 10%):
  - Veränderungen des Blutbildes, Infektionen in sehr seltenen Fällen bis hin zur den ganzen Körper betreffenden Infektion des Blutes (Sepsis)
  - Veränderungen im Fett- und Zuckerstoffwechsel des Körpers
  - Schmerzhaftes Entzündungen/Geschwüre im Mundbereich (Stomatitis)
  - Durch die Behandlung hervorgerufene Lungenveränderung (Pneumonitis), die Kurzatmigkeit und/oder Husten verursachen kann.
  - Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz.
  - Stoffwechselveränderungen: Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie

- Andere sehr häufige Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schwächegefühl, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Magenschmerzen, Schlafstörungen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Händen und Füßen, Gelenk- oder Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, 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 (1-10%):
  - Leberprobleme, die Juckreiz, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (*Gelbsucht*), eine Dunkelfärbung des Urins, Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch verursachen können.
  - Nierenprobleme, die eine Ausscheidung von Eiweiß begünstigen und in sehr seltenen Fällen bis zum Funktionsausfall der Nieren führen können. In diesen Fällen kann dann die Durchführung einer Blutwäsche (Dialyse) notwendig werden.
  - 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.
  - Andere häufige Nebenwirkungen: Nagelveränderungen - wie Weichteilinfektionen und Schwellungen der Nagelhaut.
- *Gelegentliche Nebenwirkungen:* Diese können bis zu 1 Person von 100 betreffen (0,1-1%):
  - 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 (kleiner 0,1 %):
  - 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.

Wie Sie sich bei bestimmten Nebenwirkungen verhalten sollten, entnehmen Sie bitte dem separaten „Informationsblatt: Therapie mit Everolimus“.

### Ribociclib-Kohorte (DETECT IVa)

- Die Behandlung mit Ribociclib kann zur unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und

Beschwerden, die bei erwachsenen, an Krebs erkrankten Personen bei der Behandlung mit Ribociclib mit verschiedenen Dosierungen beobachtet wurden, umfassen gemäß Investigator's Brochure Edition 10 vom 10. Oktober 2016:

*Sehr häufige Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ):* Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen, was die Infektionsgefahr erhöhen kann. Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was zu Müdigkeit und Schwäche führen kann. Verringerung der Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutergüssen und bei Verletzungen zu länger anhaltenden Blutungen führen kann. Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen begleitet von Fieber (febrile Neutropenie). Veränderte Blutwerte der Nierenfunktion: Zunahme von Kreatinin (einem körpereigenen Abfallprodukt) und Abnahme der Nierenfunktion, so dass die Niere die Ausscheidung von Abfallprodukten nicht mehr ausreichend bewältigen kann. Veränderung der elektrischen Herzaktivität, was Herzrhythmusstörungen, Schwindel, Herzklopfen und Ohnmacht hervorrufen und in schweren Fällen zu Bewusstseinsverlust und Tod führen kann. Übelkeit und/oder Erbrechen, Durchfall, allgemeine Körperschwäche oder Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Hautausschlag, Mundgeschwüre- oder -schmerzen, Entzündung und/oder Infektion der Mundschleimhaut und des Halses.

*Häufige Nebenwirkungen (1 bis  $<10\%$ ):* Erhöhte Leberwerte (möglicher Hinweis auf eine verschlechterte Leberfunktion). Allgemeine Schädigung der Leber aufgrund der Erhöhung bestimmter Leberenzymwerte oder einer Leberzellschädigung, Infektion der Lunge (Pneumonie), Magenschmerzen, Verringerung der Natriumwerte im Blut.

*Gelegentliche,, aber wichtige Nebenwirkungen (0,1% bis  $<1\%$ ):* Erhöhter Leberwerte und erhöhte Bilirubinwerte (was zu einer Gelbfärbung der Gallenflüssigkeit führt, und ein Hinweis auf mögliche Leberschäden sein könnte).

#### - Risiken durch die Antihormon-Therapie

Über die Risiken und Nebenwirkungen der Standard Antihormon-Therapie werden Sie von Ihrem/r Prüfarzt/ärztin gesondert aufgeklärt. Denn diese 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.

- *Sehr häufige Nebenwirkungen:* Diese können mehr als 1 Person von 10 betreffen (mehr als 10%)
  - Hitzewallungen, Übelkeit, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Verstärktes Schwitzen, Gynäkologische Beschwerden
- *Häufige Nebenwirkungen:* Diese können bis zu 1 Person von 10 betreffen (1-10%):
  - Osteoporose, Erbrechen, Thromboembolie, vaginale Blutungen, andere primäre Krebserkrankungen, Sehstörungen, Benommenheit

- *Gelegentliche Nebenwirkungen:* Diese können bis zu 1 Person von 100 betreffen (0,1-1%):
  - Herzinfarkt und Frakturen aufgrund von verminderter Knochendichte

### Eribulin-Kohorte (DETECT IVb)

Bisher bekannte Nebenwirkungen von Eribulin sind:

- **Sehr häufige Nebenwirkungen:** Diese können mehr als 1 Person von 10 betreffen (mehr als 10%):
  - Abnahme der weißen oder roten Blutkörperchen, Müdigkeit oder Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Prickeln, Fieber, Appetitlosigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Haarausfall
- **Häufige Nebenwirkungen:** Diese können bis zu 1 Person von 10 betreffen (1-10%):
  - Abnahme der Blutplättchen (mit daraus resultierenden Blutergüssen oder verlängerter Zeit bis zum Stillen einer Blutung), Infektion mit Fieber, Schüttelfrost, schneller Herzschlag, Hitzewallung, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, verstärkte Tränenbildung, Konjunktivitis (Rötung und Reizung der Augenoberfläche), Nasenbluten, Dehydratation, Mundtrockenheit, Mundschleimhautgeschwüre, weißer Mundbelag (Mundsoor), Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Bauchschmerzen oder –schwellung, Weichgewebeswelling, Schmerzen (insbesondere Brust-, Rücken und Knochenschmerzen), Muskelkrämpfe oder –schwäche, Mund-, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, Halsentzündung, gerötete entzündete oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome, Abnormale Leberfunktionswerte, veränderte Zucker-, Phosphat-, Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit, Depression, Geschmacksveränderung, Atemnot, Husten, Halsschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung und Taubheit an Händen und Füßen, Nagelerkrankungen, trockene oder gerötete Haut, übermäßige Schweißausbrüche (einschließlich Nachtschweiß)
- **Gelegentliche Nebenwirkungen:** Diese können bis zu 1 Person von 100 betreffen (0,1-1%):
  - Schwere Infektionen mit Blutvergiftung (Sepsis), Gesichtsherples, Gürtelrose, Ohrenklingeln, Blutgerinnsel, Lungenentzündung, hohe Bilirubinwerte im Blut, Nierenversagen, Blut oder Protein im Urin, schmerzhaftes Wasserlassen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie andere Nebenwirkungen bemerken, die hier nicht aufgeführt sind.

## Allgemeine Risiken

### 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 Venenverweilkanüle 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 50 ml (5 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 12 Wochen.

### Risiko durch Anwendung von EKG-Klebeelektroden

Vor Beginn der Studie wird eine Untersuchung Ihres Herzens mittels eines Elektrokardiogramms (kurz: EKG) durchgeführt. Die dabei verwendeten Klebeelektroden können zu lokalen Hautreaktionen führen.

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

Sie haben die Chance, dass sie durch den Everolimus/Ribociclib - Zusatz zur Standard Antihormon-Therapie bzw. durch die Eribulintherapie möglicherweise wirksamer behandelt werden, so dass das Fortschreiten Ihrer Brustkrebskrankung verzögert und Ihre Lebenszeit verlängert wird. Zudem erhalten Sie eine sehr häufige und intensive Betreuung, um potentielle Nebenwirkungen gut behandeln zu können.

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

Diese Studie soll darüber Aufschluss geben, welche Wirkung Everolimus/Ribociclib bzw. Eribulin auf verstreute Tumorzellen im Blut haben und ob sie zu einer Verbesserung der Therapie fortgeschrittener Brustkrebskrankungen beitragen können. Wenn sich diese Therapien als wirksam erweisen, zeigt dies einen Weg zu einer erfolgreicherer Behandlung der fortgeschrittenen Brustkrebskrankung mit Tochtergeschwülsten.

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

Die Patientinnen haben zusätzlich einerseits die Chance auf eine Verzögerung des Fortschreitens der Brustkrebserkrankung aber ebenso das Risiko der Nebenwirkungen durch Everolimus/Ribociclib bzw. Eribulin.

Wenn Sie sich gegen die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, entsteht Ihnen hierdurch kein Nachteil. Sie werden selbstverständlich leitliniengerecht behandelt und betreut werden.

## **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 Therapie mit Everolimus/Ribociclib bzw. Eribulin bekannt werden, werden Sie darüber informiert.

Damit Ihr/e Prüfarzt/ärztin 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/r Prüfarzt/ärztin 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/Die Prüfarzt/in und der Sponsorverantwortliche Herr 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 Ihre/n Prüfarzt/ärztin 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: 1302 2013 110

Police-No.: 57 010315 03015 (Anmeldenummer 1302 2013 110)

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 vollständigen Versicherungsunterlagen (geltende Versicherungsbedingungen incl. Obliegenheiten und Versicherungspolice). Bitte lesen Sie diese aufmerksam.

Aufgrund des Versicherungsvertrages sind wir verpflichtet, Sie darauf aufmerksam zu machen, dass Sie den Anweisungen Ihres Prüfarztes unbedingt Folge leisten und Gesundheitsstörungen Ihrem/r Prüfarzt/ärztin unverzüglich mitteilen müssen. Auch dürfen Sie sich, außer in Notfällen, einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit Ihrem/r Prüfarzt/ärztin unterziehen. (Notfall-) Behandlungen, die nicht durch Ihre/n Prüfarzt/ärztin erfolgt sind, müssen Sie diesem nachträglich unverzüglich melden. Sie sollten immer Ihren Studienteilnehmerausweis 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 Ihre/n Prüfarzt/ärztin in der Klinik erfolgen. Auf Wunsch wird ihr/e Prüfarzt/ärztin Sie bei einer Meldung von Gesundheitsschäden unterstützen Sie verpflichten sich bei der Aufklärung eventueller Schäden mitzuhelfen. Dafür ermächtigen Sie im Schadensfall Ärzte, Sozialversicherungsträger und andere Versicherer Auskünfte zu erteilen.

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 Sponsorverantwortlichen Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni der klinischen Studie oder einem von diesem vertraglich bestimmten Vertreter organisiert, dem dazu die pseudonymisierten Daten zugeleitet werden. Dieser ist vertraglich an die Datenschutzrichtlinien gebunden. Dieser ist vertraglich an die Datenschutzrichtlinien gebunden. Der Sponsor ist für die Archivierung der Studiendokumente verantwortlich. Beim Sponsor werden die Studiendokumente gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Frist von 10 Jahren nach Ende der Studie archiviert. An den jeweiligen Prüfzentren werden Studiendokumente (10 Jahre) und ihre Patientenakte (nach Berufsordnung der Ärzte für 10 Jahre und alle Unterlagen, die unter die Röntgenverordnung fallen für mindestens 30 Jahre) 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 und den Sponsorverantwortlichen der klinischen Studie Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni 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 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 (sogenannte Inspektoren), sowie durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsorverantwortlichen der klinischen Studie Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni (sogenannte Monitore und Auditoren) mit den Originaldaten am Studienzentrum verglichen werden.

Mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie entbinden Sie Ihren/e Prüfarzt von seiner/ihrer Schweigepflicht gegenüber Mitarbeitern der zuständigen Behörden und Monitoren/Auditoren des Auftraggebers 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 pseudonymisierter Form benötigt, erfolgt eine Pseudonymisierung 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 Studien ist das Universitätsklinikum Ulm (AÖR). Verantwortlich für die Überwachung der studienbezogenen Pflichten und Aufgaben des Sponsors ist Prof. Dr. Wolfgang Janni, Tel.: +49 (0) 731 500 58501. In seinem Namen wird die klinische Studie von Ihrem/r Prüfarzt/ärztin organisiert und durchgeführt.

Finanziell und durch Bereitstellung der Studienmedikamente unterstützen die Firma Novartis GmbH & Co. KG, 90429 Nürnberg (Hersteller von Ribociclib (Kisqali®) und Everolimus (Afinitor®)) und die Firma Eisai GmbH, 60528 Frankfurt/ Main (Hersteller von Eribulin (Halaven®)) diese klinische Studie. Das Interesse dieser Firmen an der Studie besteht darin, anhand der hier gewonnenen Daten den klinischen Einsatz von Everolimus/Ribociclib bzw. Eribulin weiter voranzutreiben und letztlich durch kommerziellen Vertrieb damit Geld zu verdienen. Die Studie wird finanziell zudem von der Firma Teva GmbH (Hersteller von Lipegfilgastrim (Lonquex®), 89079 Ulm unterstützt.

Für Ihre Studienteilnahme erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung. Eine Fahrtkostenentschädigung ist nicht vorgesehen. Bitte fragen Sie Ihre/n Prüfarzt/ärztin, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über Everolimus/Ribociclib bzw. Eribulin oder die Untersuchungen wissen möchten.

Außerdem steht Ihnen bei der zuständigen Bundesoberbehörde ein Ansprechpartner für allgemeine Fragen zu klinischen Prüfungen zur Verfügung:

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" senden)

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

.....  
Ort, Datum

Unterschrift aufklärende/r Prüfarzt/ärztin