

Patientinnen-Information: Teil 1 (Hauptstudie)

Name und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird (Prüfzentrum/Studienleiter) sowie Name und Telefon-Nummer des/r aufklärenden Prüfarztes/ärztin

Prüfzentrum:
.....
Studienleiter:
Prüfarzt:
Adresse:
.....
Telefonnummer:
Fax:

Titel: DETECT V/CHEVENDO – Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Therapie mit Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab) plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.

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

Sehr geehrte Frau,

gerne möchten wir Sie einladen, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) mit dem Namen **DETECT-V/Chevendo** zur Verbesserung der Behandlung von Brustkrebs teilzunehmen. Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird an mehreren Orten in Deutschland durchgeführt; es sollen insgesamt 270 Patientinnen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Universitätsklinikum Ulm, fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. med. W. Janni (Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm, Sponsor).

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder im Verlauf der klinischen Prüfung Ihre Einwilligung zurückziehen sollten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen, zusätzlich zum Aufklärungsgespräch mit Ihrer Prüffärztin/ Ihrem Prüfarzt, die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?

Aufgrund des Ergebnisses der feingeweblichen Untersuchung Ihres Tumors und/ oder einer Absiedelung des Tumors (Metastase) ist bei Ihnen eine HER2-gerichtete Therapie geplant. Dies ergibt sich durch den Nachweis eines bestimmten Eiweißstoffes auf der Oberfläche der Tumorzellen, dem sog. HER2-Rezeptor. Dieser vermittelt einen Wachstumsreiz auf die Tumorzelle, so dass es zum noch schnelleren Wachstum und Ausbreitung des Krebses kommt. Die Wirkstoffe Trastuzumab (Handelsname: Herceptin®) und Pertuzumab (Handelsname Perjeta®) sind in der Lage, an dieses Eiweiß zu binden und somit den dadurch vermittelten Wachstumsreiz auf die Tumorzelle zu unterbinden. Diese Art der Antikörperbehandlung ist momentan nur in der Kombination mit bestimmten Chemotherapeutika (Docetaxel) zugelassen. Diese Kombination aus Trastuzumab (Herceptin®), Pertuzumab (Perjeta®) und Docetaxel ist für Patientinnen mit erstmalig metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs („first-line“) die Standardtherapie. Bei weiteren Therapien, d.h. in der zweiten oder dritten Linie bei Fortschreiten der Krebserkrankung können auch andere Medikamentenkombinationen aus HER2-blockierenden Wirkstoffen und Chemotherapien eingesetzt werden.

Des Weiteren konnten auf der Oberfläche Ihrer Tumorzellen auch Hormonrezeptoren nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass Ihr Brustkrebs auch für eine endokrinbasierte Therapie zugänglich ist. Die endokrinbasierte Therapie besteht aus einer anti-hormonellen Therapie in Kombination mit dem CDK 4/6 Inhibitor Ribociclib (Handelsname Kisqali®), der die Funktion spezieller Eiweiße hemmt, die die natürliche Zellteilung kontrollieren-, und wahrscheinlich auch an der Vermehrung von Brustkrebszellen beteiligt sind. Durch Kombination mit Ribociclib soll die antihormonelle und auch die HER2 gerichtete Therapie mit **Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®)** verstärkt werden.

Ziel Ihrer Behandlung ist also, das weitere Ausbreiten Ihrer Krebserkrankung zu verhindern oder sogar zurückzudrängen. Bei der Therapieentscheidung soll besonders Ihre Lebensqualität berücksichtigt werden. Vor allem die Nebenwirkungen einer Chemotherapie können Ihr Wohlbefinden und damit auch die Lebensqualität schwer einschränken. Manchmal ist es nicht einfach, ein Gleichgewicht zwischen medizinisch hoch wirksamen und die Lebensqualität nur wenig beeinträchtigenden Therapien herzustellen.

Neue Behandlungsstrategien sollten daher einerseits die Krebserkrankung aufhalten oder zumindest die weitere Ausbreitung verlangsamen ohne dabei schwere Nebenwirkungen zu verursachen.

Dass Patientinnen, die an Ihrer Erkrankung leiden, durch eine zweifache HER2-gerichtete Therapie als erste Behandlungsoption in der metastasierten Situation profitieren, konnte bereits durch eine Studie (CLEOPATRA-Studie) gezeigt werden. Hierbei wird das standardmäßig eingesetzte Trastuzumab (Herceptin®) mit dem neuen Medikament Pertuzumab (Perjeta®) zusammen mit einer Chemotherapie kombiniert.

Des Weiteren wurde für Patientinnen, die die gleichen Brustkrebsmerkmale wie Sie aufwiesen (d.h. Hormonrezeptor-positiv und HER2-positiv), nachgewiesen, dass die Addition einer HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) zu einer endokrinen Therapie mit Anastrozol (TAnDEM-Studie) bzw. Letrozol (eLEcTRA-Studie) eine wirksame und effektive Behandlungsmöglichkeit darstellt.

Die Kombination einer zweifach HER2-gerichteten Therapie mit den beiden Wirkstoffen **Trastuzumab (Herceptin®)** und **Pertuzumab (Perjeta®)** mit einer endokrin-basierten Therapie, welche bisher noch nicht in einer klinischen Studie getestet wurde, könnte somit eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen mit Ihrer Brustkrebserkrankung (gestreuter, HER2-positiver und hormonrezeptorpositiver Brustkrebs) darstellen, insbesondere im Vergleich zur Kombination einer zweifach HER2-gerichteten Therapie mit einer Chemotherapie.

Auch wenn man sich von der Kombination „zweifache HER2-gerichtete plus endokrin-basierte Therapie“ eine bessere Verträglichkeit verspricht, so ist dennoch nicht sicher, ob auch die Wirksamkeit im Vergleich zu „zweifache HER2-gerichtete Therapie plus Chemotherapie“ ähnlich ist. Eventuell könnte die weniger starke Beeinflussung der Lebensqualität durch Ersetzen der Chemotherapie durch Antihormontherapie auch eine verringerte Effektivität bedeuten. Ob es sich also um gleichwertige Alternativen handelt und wie sich die Behandlungen hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit unterscheiden, wird in der DETECT V/Chevendo-Studie untersucht.

Alternativ könnten Sie auf eine Studienteilnahme verzichten und mit der aktuellen Standardtherapie bei erstmaliger Metastasierung (Docetaxel + Pertuzumab

(Perjeta®) + Trastuzumab (Herceptin®)) bzw. einer anderen bereits etablierten Kombination aus Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie behandelt werden.

In der DETECT V/CHEVENDO Studie wird das Medikament **Pertuzumab (Perjeta®)** als sog. Prüfmedikament verwendet, da es bisher nur für Patientinnen zugelassen ist, deren metastasierter Brustkrebs vorher noch nicht mit einer Chemotherapie oder anderen Arzneimitteln, die zur Bindung an HER2 konzipiert sind, behandelt wurden. Zugelassen ist es dabei bisher nur in Kombination mit Trastuzumab (Herceptin®) und dem Chemotherapeutikum Docetaxel. In der Studie kann Ihre Prüffärztin/ Ihr Prüffarzt zwischen mehreren verschiedenen Chemotherapeutika auswählen bzw. erhalten Sie im anderen Behandlungsarm statt eines Chemotherapeutikums eine endokrin-basierte Therapie.

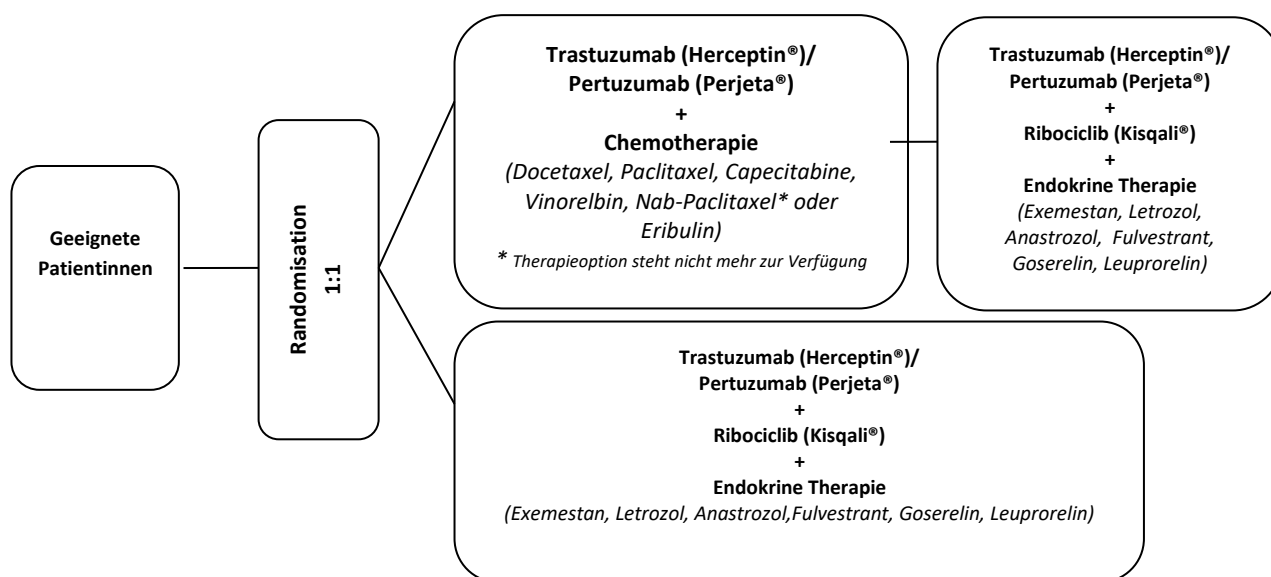


Ribociclib (Kisqali®) ist als sog. Prüfmedikament verwendet, da es bisher nur zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor positiven (HR+), HER2neu-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet wird.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Falls Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Sie entweder dem Arm **Trastuzumab (Herceptin®)/ Pertuzumab (Perjeta®) + Chemotherapie** oder dem Arm **Trastuzumab (Herceptin®)/ Pertuzumab (Perjeta®) + endokrin-basierte Therapie** zugeteilt. Die Zuteilung zu den beiden Behandlungsmöglichkeiten erfolgt nach einem Zufallsverfahren, d.h. weder Sie als Patientin noch Ihre/Ihr behandelnde/r Prüffärztin/Prüffarzt haben darauf Einfluss, in welche Gruppe Sie eingeteilt werden. Nur durch dieses in klinischen Studien sehr häufig angewandte Verfahren (sog. „Randomisierung“) kann eine sichere Beantwortung der Fragestellung gewährleistet werden. Sie haben eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 50%, der einen bzw. der anderen Behandlungsgruppe zugeteilt zu werden.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Studie können folgendermaßen dargestellt werden:



3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Ihre Studienteilnahme beginnt mit Ihrer schriftlichen Einwilligung und gliedert sich in 3 Phasen: Eine Studienphase vor der Behandlung für nötige Voruntersuchungen (max. Dauer: 4 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 max. 24 Monaten. Die Dauer der Studie für eine einzelne Studienteilnehmerin beträgt nach Beginn der Studienbehandlung bis zu 3 Jahren.

Mit Beginn der Studienteilnahme erhalten Sie einen Patientenausweis. Auf diesem sind Ihr Name, Ihr Prüfzentrum, die Kontaktdaten sowie die Ihnen verabreichte Medikamentenkombination dokumentiert. Bitte tragen Sie diesen Ausweis stets bei sich und zeigen ihn im Notfall den behandelnden Ärzten.

3.1. Untersuchungen vor Studienbeginn

Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben, wird Ihre bisherige Krankengeschichte erhoben und, soweit sie nicht bereits stattgefunden haben, die in Ihrer Erkrankungssituation routinemäßigen Untersuchungen durchgeführt. Dazu gehören eine allgemeine körperliche Untersuchung, Blutuntersuchung, Schwangerschaftstest (gebärfähige Patientinnen; im Blut oder Urin), Puls-, Blutdruck- und Temperaturmessung, Elektrokardiogramm (EKG), Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie), sowie Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) vom Brustkorb, Bauch und Becken. Diese Untersuchungen werden üblicherweise immer durchgeführt, um die exakte Ausbreitung Ihrer Erkrankung und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu erfassen.

Des Weiteren werden Sie mittels eines Fragebogens zu Ihrer Lebensqualität befragt werden.

Von allen Untersuchungen dieser Vor-Behandlungsphase sind lediglich die Blutentnahme zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut (gesonderte Aufklärung und Einwilligung) 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.

3.2. Untersuchungen während der Studie

Vor jedem Zyklus, d.h. alle 3 Wochen werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung, sowie Puls-, Blutdruck- und Temperaturmessung
- Blutentnahmen zur Überprüfung der Organfunktionen an Zyklus 1 Tag 15 und jeden nachfolgenden Zyklus an Tag 1.

Ein dreifaches EKG wird an Zyklus 1 Tag 15, Zyklus 2 Tag 1 nach der Einnahme der Prüfmedikation sowie zum Behandlungsende geschrieben.

Nach jeweils drei Zyklen, d.h. alle 9 Wochen, sowie 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation werden zusätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt:

- CT oder MRT-Untersuchung zur Beurteilung Ihrer Brustkrebserkrankung
- Ultraschall des Herzens
- Schwangerschaftstest (gebärfähige Patientinnen)
- Befragung zur Lebensqualität anhand eines Fragebogens

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.

Ihre Prüffärztin/Ihr Prüffarzt wird sich nach Ihrem Wohlbefinden erkundigen und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung erfassen. Sollten zwischen diesen Arztbesuchen neue Beschwerden auftreten, möchten wir Sie bitten, ebenfalls Ihre Prüffärztin/Ihren Prüffarzt aufzusuchen. Gegebenenfalls werden dann weiterführende Untersuchungen veranlasst. Sollten Sie während dieser Zeit schwerwiegend erkranken oder sollte ein Krankenhausaufenthalt notwendig werden, benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihre Prüffärztin/Ihren Prüffarzt bzw. andere Mitarbeiter am Prüfzentrum und informieren Sie die behandelnden Ärzte darüber, dass Sie an einer Studie teilnehmen.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Einhaltung von allen Besuchsterminen von großer Bedeutung für Ihre Sicherheit und für den Erfolg der klinischen Prüfung ist.

Von allen Untersuchungen der Behandlungsphase sind lediglich die Blutentnahmen zum Nachweis von verstreuten Tumorzellen im Blut oder anderen Tests (gesonderte Aufklärung und Einwilligung) 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 gesondert ausführlich aufgeklärt.

3.3. Untersuchungen in der Nachbeobachtungsphase

Nach der Behandlungsphase werden mit Ihnen Termine zur Nachbeobachtung vereinbart. Diese können in Form von Besuchen im Prüfzentrum oder Telefongesprächen stattfinden. Diese finden regelmäßig im Abstand von 3 Monaten statt.

Im Einzelnen finden bei jeder Nachbeobachtung folgende Aktivitäten statt:

- Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Dokumentation von Begleitmedikamenten

Alle Untersuchungen der Nachbeobachtungsphase sind rein studienbedingt.

3.4. Therapieablauf

Die Behandlungen werden im Allgemeinen ambulant durchgeführt, dauern je nach Therapie maximal ca. einen halben Tag und werden durch die Studienteilnahme nicht wesentlich verlängert.

Während der Behandlungsphase dieser Studie erhalten alle Patientinnen in beiden Behandlungsarmen die HER2-gerichtete Therapie mit **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)** im 3-wöchentlichen Abstand. Zur Verabreichung des **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)** wird Ihnen eine Infusionsnadel in eine Vene gelegt oder Sie erhalten im Vorfeld eine sog. Portanlage. Ein Port ist ein in den Körper eingepflanzter Gegenstand, der einen dauerhaften Venenzugang schafft. Somit muss bei Ihnen nicht bei jedem Besuch eine Vene für die Anlage einer neuen Infusionsnadel gesucht werden. Stattdessen kann man das eingepflanzte „Port-System“ immer wieder mit einer Nadel anstechen. Die zusätzliche Chemotherapie oder endokrin-basierte Therapie wird je nach ausgewähltem Medikament auch über diesen Zugang verabreicht oder kann ggf. als Tablette eingenommen werden. Die Therapie mit **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)** ist über die gesamte 12-monatige Behandlungsphase vorgesehen. Dieser Zeitraum kann, wenn es zum Fortschreiten der Erkrankung kommt oder es einen anderen Grund für ein vorzeitiges Therapieende gibt, früher beendet werden.

Je nachdem, welchem der beiden Behandlungsarme Sie zugeteilt wurden, erhalten Sie eine Chemotherapie gefolgt von endokrin-basierter Therapie oder nur endokrin-basierte Therapie jeweils in Kombination mit der dualen Blockade.

Im Chemotherapiearm erhalten Sie die am besten für sie geeignete Chemotherapie in Kombination mit der dualen Blockade (**Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®)**) für mindestens 4 Monate (soweit es nicht medizinische Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung gibt), gefolgt von endokrin-basierter Therapie in Kombination mit der dualen Blockade (**Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®)**). Zwischen Chemotherapie und endokrin-basierter Therapie soll die Erholungspause je nach Laborwerten und EKG für mindestens 3 Wochen eingehalten werden.

Im endokrinen Arm erhalten Sie die endokrin-basierte Therapie in Kombination mit der **Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®)**. Prinzipiell stehen Ihnen verschiedene anti-hormonelle Wirkstoffe in beiden Armen zur Verfügung. Die Auswahl der für Sie am besten geeigneten Chemo- oder anti-hormonellen Therapie erfolgt unabhängig von dieser Studie und Sie werden von Ihrem Prüfarzt darüber gesondert aufgeklärt.

Die für Sie begleitende Chemotherapie oder endokrin-basierte Therapie kann über die gesamte 12 monatige Behandlungsphase gegeben werden oder kürzer, wenn das Dosierungsschema kürzer ist oder ebenfalls aus oben genannten Gründen frühzeitig beendet werden oder aus medizinischen Gründen auch verlängert werden.

Aus Sicherheitsgründen stehen hier jedoch anti-hormonelle Wirkstoffe zur Auswahl, deren Kombination mit der doppelten HER2-gerichteten Therapie **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)** entweder zugelassen oder bereits in anderen klinischen Studien untersucht worden ist.

3.5. Hinweise zur Einnahme der Studienmedikation

Ribociclib wird in Form von Kapseln, Letrozol, Anastrozol, und Exemestane in Form von Tabletten und Fulvestrant als intramuskuläre Injektion verabreicht.

- 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 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 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

- Letrozol/Anastrozol/Exemestane/Fulvestrant/Goserelin nehmen Sie einmal täglich. Fulvestrant wird in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen intramuskulär ins Gesäß appliziert an den Tagen 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich.
- Ribociclib und die anti-hormonelle Medikation (Letrozol/Anastrozol/Exemestane) sollten Sie zusammen zwei Stunden nach einem leichten Frühstück einnehmen, jeden Tag zur selben Zeit am Morgen. Eine weitere Stunde nach der Einnahme der Studienmedikation dürfen Sie nichts essen oder trinken.
- Die TABLETTEN NICHT aufteilen, NICHT zerkleinern, NICHT zerdrücken.
- Wenn Sie sich übergeben müssen, nehmen Sie bitte keine 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, dass 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.

3.6. Therapien in der Nachbeobachtungsphase

Generell gilt: Die Therapie in der Nachbeobachtungsphase ist nicht studienbedingt und Ihre Prüfarztin/ Ihr Prüfarzt wird die für Sie am besten geeignete Therapie auswählen. Dies kann auch die Fortführung der Therapie der Behandlungsphase bedeuten.

4. Wer darf an der klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder innerhalb der letzten 30 Tage teilgenommen haben.

Des Weiteren sollten Sie bereit sein, sich zu den vereinbarten und vorgesehenen Terminen in Ihrem Prüfzentrum vorzustellen.

Schwangere Patientinnen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da bislang nicht geklärt ist, ob es zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen kann, wenn die Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen werden. Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen, deren

Wechseljahre seit mindestens zwei Jahren abgeschlossen sind oder Frauen, die sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden. Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da nicht ausreichend geklärt ist, ob einzelne Medikamente mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu einer Schädigung führen könnten. Sie sollten während der Therapie mit **Trastuzumab (Herceptin®)** und **Pertuzumab (Perjeta®)** für 7 Monate nach der letzten Gabe nicht stillen. Allgemein, sprechen Sie bitte den Nutzen der Behandlung mit **Pertuzumab (Perjeta®)**, bzgl. der Entscheidung Stillen oder Behandlungsabbruch mit Ihrem Prüfarzt ab.

Wenn Sie im Verlauf dieser Studie schwanger werden bzw. innerhalb eines Zeitraums von 7 Monaten nach Beendigung der Studie schwanger werden, müssen Sie dies bitte sofort Ihrer Prüfarztin/Ihrem Prüfarzt mitteilen. In diesem Fall wird das Prüfpräparat abgesetzt. Der Prüfarzt überwacht Sie bis zum Ende Ihrer Schwangerschaft.

Schwangerschaftsverhütung:

Während der gesamten Behandlungszeit muss eine sichere Schwangerschaftsverhütung (jedoch nicht mit der Anti-Baby-Pille) gewährleistet sein, d.h. einfache oder kombinierte nicht-hormonelle Kontrazeption mit einer Versagerquote < 1%, z.B. mit doppelter Barrieremethode (Kondom mit Spermizid-Gel, Film- oder Schaumzäpfchen; Kondom und Diaphragma mit Spermizid-Gel), Spirale, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie (Sterilisation) des Partners. Die von Ihnen gewählte Methode der Empfängnisverhütung muss mit dem Zeitpunkt Ihrer ersten Einnahme des Prüfpräparats wirksam sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Empfängnisverhütung Sie während der Studie und noch für mindestens sieben Monate nach der letzten Dosis anwenden sollen. Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger sind, während der Studie schwanger werden oder in naher Zukunft eine Schwangerschaft planen. Sollte sich während der Studie zu irgendeinem Zeitpunkt Ihre Verhütungsmethode ändern, ein Problem mit der aktuellen Verhütungsmethode auftreten besprechen Sie dies bitte mit dem Prüfarzt.

Fertilität:

Es sind keine Daten zum Einfluss von Pertuzumab (**Perjeta®**) und Trastuzumab (**Herceptin®**) auf die Fertilität bekannt.

Gegenanzeigen:

Es sollte bei Ihnen keine Überempfindlichkeit gegen **Trastuzumab (Herceptin®)**, **Pertuzumab (Perjeta®)** oder deren sonstigen Bestandteilen vorliegen. Des Weiteren dürfen Sie nicht an dieser Studie teilnehmen, sollten Sie an einer Überempfindlichkeit gegen Mausproteine oder Hyaluronidase leiden. Eine Studienteilnahme ist nicht möglich, sollten Sie aufgrund Ihrer Erkrankung an einer Einschränkung Ihrer Atemwegsfunktion leiden und unterstützend Sauerstofftherapie benötigen.

5. 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 (fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) dieser klinischen Studie und der die Gesamtstudie leitende Arzt 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.

6. Welche Untersuchungen sind rein 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.

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 anderen Tests (gesonderte Aufklärung und Einwilligung)
- Fragebogen zur Lebensqualität

7. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Eine HER2-gerichtete Therapie mit Herceptin® (Trastuzumab) ist momentan nur in Kombination mit bestimmten Chemotherapeutika zugelassen, eine zweifache HER2-gerichtete Therapie mit **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)**, wie sie in beiden Armen der Studie erhalten wird, kann offiziell momentan nur in Kombination mit einem Chemotherapeutikum (Docetaxel) verabreicht werden. Für andere mögliche Kombinationen gibt es schon Ergebnisse aus Studien oder diese werden gerade in Studien untersucht. Eine Zulassung für diese Kombinationen besteht jedoch noch nicht. Mit der Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie -unabhängig davon, welchem Behandlungsarm Sie zugeteilt wurden- die zweifach zielgerichtete HER2-Therapie mit **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)**. Zusätzlich haben Sie mit der Zuteilung in den endokrin-basierten Therapiearm die Möglichkeit, eine vermutlich nebenwirkungsärmere und besser verträglichere Therapie zu erhalten, was sich möglicherweise positiv auf Ihre Lebensqualität auswirken wird. Bei Zuteilung in den Chemotherapiearm erhalten Sie eine Therapie, die Sie vermutlich auch ohne die Studienteilnahme erhalten hätten. Hier haben Sie jedoch den Vorteil, dass Ihrer/m behandelnden Prüffärztin/-arzt nun außerhalb der Zulassung eine größere Auswahl an Chemotherapeutika zur Verfügung steht und sie/ er die Substanz auswählen kann, die am besten für Sie geeignet ist.

8. Welchen wissenschaftlichen Nutzen hat diese klinische Studie?

Diese Studie soll darüber Aufschluss geben, ob eine zweifach zielgerichtete HER2-Therapie mit **Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)** in Kombination mit einer endokrin-basierten Therapie im Vergleich zur Kombination mit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit einer HER2- und hormonrezeptorpositiven Brustkrebskrebserkrankung einen Vorteil bezüglich der Lebensqualität verschafft. Wenn sich die Kombination aus der zweifachen HER2-gerichteten Therapie mit einer endokrin-basierten Therapie als wirksam und zusätzlich nebenwirkungsärmer erweist, würde sich daraus eine neue Behandlungsoption für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs ergeben.

9. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Eine Arzneimittelwechselwirkung von **Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab (Herceptin®)**, Pertuzumab (Perjeta®) und Docetaxel oder Trastuzumab (Herceptin®) und den in klinischen Studien gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln ist nicht bekannt.

Informieren Sie bitte Ihre Ärztin/Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Patienteninformation angegeben sind und auch wenn Sie denken, dass dies nichts mit der Studie zu tun hat. Ihre Ärztin/Ihr Arzt kann die Behandlung vorübergehend unterbrechen oder endgültig beenden, falls die Reaktion auf das Medikament schwer ist. Sie werden hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen des Medikaments sorgfältig überwacht.

Die bei Krebserkrankungen eingesetzten Medikamente können häufig zu Nebenwirkungen führen. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind mögliche Nebenwirkungen, d.h. sie können, müssen aber nicht auftreten. Meistens bilden sich diese auch gut zurück. Es können jedoch jeder Zeit noch nicht bekannte Nebenwirkungen auftreten.

Das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen wird unterteilt in: „sehr häufig“ (>10 %), „häufig“ (1 – 10 %), „gelegentlich“ (0,1 – 1 %), „selten“ (<0,1 %) und „sehr selten“ (<0,01%).

Zudem möchten wir sie darauf hinweisen, dass durch die Kombination mehrerer Medikamente die Verkehrstauglichkeit eingeschränkt werden könnte.

Folgende Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit der Behandlung mit dem Prüfmedikament **Perjeta® (Pertuzumab)** berichtet:

Sehr häufig:

Entzündung des Nasen-Rachenraumes, Neutropenie und febrile Neutropenie (Fieber bei gleichzeitigem Mangel an neutrophilen Granulozyten, einer Art weißer Blutkörperchen; Behandlung mit einem Antibiotikum sowie unter Umständen mit einem Medikament, das die Bildung von weißen Blutkörperchen anregt), Mangel an weißen Blutkörperchen, Blutarmut, Infusionsreaktionen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Nervenschäden im Körper, Störungen des Temperatur- und/oder Schmerzempfindens, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, verstärkter Tränenfluss, Hitzewallungen, Atemnot, Husten, Nasenbluten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Mundschleimhautentzündung, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Abdominalschmerz, Haarausfall, Hautausschlag, Nagelveränderungen, Juckreiz, trockene Haut, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Schmerz in den Extremitäten, Schleimhautentzündung, , Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (Ödeme), Fieber, Müdigkeit, Abgeschlagenheit.

Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeit (allergische Reaktion), Nagelbettentzündung, Funktionsstörung der linken Herzkammer (einschließlich Erweiterung der Herzkammern und Herzmuskelschwäche), Flüssigkeitsansammlungen, Schüttelfrost, Schmerzen

Gelegentlich:

spezielle Lungenerkrankung (interstitiell, d.h. zwischen den Lungenbläschen gelegen), die sich u.a. mit Luftnot und verminderter Belastbarkeit äußern, übermäßige Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Lunge, anaphylaktische Reaktion, kongestive Herzinsuffizienz

Selten:

Zytokin-Freisetzungssyndrom (plötzliches und unkontrolliertes Freisetzen von Botenstoffen, die zu einer Art allergischem Schock mit Luftnot, reduziertem Allgemeinzustand, Blutdruckabfall etc. führen), Tumorlyse-syndrom

Folgende Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit der Behandlung mit dem Begleitmedikament **Herceptin® (Trastuzumab)** berichtet. Aktuell, gibt es keine Erfahrungen beim Menschen zur Überdosierung des Medikaments:

Sehr häufig:

Infektionen, Nasen- und Rachenentzündung, Neutropenie und febrile Neutropenie (Fieber bei gleichzeitigem Mangel an neutrophilen Granulozyten, einer Art weißer Blutkörperchen), Blutarmut, Mangel an weißen Blutkörperchen, Mangel an Blutplättchen, Gewichtsverlust/Gewicht erniedrigt, Anorexie (Appetitlosigkeit), Schlaflosigkeit, Zittern, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörung, Geschmacksstörung, Bindehautentzündung, verstärkter Tränenfluss, erniedrigter oder erhöhter Blutdruck, unregelmäßige Herzschläge, Herzflattern, vermindertes ausgeworfenes Blutvolumen aus dem Herzen, Hitzewallungen, Atemnot, Husten, Nasenbluten, laufende Nase, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Rötung der Haut, Hautausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, Hand-Fuß-Syndrom, Gelenkschmerzen, Muskelspannung, Muskelschmerzen, Schwäche, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, grippeähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktionen, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündungen, Flüssigkeitsansammlung in Beinen und/oder Armen.

Häufig:

Lungenentzündung, Blutvergiftung bei verminderter Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, Blasenentzündung, Infektion der oberen Atemwege, Herzklopfen, Hypotonie, übermäßige Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Lunge, Fleckig-knotiger Hautausschlag, Harnwegsinfektion, Infektion der Haut, Grippe, Rachenentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung, Schnupfen,

Überempfindlichkeitsreaktion, Angst, Depression, nervenbedingte Störung des Temperatur-, Schmerzempfindens an den Extremitäten, erhöhter Muskeltonus, Schläfrigkeit, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv, d.h. verminderte Pumpfähigkeit des Herzens), zu schneller Herzschlag mit Herzrhythmusstörungen, Erkrankung des Herzmuskels, Gefäßerweiterung, Asthma, Lungenerkrankung, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, Leber-entzündung, Druckschmerz der Leber, Leberzellschädigung, Akne, trockene Haut, kleine fleckenförmige Blutung der Haut, übermäßige Schweißproduktion, brüchige Nägel, Juckreiz, entzündliche Hauterkrankungen, Gelenkentzündung, Rücken-schmerzen, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung, Unwohlsein, Prellungen, Ödeme.

Gelegentlich:

entzündliche Veränderung der Lunge, Taubheit, Herzbeutelerguss, Nesselsucht, pfeifendes Atemgeräusch

Selten:

Gelbsucht (Ikterus), anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock

Nicht bekannt:

Progression der Tumorerkrankung, Blutgerinnungsstörungen, Erkrankungen des Nerven- und Immunsystems, Stoffwechselstörungen wie Tumorlyse-Syndrom und Hyperkaliämie, Papillenödem und Netzhautblutung, Funktionsstörungen des Herzens wie ein kardiogener Schock und Galopprrhythmus, Lungen- Atemwegserkrankungen wie Atemnot, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, akute Ansammlung von Wasser in der Lunge, verkrampfte Bronchien, erniedrigte Sauerstoffsättigung, Wasseransammlung im Bereich des Kehlkopfes, Interstitielle Lungenerkrankung, Haut- und Schleimhautschwellung, Nierenversagen, Nierenkörperchenentzündung, reduzierte Fruchtwassermenge, Unterentwicklung der fetalen Nieren, Mangelnde Entwicklung der fetalen Lunge

Die weiteren Medikamente, die in der Studie verabreicht werden:

- Im Chemotherapiearm eines der folgenden Medikamente: **Capecitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, nab-Paclitaxel* oder Eribulin**

* Die Chemotherapie-Option mit nab-Paclitaxel steht zukünftig, mit dem Inkrafttreten der 3. Protokollanpassung, nicht mehr zur Verfügung

- In beiden Therapiearmen wird Kisqali® (Ribociclib) mit einem der folgenden Medikamente verabreicht: **Exemestan, Letrozol, Anastrozol, Fulvestrant, GnRH Analoga Goserelin, Leuprorelin**

Diese Arzneimittel sind für die Brustkrebsbehandlung leitliniengerechte Medikamente. Die Wahl des jeweiligen Arzneimittels wird im entsprechenden Behandlungsarm unabhängig von der Studie gefällt. Da die Therapie mit diesen Substanzen häufig angewandt wird, sind die möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente sehr gut bekannt. Ihre Prüferin / Ihr Prüfer wird mit Ihnen die möglichen Nebenwirkungen besprechen. Zu Ihrer Information finden Sie hier aber eine Auflistung der sehr häufigen und häufigen Nebenwirkungen. Bitte beachten Sie, dass grundsätzlich Nebenwirkungen auch einen tödlichen Ausgang haben können. Einen Teil der Nebenwirkungen kann man gut mit Medikamenten behandeln, bei anderen kann man medikamentös nur unterstützend tätig sein.

Im Folgenden sind die wichtigsten Nebenwirkungen sämtlicher Medikamente aufgelistet, die der Prüfer auswählen kann.

Bitte beachten Sie nur die Anmerkungen für das **eine Medikament**, das Ihr Prüfer für Sie ausgesucht hat (entweder **eine** Chemotherapie oder **eine** Antihormontherapie). Die Nebenwirkungen der anderen Präparate sind für Sie nicht relevant.

Capecitabin (Chemotherapie):

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Mundschleimhautentzündungen, Hand-Fuß-Hautreaktion, Fieber, Infektionen, Brustschmerzen, Steven-Johnsons-Syndrom (allergische Reaktion auf Medikamente mit Blasenbildung der Haut, Fieber sowie schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes), Ausschlag, trockene oder juckende Haut, Müdigkeit, Appetitverlust.

Häufig: Verstopfung, Verdauungsstörungen, Oberbauchbeschwerden, Mundtrockenheit, Blähungen, Hautausschlag, Haarausfall, Hautrötung, trockene Haut, Hautjucken (Pruritus), Hautverfärbungen, Hautentzündung, Nagelveränderungen, Hautschuppungen, Schwäche, Kraftlosigkeit, Gliederschmerzen, Gelenk- Brust- oder Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, ungewöhnliche Hautempfindungen (Taubheitsgefühl oder Kribbeln) Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwellung der Beine, allgemeines Krankheitsgefühl, Störungen der Leberfunktion (veränderte Laborwerte) und erhöhter Bilirubinwert im Blut, verringerte Natrium-, Magnesium- oder Kalziumwerte im Blut, erhöhte Blutzuckerwerte, Nervenschmerzen, Klingeln oder Summen in den Ohren (Tinnitus), Hörverlust, Schluckauf, Veränderung der Stimme, Schmerzen im Mund, verändertes oder ungewöhnliches Gefühl im Mund, Kieferschmerzen, Schwitzen, nächtliches Schwitzen, Muskelkrämpfe, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Blut oder Eiweiß im Urin, Bluterguss oder Reaktionen an der Einstichstelle, die durch gleichzeitig angewendete Injektionsarzneimittel verursacht werden, Verminderung der Anzahl an weißen und roten Blutzellen, Austrocknung, Augenentzündung, verstärkte

Tränensekretion, Augenrötung (Konjunktivitis), Venenentzündungen (Thrombophlebitis), Kurzatmigkeit, Husten, laufende Nase, Fieberblasen oder andere Herpesinfektionen, Lungenentzündung oder Entzündungen der Atemwege (z.B. Bronchitis), Darmblutung, Nasenbluten, Gewichtsverlust, Depressionen.

Docetaxel (Chemotherapie):

Sehr häufig: Blutbildveränderungen (Neutrophilen-Mangel; Sonderform der weißen Blutkörperchen), Blutarmut, Fieber, Gefühlsstörungen der Nerven in Armen und Beinen, Störungen der nervlichen Bewegungssteuerung, Geschmacksstörungen, Atembeschwerden, Mundschleimhautentzündung, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Hautreaktionen, Nagelveränderungen, Muskelschmerzen, Essensverweigerung, Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Lungenentzündung), Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche, Schmerzen, Überempfindlichkeit.

Häufig: Blut-Bilirubin-Anstieg (Anstieg eines Leberabbauprodukts), Leber-Enzymwertanstieg (erhöhte Leberwerte), Herzrhythmusstörungen, Blutplättchenmangel, Verstopfung, Bauchschmerzen, Magen-Darm-Blutungen, Gelenkschmerzen, Infektionen (aufgrund von Abwehrschwäche), niedriger Blutdruck, Bluthochdruck, Blutungsneigung, Reaktionen an der Einstichstelle, Brustschmerzen (nicht herzbedingt).

Paclitaxel (Chemotherapie):

Sehr häufig: Infektionen (vor allem der Harn- und der oberen Atemwege, einschließlich Lippenherpes, Mundsoor (Pilzinfektion), Halsschmerzen, Schnupfen; Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet), Störungen der Knochenmarkfunktion, schwerer Mangel an neutrophilen Blutkörperchen (spezielle weiße Blutkörperchen), Blutarmut, schwerer Mangel an weißen Blutkörperchen, Blutungen, leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Hitzewallung und Hautausschlag), Nervenfunktionsstörungen, nervliche Missempfindungen, Schläfrigkeit, niedriger Blutdruck, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Schleimhautentzündung, Verstopfung, Mundschleimhautentzündung, Bauchschmerzen, Haarausfall, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Schwäche, Schmerzen, Wasseransammlungen im Gewebe (Ödeme) an Armen und Beinen und im Gesicht.

Häufig: Grippe-ähnliche Beschwerden, Neutrophilen-Mangel (Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen) mit Fieber, Depressionen, schwere Nervenfunktionsstörungen, Schwindel, Nervosität, Schlaflosigkeit, unnormales Denken, Unbeweglichkeit, unnormaler Gang, Empfindungsarmut, Geschmacksveränderung, Kopfschmerzen, Ohrensausen, verlangsamter Herzschlag, Herzsrasen, Herzklopfen, Ohnmacht, Blutgefäßerweiterung (mit Hitzegefühl), Atemnot, Nasenbluten, vorübergehende Hautveränderungen, trockene Haut, entzündliche Hautabschälung, Juckreiz, Hautausschlag, Akne, vorübergehende und wenig ausgeprägte

Veränderungen der Nägel, Knochenschmerzen, Wadenkrämpfe, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Unregelmäßigkeiten beim Wasserlassen, milde Reaktionen an der Injektionsstelle, Druckempfindlichkeit, Hautverfärbung, Hautschwellung, Schmerzen, Wasseraustritt aus den Gefäßen, Hautzellentzündung, Wunden, Unwohlsein, Brustschmerz, Schüttelfrost, Fieber, starke Erhöhung der Leberwerte.

Vinorelbin (Chemotherapie):

Sehr häufig: Mangel an neutrophilen Blutkörperchen (spezielle weiße Blutkörperchen), Blutarmut, Verstopfung, Verlust der Reflexe von tiefliegenden Sehnen, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Mundschleimhautentzündung, Speiseröhrentzündung, Essensverweigerung, erhöhte Leber-Werte, Haarausfall, Müdigkeit, Fieber, Schmerz an unterschiedlichen Stellen, Schwäche, Hautrötung. Bei Infusion: Schmerzen, Entfärbung und Blutgefäßentzündung am Injektionsort.

Häufig: Infektion, Mangel an Blutplättchen, fieberhafter Mangel an neutrophilen Blutkörperchen (Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen), Blutvergiftung mit möglicherweise tödlichem Ausgang, allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Atemwegsreaktionen), nervliche Missempfindungen, Störungen der Nerventätigkeit und Muskelsteuerung, Nervenentzündung (Guillain-Barré-Syndrom), Atembeschwerden, Bronchialkrämpfe, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, erhöhter Kreatinin-Wert im Blut (erhöhter Nierenwert).

Nab-Paclitaxel (Chemotherapie):

Sehr häufig: Anämie (Verringerung der Anzahl roter Blutkörperchen (wodurch Sie sich schwach oder müde fühlen können); niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit oder ohne Fieber (was zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen kann); Verringerung der Blutplättchenzahl, d.h. der Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen (was zu ungewöhnlichen Blutungen oder Blutergüssen unter der Haut führen kann); Verstopfung; Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen; Schmerzen, Schwellung oder Entzündungen im Mundinneren; Neuropathie, eine Nervenerkrankung, die Kribbeln oder Taubheitsgefühl mit Schwäche oder verminderter Empfindung verursachen kann; Schwindel; Kopfschmerzen; Müdigkeits- oder Schwächegefühl; Schmerzen (einschließlich Muskel-, Gelenk-, Knochen- und Brustkorbschmerzen); Schwellung, verursacht durch Flüssigkeitsansammlung in Geweben, insbesondere im Bereich der Knöchel, Füße oder Finger; Fieber; Schüttelfrost; verringerter Appetit ; Geschmacksveränderung; Gewichtsabnahme; Schlafprobleme; Depression; Husten; Kurzatmigkeit; Haarausfall; Ausschlag, kann rot, knotig oder generalisiert sein ; Juckreiz; Nagelveränderungen, einschließlich Verfärbung oder Ablösung vom Nagelbett abnormale Leberfunktionswerte; Dehydratation (Verlust von Wasser und Mineralstoffen im Körper); Nasenbluten; Verringerte Kaliumspiegel im Blut, wodurch es zu Müdigkeit, Muskelschwäche oder Krämpfen und/oder zu unregelmäßigem Herzschlag kommen kann;

Häufig: Knochenmarksversagen, d.h. starke Verringerung der roten oder weißen Blutkörperchen und Blutplättchen (fast gleichzeitig), die zu Schwäche, Blutergüssen oder erhöhter Infektanfälligkeit führen kann; Infektionen, einschließlich Lungenentzündung, Infekte des Mundes, der Gallenblase, der Harnwege, der Nägel oder Haarfollikel (durch Bakterien, Pilze oder Viren verursacht); Sehr schwere Blutvergiftung (Sepsis), die einen Blutdruckabfall beinhalten kann; Entzündung oder Reizung der Bronchien; Verdickung, Entzündung oder Narbenbildung in der Lunge, die zu Kurzatmigkeit oder Husten führen kann; Darmentzündung, die zu Bauchschmerzen oder Durchfall führen kann; Darmverschluss; Schluckbeschwerden; Verdauungsstörungen oder Magenbeschwerden; auffällige Bluttestergebnisse, die auf ein Problem im Bereich der Nieren, der Knochen oder der Leber hindeuten können; Nierenversagen (plötzlich und schwerwiegend); Blut im Urin; fehlende Muskelkoordination, die Gleichgewichts- und Gehstörungen beinhalten kann; Muskelschwäche; Angst; Verstopfte Nase; Mund- oder Halsschmerzen; Trockener Mund, Hals und trockene Nase; Bluthusten oder blutiger Auswurf; Blutgerinnsel in der Lunge oder in der tiefen Vene; Flüssigkeit in der Brusthöhle; gerötete oder erhitzte Haut; Trockene Haut; Hauterkrankung, die Rötung, Schwellung, Taubheitsgefühl und Abschälen der Haut an Handinnenflächen und Fußsohlen verursacht; Blutdruckveränderungen; Verringerte Fähigkeit des Herzens, Blut zu allen Teilen des Körpers zu pumpen, und möglicherweise Einschränkung der Herzleistung (Herzinsuffizienz); Beschleunigter Herzschlag; Tränende Augen; Sehveränderungen oder verschwommenes Sehen; Reaktionen an der Infusionsstelle (beschrieben als Beschwerden, Blutung oder Bluterguss/Schwellung an der Nadeleinstichstelle oder i.v.-Injektionsstelle und kann in einigen Fällen Infektion oder Austreten von i.v.-Flüssigkeit aus einem Blutgefäß in das Nachbargewebe verursachen); Lokalisierte Schwellung aufgrund einer Ansammlung von Lympheflüssigkeit

Gelegentlich: unregelmäßiger oder langsamer Herzschlag; plötzlicher Herzstillstand; allergische Reaktion (einschließlich Hautentzündung, Hautausschlag, Atembeschwerden, Schwierigkeiten beim Sprechen, Fieber), manchmal tödlich; eine schwerwiegende Erkrankung, die eine abnormale Blutgerinnung, mit Verringerung der Blutplättchenzahl, Blutergüssen (einschließlich winziger roter oder violetter Flecken unter der Haut), verursacht und möglicherweise zu Blutgerinnseln führt; Ödem/Schwellung und Zystenbildung nahe des Augenhintergrunds; Reizung und Rötung der Bindehaut; Entzündung der Hornhaut; Unwohlsein, Antriebslosigkeit; schuppige oder sich schälende Haut; allergische Reaktion der Haut und der Mundschleimhäute (mit möglichen Verletzungen im Mund, Juckreiz, Hautausschlag und Blasenbildung), normalerweise infektiös bedingt; Nesselsucht; Verlust der Nervenfunktion in den Gesichts- oder Augenmuskeln

Weitere Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung von Nab-Paclitaxel, die oben nicht aufgeführt sind: Massives Absterben von Tumorzellen (Tumorlysesyndrom) ein möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand, der durch den schnellen Tod von Krebszellen hervorgerufen wird, bei dem die sich ansammelnden Inhalte der absterbenden Krebszellen ein chemisches Ungleichgewicht im Körper verursachen, was zu einem Nierenschaden führen kann; Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht; seltene, potenziell lebensbedrohliche (allergische) Reaktion der Haut und des Verdauungstrakts, im Normalfall medikamentös oder infektiös bedingt [kann ausgedehnten Hautausschlag, Blasenbildung der Haut und Gewebeabbau beinhalten]; eine durch eine vorherige Strahlentherapie verursachte Haut- oder Gewebeschädigung kann erneut auftreten, wenn eine Person nach einer Strahlentherapie eine Chemotherapie erhält. Die Hautveränderungen können von Rötung, Abschälen, Schmerzen und Schwellung bis hin zum Hautverlust reichen. Die Schädigung kann auch in der Lunge und anderen inneren Organen auftreten.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit metastasiertem Brustkrebs, die Nab-Paclitaxel als Monotherapie erhielten, wurde ein vermehrtes Auftreten von Nasenbluten, Durchfall, Dehydratation (Verlust von Wasser und Mineralstoffen aus dem Körper), Müdigkeits- oder Schwächegefühl und Schwellung durch Flüssigkeitsansammlungen in Geweben, insbesondere im Bereich der Knöchel, Füße oder Finger berichtet.

Eribulin (Chemotherapie):

Sehr häufig: Abnahme der weißen oder roten Blutkörperchen, Müdigkeit oder Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Prickeln, Fieber, Appetitlosigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Haarausfall

Häufig: 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, Weichgewebeschwellung, 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)

Gelegentlich: Schwere Infektionen mit Blutvergiftung (Sepsis), Gesichtsherpes, Gürtelrose, Ohrenklingeln, Blutgerinnsel, Lungenentzündung, hohe Bilirubinwerte im Blut, Nierenversagen, Blut oder Protein im Urin, schmerzhaftes Wasserlassen.


Kisqali® (Ribociclib):

Sehr häufige Nebenwirkungen: Infektionen, Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen, was die Infektionsgefahr erhöhen kann, Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, Verringerung der Anzahl von Blutplättchen, Verminderter Appetit, Kopfschmerz, Benommenheit, Atemnot, Husten, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Wasseransammlungen, Fieber, allgemeine Körperschwäche oder Erschöpfung, abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests

Häufige Nebenwirkungen: Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Schwindel, Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge, Synkope, Geschmackstörungen, Hepatotoxizität, Hautausschlag, Hauttrockeneheit, Weißfleckenkrankheit, Mundtrockenheit, oropharyngeale Schmerzen, erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm

Weniger häufige, aber wichtige Nebenwirkungen: Veränderte Elektrolytwerte im Blut (erniedrigt: Natrium, Calcium; erhöht: Kalium), Bluthochdruck, Blockade der Blutgefäße der Lunge, gewöhnlich verursacht durch Blutklümpchen. Überschüssige Flüssigkeit im Lungenraum (1%). Erhöhte Blutwerte der Leberfunktion; Gelbfärbung der Gallenflüssigkeit, mögliche Leberschäden). Verstopfung, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Missempfindungen.

Zudem kann es im Zusammenhang mit der Behandlung mit Kisqali® (Ribociclib) zu einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) kommen.

 Das Arzneimittel Ribociclib unterliegt unabhängig von der aktuellen Studie auf Veranlassung der Zulassungsbehörden einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit sowie Nutzen/Risiko-Verhältnis des Arzneimittels.

Exemestan (Antihormontherapie):

Sehr häufig: Hitzewallungen, Übelkeit.

Häufig: Appetitlosigkeit, Depression, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung, Ernährungsstörung, verstärktes Schwitzen, flüchtiger Hautausschlag, Haarausfall, Müdigkeit, Schmerzen und Wassereinlagerungen in den Beinen.

Letrozol (Antihormontherapie):

Sehr häufig: Schweißausbrüche, Gelenkschmerzen, Hitzewallungen, Müdigkeit, Schwächegefühl.

Häufig: Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Cholesterin-Überschuss im Blut (Anstieg der Blutfette), Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Sodbrennen, Verstopfung, Durchfall, Haarausfall, Hautausschlag, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen, Knochenmasseverlust (Osteoporose), Knochenbrüche, Unwohlsein, Wassereinlagerungen in den Armen und Beinen, Gewichtszunahme.

Fulvestrant (Antihormontherapie):

Sehr häufig: Übelkeit, erhöhte Leber-Enzym-Werte (erhöhte Leberwerte), Schwäche, Reaktionen an der Injektionsstelle (Einstichstelle).

Häufig: Harnwegsinfektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Essensverweigerung, Kopfschmerzen, Venenverstopfungen, Hitzewallungen, Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag, Rückenschmerzen.

Goserelin (Antihormontherapie):

Sehr häufig: Abnahme der Libido (Sexualtrieb), Hitzewallungen, Schwitzen, trockene Scheide, Vergrößerung der Brust, Reaktionen an der Einstichstelle (z.B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung), Akne (meistens innerhalb eines Monats nach Beginn der Behandlung)

Häufig: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Missempfindungen, z.B. Kribbeln und Taubheitsgefühl, Blutdruckveränderungen wie zu niedriger oder zu hoher Blutdruck, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Abnahme der Knochendichte, Gewichtszunahme, Haarausfall (meist leicht, aber gelegentlich stark).

Leuprorelin (Antihormontherapie):

Sehr häufig: Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Verminderung oder Verlust des sexuellen Verlangens und der Potenz, Gewichtszunahme, vermehrtes Schwitzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, z. B. Rötung, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbildeten

Häufig: Brustschwellungen, Appetitabnahme, Depression, die jedoch auch Ausdruck der Grundkrankheit sein kann, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Übelkeit/Erbrechen, Gelenk- bzw. Rückenschmerzen, Muskelschwäche

Risiken durch Blutabnahmen

Während der Studie wird Ihnen mehrmals Blut abgenommen. Dies geschieht in der Regel mit Einweg-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.

Ein negativer Einfluss von **Trastuzumab (Herceptin®)** und **Pertuzumab (Perjeta®)** auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht bekannt. Sollten bei Ihnen jedoch Infusionsreaktionen, allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, warten Sie bis diese abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

10. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Weitere Behandlungsmöglichkeiten für Ihre Krankheit umfassen eventuell andere Arzneimittelkombinationen, die der Studienbehandlung ähnlich sind und möglicherweise im Rahmen anderer klinischer Studien untersucht werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass Sie vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung alle Behandlungsmöglichkeiten mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt besprechen.

11. 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 Studienmedikation 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 (fachlich 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.

12. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

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

Versicherer:

HDI-Gerling Versicherung AG
Riethorst 2; 30659 Hannover
Tel. 0511-645-0
Fax 0511-645-4545
Web: www.hdi-gerling.de

Probanden-Vers. Nr. 57 010315 03015
Anmeldenummer 1302 2014 110

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. 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. Bitte beachten Sie, dass keine Versicherung für Wegeunfälle, d.h. bei An- und Abreise bzw. Hin- und Rückweg vorliegt.

13. 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, hierbei handelt es sich um eine fortlaufende Nummer) 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 (fachlich 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 und deutschem Arzneimittelgesetz 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 (fachlich 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 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), der zuständigen Ethikkommission sowie durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsors (Universitätsklinikum Ulm, fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni) der klinischen Studie (sogenannte Monitore und Auditoren), mit den Originaldaten am Studienzentrum verglichen werden. Mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie entbinden Sie Ihren/e Prüfärztin/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.

14. Wer überprüft die klinische Studie?

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

15. Wer organisiert, wer finanziert die klinische Studie? Werden Kosten ersetzt?

Sponsor dieser klinischen Studie ist die Universitätsklinik Ulm, fachlich 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.

Der Leiter der klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz ist Herr Prof. Dr. J. Huober, Tel.: +49 (0) 731 500-58509.

Finanzielle Unterstützung bzw. Unterstützung der Studie durch Sachleistungen:

Finanziell unterstützt wird die klinische Studie durch die Firma **Roche Pharma AG**, Emil-Barell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen. Diese Firma ist Hersteller des Studienmedikamentes Perjeta® (Pertuzumab) und des Begleitmedikamentes Herceptin® (Trastuzumab). 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. Finanziell unterstützt wird die klinische Studie durch die Firma **Celgene (jetzt Bristol Myers Squibb)**, Joseph-Wild-Straße 20, D-81829 München. Diese Firma ist Hersteller des Studienmedikamentes Abraxane® (Nab-Paclitaxel). Mit dem Inkrafttreten der 3. Protokollanpassung wird durch Celgene (jetzt Bristol Myers Squibb) keine weitere Studienmedikation mehr zur Verfügung gestellt.

Finanziell unterstützt wird die klinische Studie durch die Firma **Eisai GmbH**, Lyonerstr. 36, D-60528 Frankfurt/Main. Diese Firma ist Hersteller des Studienmedikamentes Halaven® (Eribulin). Ihr Interesse an der Studie besteht darin, anhand der hier gewonnenen Daten den klinischen Einsatz von dem genannten Medikament weiter voranzutreiben und letztlich durch kommerziellen Vertrieb damit Geld zu verdienen.

Finanziell unterstützt wird die klinische Studie durch die Firma **Novartis**, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg. Diese Firma ist Hersteller des Studienmedikamentes Kisqali® (Ribociclib). Ihr Interesse an der Studie besteht darin, anhand der hier gewonnenen Daten den klinischen Einsatz von dem genannten Medikament weiter voranzutreiben und letztlich durch kommerziellen Vertrieb damit Geld zu verdienen.

Zudem wird die Studie durch die Firma **Janssen Diagnostics**, Part of the Johnson & Johnson Family of Companies; 700 US Highway 202 S 1207 Raritan, NJ 08869, Vereinigte Staaten von Amerika (USA) unterstützt.

Janssen Diagnostics, stellt Material bzw. Sachleistungen für die zusätzlichen Blutentnahmen im Rahmen des translationalen Forschungsprojekts (Bestimmung von Krebszellen im Blut) zur Verfügung.

Für Ihre Studienteilnahme erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

Bitte fragen Sie Ihren Prüfarzt, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab (Herceptin®) bzw. die für

Sie ausgewählte Begleittherapie 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

(Bei postalischen Anschreiben bzw. E-Mails bitte als Betreff "Klinische Prüfungen/Inspektionen" angeben)

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

.....

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende/r Prüfarzt/ärztin

Einwilligungserklärung zur klinischen Prüfung: Teil 1 (Hauptstudie)

Name und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird (Prüfzentrum/ Studienleiter sowie Name und Telefon-Nummer des/r aufklärenden Prüfarztes/ärztin)

Prüfzentrum:
.....
Studienleiter:
Prüfarzt:
Adresse:
.....
Telefonnummer:
Fax:

Titel: DETECT V/CHEVENDO – Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Therapie in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Therapie mit Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab) plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.

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

Name, Vorname

Geburtsdatum

Ich bestätige, dass ich mich über das Ziel dieser klinischen Studie, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie sämtliche Risiken und Komplikationen der Studienteilnahme ausreichend informiert fühle.

Ich hatte dabei ausgiebig Zeit und Gelegenheit, noch offene Fragen zum Ziel der klinischen Studie und zu den möglichen Risiken der Untersuchungen zu stellen. Im Einzelnen wurden folgende Fragen besprochen:

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

Zurzeit habe ich keine weiteren Fragen, bin aber darüber informiert, dass ich mich jederzeit während oder nach der klinischen Studie an meine/n Prüfarzt/ärztin wenden kann. Ich wurde darüber informiert, dass für die Abschätzung des Risikos meiner Teilnahme an dieser klinischen Studie die wahrheitsgemäßen Angaben über frühere bzw. derzeit bestehende Erkrankungen oder die Einnahme von Arzneimitteln und Drogen von besonderer Bedeutung sind. Ich erkläre, dass ich frühere Erkrankungen und eingenommene Medikamente nicht absichtlich verschweige.

Ich bin darüber informiert, dass meine Studienteilnahme **vollkommen freiwillig** ist und dass ich die Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat oder meine weitere Behandlung beeinträchtigt.

Die schriftliche Patientinnen-Information Teil 1 (Hauptstudie) zu dieser klinischen Studie und die Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung Teil 1 habe ich erhalten und genau gelesen. Ich hatte genügend Zeit, meine Teilnahme an der klinischen Prüfung zu überdenken.

Ich willige in die Teilnahme an dieser klinischen Studie ein.

ja

Sie können auch an der klinischen Studie teilnehmen, wenn Sie eines bzw. alle der folgenden Kästchen mit „nein“ ankreuzen.

Ich möchte über Erkenntnisse bezüglich Krankheitsrisiken (gezielte oder auch beiläufige) informiert werden.

ja

nein

Ich willige ein, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an dieser klinischen Studie unterrichtet wird.

ja

nein

Ich willige ein, dass mein/-e über meine Teilnahme an der klinischen Studie unterrichtet wird.

ja

nein

Ich willige ein, dass (falls notwendig) bei meinen behandelnden Ärzten Untersuchungsbefunde angefordert werden.

ja

nein

Eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung Teil 1, sowie der vollständigen Versicherungsunterlagen (geltende Versicherungsbedingungen incl. Obliegenheiten und Versicherungspolice) wurden mir ausgehändigt.

.....
Ort, Datum

Vor-/Zuname in Druckschrift

Unterschrift Patientin

.....
Ort, Datum

Vor-/Zuname in Druckschrift

Unterschrift Prüfarzt/ärztin

Datenschutzerklärung zur klinischen Prüfung: Teil 1(Hauptstudie)

Name und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird (Prüfzentrum/ Studienleiter sowie Name und Telefon-Nummer des/r aufklärenden Prüfarztes/ärztin)

Prüfzentrum:
.....
Studienleiter:
Prüfarzt:
Adresse:
.....
Telefonnummer:
Fax:

Titel: DETECT V/CHEVENDO – Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Therapie in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Therapie mit Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab) plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.

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

Name, Vorname

Geburtsdatum

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Nach den aktuellen gesetzlichen Bestimmungen (Art. 9 Abs.2 lit a EU-Datenschutzgrundverordnung i.V.m. § 40 Abs.2a Arzneimittelgesetz, haben Sie jederzeit das Recht eine Auskunft über Ihre gespeicherten Daten anzufordern, die Verarbeitung einzuschränken, die Übermittlung Ihrer Daten anzufordern und personenbezogene Daten zu korrigieren oder ggf. löschen zu lassen. Sollten Sie von

diesem Recht Gebrauch machen möchten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Prüfarzt. Gerne stellt Ihnen Ihr Prüfzentrum die Kontaktdaten des zuständigen Datenschutzbeauftragten zur Verfügung. Die Überlassung einer Kopie über die betreffenden personenbezogenen Daten erfolgt unentgeltlich.

Bei Fragen zur Nutzung oder Verarbeitung Ihrer Daten wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt. Gerne können Sie sich ebenfalls an den/die Datenschutzbeauftragte/n Ihres lokalen Studienzentrums wenden:

Datenschutzbeauftragter Ihres Studienzentrums (Kontaktadresse, Telefon, E-Mail)

Außerdem können Sie sich an die Datenschutzbehörde wenden, wenn Sie Bedenken wegen des Umgangs mit Ihren personenbezogenen Daten haben. Zuständig ist der jeweilige Landesdatenschutzbeauftragte des Bundeslandes, in dem Ihre Prüfstelle liegt:

Landesdatenschutzbeauftragter Ihrer Prüfstelle (Kontaktadresse, Telefon, E-Mail)

Die Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten des Sponsors bzw. der für den Sponsor zuständigen Aufsichtsbehörde finden Sie gerne nachfolgend:

Datenschutzbeauftragter/n der zentralen Studienleitung:
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Ulm
Albert-Einstein-Allee 2, 89070 Ulm
Tel. 0731/500-69290
Mail: datenschutz@uniklinik-ulm.de

Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern im Prüfzentrum (s.o.) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Sponsor (Universitätsklinik Ulm, fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. W. Janni) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Universitätsklinik Ulm, fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. W. Janni), *an die Celgene Corporation, an die Roche Pharma AG*, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank „Eudravigilanz-DB - Clinical Trial Module = European DB for SUSARs“ bei der Behörde „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ (EMA) in London.
- 2) Außerdem willige ich ein, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Universitätsklinik Ulm, fachlich vertreten durch Herrn Prof. Dr. W. Janni) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden und zuständige Ethik-Kommission in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich das Studienteam von der Verpflichtung auf das Daten- und Gesundheitsgeheimnis.
- 3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist gemäß §40 Abs. 2a Nr. 2 AMG (Arzneimittelgesetz) unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

- 4) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
- 5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

.....

Ort, Datum	Vor-/Zuname in Druckschrift	Unterschrift Patientin
------------	-----------------------------	-------------------------------

.....

Ort, Datum	Vor-/Zuname in Druckschrift	Unterschrift Prüfarzt/ärztin
------------	-----------------------------	-------------------------------------