



compose

Klinische Phase-III-Studie

Patienteninformation

Eine klinische Studie zur Untersuchung der zielgerichteten Radionuklidtherapie in fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren



➤ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Einleitung

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

diese Broschüre wird Ihnen einen umfassenden Überblick über die klinische Phase-III-Studie COMPOSE zur Behandlung von fortgeschrittenen, neuroendokrinen Tumoren (NETs) geben. Bitte beachten Sie, dass die Informationen in dieser Broschüre ein ärztliches Beratungsgespräch nicht ersetzen. Sollten Sie Interesse haben, an dieser Studie teilzunehmen, vereinbaren sie zunächst einen Beratungstermin mit Ihrem behandelnden Arzt.

Die Studie COMPOSE untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und den Einfluss auf die Lebensqualität des zielgerichteten Radiotherapeutikums n.c.a. ¹⁷⁷Lu-Edotreotid* bei Patienten mit bestimmten fortgeschrittenen Grad 2 und Grad 3 (G2 & G3) neuroendokrinen Tumoren gastrointestinalen** oder pankreatischen Ursprungs (GEP-NETs). Dies schließt Patienten mit fortgeschrittenen oder progressiven GEP-NETs ein, die nicht operativ entfernt werden können und möglicherweise bereits in andere Organe gestreut (metastasiert) haben.

Wenn Sie an einer Teilnahme an dieser Studie interessiert sind, wenden Sie sich bitte für ausführliche Informationen an Ihren behandelnden Arzt. Bitte beachten Sie, dass Ihr behandelnder Arzt und ein entsprechendes Studienzentrum prüfen müssen, ob Sie für die Teilnahme an dieser Studie geeignet sind.

Ihr COMPOSE Team

* n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid: Lutetium-177 ohne Trägerzusatz (engl. no-carrier-added; n.c.a.) ist ein synthetisch hergestelltes niederenergetisches Lutetium Isotop, das beta-Strahlung aussendet, und in der zielgerichteten Radionuklidtherapie als Ausgangsstoff verwendet wird. In Kombination mit einem Zielmolekül, setzt das medizinische Radioisotop innerhalb eines maximalen Radius von 1,7 mm kleine Mengen an Radioaktivität frei und zerstört somit die Tumorzellen. Eine hochgradig präzise Platzierung reduziert die Auswirkungen auf das gesunde, umgebende Gewebe auf ein Minimum. Die besondere Eigenschaft von n.c.a Lutetium-177 ist seine hohe Reinheit.

** Der gastroenterische Trakt umfasst Magen und Darm



Inhalt

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1. Neuroendokrine Tumoren (NETs) | 6 |
| 2. Was sind klinische Studien und warum als Patient teilnehmen? | 8 |
| 3. Zielgerichtete Radionuklidtherapie in der COMPOSE Studie | 10 |
| 3.1 Was ist zielgerichtete Radionuklidtherapie? | 10 |
| 3.2 Wie funktioniert zielgerichtete Radionuklidtherapie? | 10 |
| 3.3 Studiendesign | 12 |
| 3.4 Studienziele | 12 |
| 3.5 Prüfpräparat | 12 |
| 4. Wichtigste Informationen zu COMPOSE | 14 |
| 5. Wichtige Informationen zur Teilnahme an COMPOSE | 16 |
| 6. Für wen ist die COMPOSE Studie geeignet? | 17 |
| 6.1 Haupteinschlusskriterien | 17 |
| 6.2 Hauptausschlusskriterien | 18 |
| 7. Behandlungs- und Untersuchungsschema der COMPOSE Studie | 20 |
| 7.1 Untersuchung vor und nach der Behandlung | 21 |
| 7.2 Behandlungszyklen mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid | 22 |
| 7.3 Standardtherapie mit CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX | 23 |
| 7.4 Genetische Profilerstellung (optional) | 24 |
| 7.5 Krankenhausaufenthalte während der COMPOSE Studie | 25 |
| 7.6 Auswirkungen der n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid Therapie | 25 |
| 8. Mögliche Nebenwirkungen | 26 |

1. Neuroendokrine Tumoren (NETs)

Neuroendokrine Tumoren (NETs) gehören mit 5 bis 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr zu den seltenen Krebserkrankungen.* Die oft über Jahre sehr langsam wachsenden NETs haben ihren Ursprung in neuroendokrinen (hormonbildenden) Zellen und werden meist erst nach einigen Jahren des Wachstums bemerkt. Durch ihre Verbreitung im gesamten Körper und die Ausschüttung von Neurotransmittern, Zell-Botenstoffen oder Hormonen kontrollieren sie eine Vielzahl von Körperfunktionen und spielen eine zentrale Rolle in der Interaktion des Nervensystems mit dem endokrinen System. Schütten GEP-NETs verschiedene Hormone aus werden sie als funktionelle GEP-NETs bezeichnet. NETs entstehen häufig im gastroenteropankreatischen Trakt und werden daher als gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NETs) bezeichnet. GEP-NETs können im gesamten Verdauungssystem oder den damit in Zusammenhang stehenden Organen gefunden werden. Auch wenn es sich um eine seltene Form der Krebserkrankung handelt, steigt die Zahl der neu diagnostizierten Patienten kontinuierlich.** GEP-NETs verursachen häufig keine Symptome und sind daher schwierig zu diagnostizieren. Die



Neuroendokrine Tumoren mit gastrointestinalem oder pankreatischem Ursprung

Diagnose erfolgt oft erst in einem späten, bereits metastasierten Stadium mit begrenzter Möglichkeit einer chirurgischen Entfernung der Tumoren. GEP-NETs treten vorwiegend bei Patienten im Alter von 50 bis 60 Jahren auf, wobei Frauen etwa 2,5-mal häufiger betroffen sind als Männer*.

In den meisten Fällen können NETs chirurgisch entfernt werden, ohne dass eine weitere Behandlung erforder-

* Oronsky et al., Dec 2017, Neoplasia Vol. 19, pp. 991-1002

** Dasari et al., JAMA Oncol 2017

derlich wäre. Hat der NET jedoch schon in andere Organe gestreut oder sollte eine vollständige chirurgische Entfernung nicht möglich sein, können weitere Behandlungsmöglichkeiten wie Chemotherapie oder gezielte Therapeutika in Betracht gezogen werden.

Tumorstadium und Tumorgrad spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von NETs. Das Stadium bezieht sich auf den Entwicklungsstand des Tumors und beschreibt, ob er gerade erst entstanden oder bereits in einem fortgeschrittenen Wachstumszustand ist und ob er bereits in andere Organe gestreut (metastasiert) hat. Der Tumorgrad gibt Auskunft darüber, wie schnell der Tumor wächst und sich ausbreitet. Indem die abnormen Tumorzellen mit normalen, gesunden Zellen unter dem Mikroskop verglichen werden, kann der Ki-67 Wert bestimmt werden, der als Maß für den Tumorgrad gilt. Die langsam wachsenden und sich verbreitenden Zellen eines niedriggradigen Tumors (niedriger Ki-67-Index) werden auch als "gut differenziert" beschrieben. Zellen eines hochgradigen "schlecht differenzierten" Tumors (hoher Ki-67-Index) wachsen hingegen sehr schnell. Die COMPOSE Studie untersucht fortgeschrittene, gut differenzierte G2 und G3 GEP-NETs (Ki-67-Index von 15 bis 55), da das Therapieangebot für diese Tumoren momentan noch sehr limitiert ist.

Aktuelle Standardtherapien zur Behandlung von G2 und G3 NETs in Bauchspeicheldrüse und Dünndarm sind beispielsweise Kombinationschemotherapien mit Capecitabin und Temozolomid (CAPTEM) oder mit Folinsäure, Fluoruracil und Oxaliplatin (FOLFOX). Eine weitere Standardtherapie ist die Verabreichung des therapeutischen / immunsuppressiven Medikaments Everolimus, welches die Teilung und das Wachstum von Krebszellen durch die gezielte Blockade des Enzyms mTOR verhindert. Alle drei Therapieoptionen werden als Vergleichsbehandlungen in der COMPOSE Studie eingesetzt. Weitere im Gebrauch befindliche Behandlungen sind eine spezielle Form der zielgerichteten Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-Oxodotreotid oder der Einsatz von Sunitinib, einem Breitband Tyrosinkinase-Inhibitor.

Zusätzlich zu den Standardtherapien werden neue Behandlungsansätze zur Verbesserung der Patientenversorgung in klinischen Studien untersucht.

2. Was sind klinische Studien und warum als Patient teilnehmen?

Klinische Studien sind fester und wichtiger Bestandteil in der Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten. Dabei können sich Patienten freiwillig für die Teilnahme entscheiden. Die Studien unterliegen einem strengen Prüfplan, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Für die Genehmigung einer klinischen Studie durch eine Gesundheitsbehörde wie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder die U.S. Food and Drug Administration (FDA), muss zunächst die Sicherheit der Therapie in einer präklinischen Studie nachgewiesen werden. Dabei wird die zu prüfende Substanz im Labor auf mögliche schädliche Wirkungen getestet, bevor sie an Patienten getestet werden darf. Nachdem das Medikament von den zuständigen Behörden als sicher eingestuft wurde, wird es für die klinische Studie zugelassen. Diese ist in drei Phasen aufgeteilt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der zu prüfenden Substanz an einer wachsenden Zahl von Patienten untersucht wird.

| Phase | Anzahl der Teilnehmer* | Ziel |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | 20–100 gesunde Freiwillige oder Personen mit der entsprechenden oder einer vergleichbaren Erkrankung | Identifizierung einer sicheren Dosis zur Anwendung im Menschen und Festlegung, ob das Medikament sicher genug für weitere Wirksamkeitsstudien ist. |
| II | Bis zu mehreren 100 Patienten mit der entsprechenden oder einer vergleichbaren Erkrankung | Untersuchung der für den Einsatz beim Menschen gewählten Dosis des Medikaments an Patienten zur Beurteilung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen, um zusätzliche Daten bezüglich der Sicherheit zu erhalten. Die in dieser Phase erhobenen Daten reichen nicht für eine abschließende Beurteilung aus. |
| III | 300 – 3.000 Patienten mit der entsprechenden oder einer vergleichbaren Erkrankung | Untersuchung des Medikaments an Patienten zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Wirksamkeit der gewählten Dosis, oft im Vergleich zur aktuellen Standardbehandlung. |
| IV | Mehrere 1000 Patienten mit der entsprechenden oder einer vergleichbaren Erkrankung | Überwachung nach Markteinführung – Beobachtung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments. |

*Für klinische Studien, die sich auf seltene Krankheiten spezialisieren kann die Zahl der Teilnehmer geringer sein.

Der Prozess der Arzneimittelentwicklung durchläuft in der Regel vier Phasen, die sich über viele Jahre erstrecken. Wenn das Medikament die klinischen Phasen (I, II und III) erfolgreich durchläuft, wird es in der Regel von der nationalen Zulassungsbehörde für den Einsatz in der allgemeinen Bevölkerung zugelassen.

Die klinische Studie COMPOSE untersucht eine neue Behandlungsoption für GEP-NETs. Da es sich bei COMPOSE um eine Phase-III-Studie handelt, hat sich die zielgerichtete Radionuklidtherapie bereits in den auf Seite acht beschriebenen vorangegangenen Phasen bewährt.

➤ Das Hauptziel der klinischen Phase-III-Studie COMPOSE ist es, festzustellen, ob die zielgerichtete Radionuklidtherapie bei einer Untergruppe von Patienten mit bestimmten fortgeschrittenen G2 und G3 GEP-NETs eine größere Wirksamkeit aufweist als die derzeitigen Standardtherapien mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX.

Sie möchten sich näher über klinische Studien informieren? Dann finden Sie weitere Informationen, Hintergründe und Abläufe hier:



www.centerwatch.com/clinical-trials/overview



www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn

Für Informationen zu laufenden klinischen Studien besuchen Sie folgende Webseiten oder wenden Sie sich an Ihren behandelnden Arzt oder eine Patientenorganisation in Ihrer Nähe:



www.clinicaltrials.gov



www.clinicaltrialsregister.eu

3. Zielgerichtete Radionuklidtherapie in der COMPOSE Studie

3.1 Was ist zielgerichtete Radionuklidtherapie?

Im Gegensatz zu herkömmlichen Strahlentherapie, bei der der Tumor von außen bestrahlt wird, ist die zielgerichtete Radionuklidtherapie eine spezifische Behandlungsmethodik aus der Präzisionsonkologie, bei der das Radiopharmazeutikum dem Patienten injiziert wird und im Körper präzise und zielgerichtet die Tumorzellen erkennt. In den letzten Jahrzehnten haben biomedizinische Untersuchungen zu verschiedenen Tumoreigenschaften und tumorbindenden Molekülen zur Weiterentwicklung der Strahlentherapie in Richtung der Präzisionsonkologie und zur Entwicklung der zielgerichtete Radionuklidtherapie beigetragen.

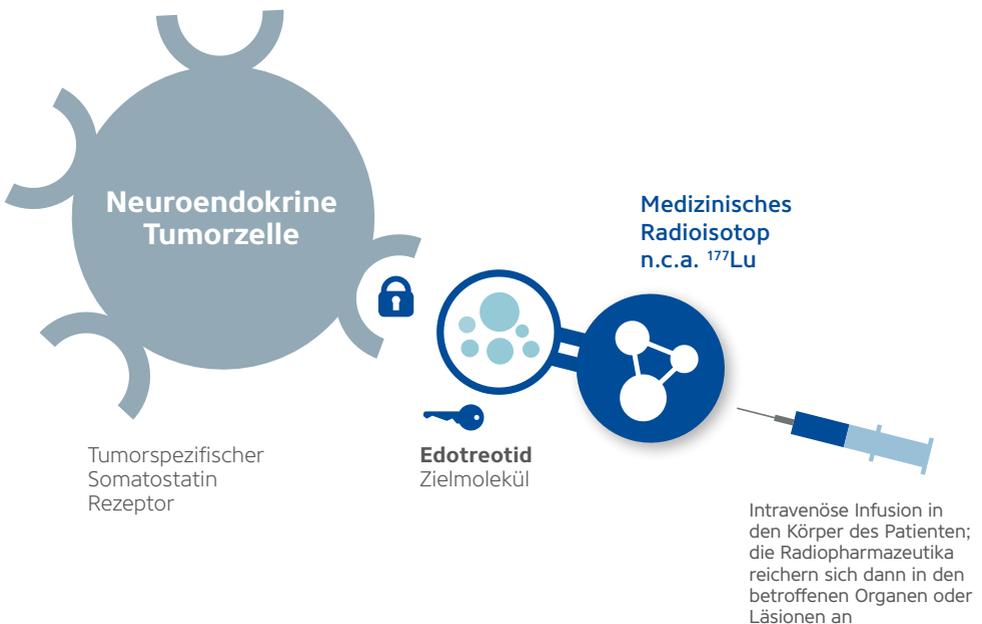
Bei der zielgerichteten Radionuklidtherapie werden Radiopharmazeutika eingesetzt, die aus einem medizinischen Radioisotop und einem tumorspezifischen Zielmolekül bestehen. Die COMPOSE Studie verwendet das Radiopharmazeutikum n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid. Hauptbestandteil des Therapeutikums ist das medizinische Radioisotop, n.c.a. Lutetium-177 (n.c.a.: no-carrier-added; dt. ohne Trägerzusatz), das durch die Emission einer sehr geringen Strahlungsmenge zur Zerstörung der Tumorzellen verwendet wird. Weiterer Bestandteil ist das zielgerichtete synthetische Biomolekül Edotreotid, entwickelt basierend auf dem körpereigenen Hormon Somatostatin, das sich spezifisch gegen neuroendokrine Tumorrezeptoren richtet.

3.2 Wie funktioniert zielgerichtete Radionuklidtherapie?

Der Neurotransmitter Somatostatin reguliert das endokrine Hormonsystem des menschlichen Körpers, indem er nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an Somatostatin-Rezeptoren auf der Oberfläche gesunder neuroendokriner Zellen bindet. Neuroendokrine Tumorzellen besitzen häufig eine erhöhte Anzahl an Somatostatin-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, wodurch sie sich einfach von

gesunden neuroendokrinen Zellen unterscheiden lassen.* Die zielgerichtete Radionuklidtherapie nutzt diese Tatsache zur Behandlung von NETs. Genau wie das natürlich produzierte Hormon Somatostatin bindet Edotreotid nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an die Somatostatin-Rezeptoren, sodass sich das therapeutische Radioisotop auf den neuroendokrinen Tumorzellen anreichert und von ihnen aufgenommen wird. Dabei zerfällt das Radioisotop und gibt, in einem maximalen Radius von 1,7 mm, Energie an das Gewebe ab, wodurch der Tumor gezielt zerstört wird. Durch das hochpräzise Einbringen des Radioisotops können die Auswirkungen auf das gesunde, umgebende Gewebe auf ein Minimum reduziert werden. Das Radiopharmazeutikum wird im Labor unter GMP-Bedingungen (Gute Herstellungspraxis, Good manufacturing practice) – also nach strengsten, internationalen Richtlinien – hergestellt.

* Papotti et al., 2002, Virchows Archiv 440(5): 461-75



3.3 Studiendesign

COMPOSE ist eine internationale, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie. Das bedeutet, dass während der Studie neue Daten erhoben werden (prospektiv). Die Patienten, die an der COMPOSE Studie teilnehmen, werden nach dem Zufallsprinzip per Computer einer von zwei Gruppen zugeordnet (randomisiert), die entweder die Prüfbehandlung mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid oder eine aktuelle Standardbehandlung mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX erhalten. Die Ergebnisse der Patienten mit Prüfmedikation werden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die die Standardtherapie mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX erhält (kontrolliert). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte wissen, welches Medikament verabreicht wird (offen). Die Studie wird an mehreren Standorten (multizentrisch) in verschiedenen Ländern gleichzeitig durchgeführt.

3.4 Studienziele

Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und den Einfluss auf die Lebensqualität des zielgerichteten Radiopharmazeutikums n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid im Vergleich zu einer Standardtherapie mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX bei Patienten mit fortgeschrittenen G2 und G3 GEP-NETs.

3.5 Prüfpräparat

Die COMPOSE Studie untersucht die zielgerichtete Radionuklidtherapie, auch bekannt als Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), zur Behandlung von GEP-NETs. Sie ist nicht zu verwechseln mit der traditionellen Strahlentherapie, bei der der Körper von außen bestrahlt wird. Im Gegensatz zur externen Strahlentherapie wird bei der zielgerichteten Radionuklidtherapie ein Radiopharmazeutikum in den Körper injiziert, das die Tumorzellen präzise erkennt.



4. Wichtigste Informationen zu COMPOSE

COMPOSE ist eine internationale, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische klinische Phase-III-Studie.

Prüfpräparat

Zielgerichtete Radionuklidtherapie mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid

Vergleichstherapie

Standardtherapie mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX

Studienziele

Bewertung von Wirksamkeit, Sicherheit und Einfluss auf die Lebensqualität

Indikation

Patienten mit bestimmten, fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren zweiten und dritten Grades mit gastrointestinalem oder pankreatischem Ursprung (G2 und G3 GEP-NETs), die chirurgisch nicht entfernt werden können oder bereits gestreut (metastasiert) haben.

Ablauf der klinischen Studie

202 Patienten mit fortgeschrittenen G2 und G3 GEP-NETs werden 1:1 durch ein Computersystem zufällig den Behandlungsgruppen zugeteilt (randomisiert). Weder Sie noch Ihr behandelnder Arzt haben Einfluss auf die Zuteilung. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie die zielgerichtete Radionuklidtherapie mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid erhalten, ist genauso hoch wie die Wahrscheinlichkeit, dass Sie eine Standardtherapie mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX erhalten.

- 101 Patienten erhalten über sechs Zyklen hinweg eine über Infusion verabreichte zielgerichtete Radionuklidtherapie mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid (zweite Infusion nach sechs Wochen, dann weitere Infusionen in zweimonatigen Abständen)

Zum Schutz der Nieren wird 30-60 Minuten vor jedem Zyklus mit der zielgerichteten Radionuklidtherapie eine Aminosäurelösung (AAS) als Infusion über 4-6 Stunden verabreicht.

- 101 Patienten erhalten entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX. Die geeignete Standardtherapie wird von Ihrem Arzt auf der Grundlage Ihrer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und gemäß lokaler Verschreibungsinformationen und Richtlinien festgelegt.

Dauer der Studie

Die durchschnittliche Studiendauer (Behandlung und Nachbetreuung) ist auf etwa vier Jahre angelegt, kann jedoch individuell variieren. Die Gesamtdauer der Studie hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderem von der individuellen Variabilität des Ansprechens auf die Behandlung und der Tumorprogression. Sie können Ihr Einverständnis zur Behandlung jederzeit zurückziehen. Folgeuntersuchungen werden jedoch weiterhin durchgeführt und Informationen weiterhin gesammelt, es sei denn, Sie treten vollständig von der Studie zurück. Es steht Ihnen frei, jederzeit aus der Studie auszusteigen. Wenn Sie zurücktreten, wird Ihre reguläre medizinische Versorgung unverändert fortgesetzt.

Teilnehmende Länder

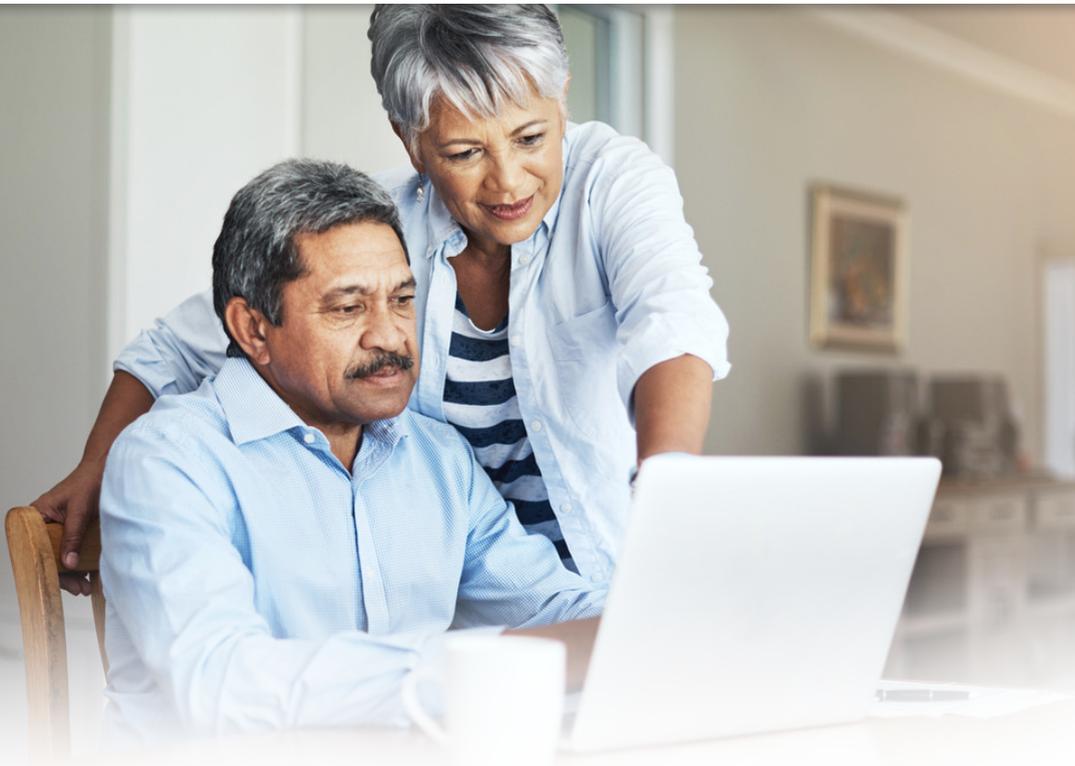
Ungefähr 40 spezialisierte Studienzentren in 10 verschiedenen Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien, Großbritannien und USA).

Teilnehmende Studienzentren

Eine aktuelle Liste der teilnehmenden Studienzentren finden Sie hier:



www.itm-gep-net-trials.com/de/



5. Wichtige Informationen zur Teilnahme an COMPOSE

- Ausschließlich Standardbehandlungen in der Vergleichsgruppe, kein Placebo (Medikament ohne Wirkstoff)
- Teilnahme mit oder ohne vorangegangene GEP-NET Behandlung möglich (im Rahmen der Studie werden Primär- und Sekundärtherapien verwendet; First-Line- und Second-Line-Therapien)
- Verabreichung eines speziellen Nierenschutzes während der zielgerichteten Radionuklidtherapie
- Übernahme der Behandlungskosten
- Erstattung der Reisekosten*

* Basierend auf Reisedistanz, Land und gemäß den Sponsoringbestimmungen

6. Für wen ist die COMPOSE Studie geeignet?

Bevor Sie in die Studie aufgenommen werden können, bewertet Ihr Arzt Ihren aktuellen Gesundheitszustand und Sie erhalten detaillierte Informationen bezüglich der Studie. Im Folgenden werden die Bedingungen für eine Teilnahme an der COMPOSE Studie näher erläutert. Bitte kontaktieren Sie Ihren behandelnden Arzt, ob Sie diese Voraussetzungen erfüllen.

6.1 Haupteinschlusskriterien

Folgende Kriterien müssen für die Teilnahme an dieser Studie erfüllt sein:

- Ihr GEP-NET hat seinen Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder der Bauchspeicheldrüse
- Ihr GEP-NET wächst schnell und wurde als gut-differenzierter G2 oder G3 Tumor (Ki-67 Index bei 15 bis 55) klassifiziert
- Ihr Tumor hat in andere Organe gestreut (metastasiert) und kann chirurgisch nicht vollständig entfernt werden
- Ihr Tumor weist Somatostatin-Rezeptoren auf seiner Oberfläche auf (Somatostatin-Rezeptor-positiv)
- Sie haben keine vorherige GEP-NET Behandlung erhalten oder Sie haben eine vorherige Therapie (einschließlich Somatostatin-Analoga) erhalten und Ihr GEP-NET ist in den letzten vier Monaten weitergewachsen
- Sie sind mindestens 18 Jahre
- Sie sind bereit, während und im Anschluss* an die Behandlung hochwirksame** Verhütungsmittel anzuwenden, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie oder Ihr Partner schwanger werden könnte

*6 Monate für CAPTEM; 8 Wochen für Everolimus; 6 Monate für FOLFOX; 66 Tage für die zielgerichtete Radionuklidtherapie

**Methoden der wirksamen Empfängnisverhütung, wie sie im Studienprotokoll vorgeschrieben sind, werden von Ihrem Studienarzt erklärt

6.2 Hauptausschlusskriterien

Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Teilnahme an der COMPOSE Studie:

Krebsbedingte Gründe

- Ihr GEP-NET hat ins Gehirn gestreut
- Sie hatten innerhalb der letzten fünf Jahre eine andere Tumorerkrankung (außer nicht-invasivem Hautkrebs und nicht-invasivem Karzinom des Gebärmutterhalses)
- Sie haben im letzten Monat eine Behandlung für Ihren GEP-NET erhalten (außer Symptomkontrolle mit Somatostatin-Analoga)
- Sie haben immer noch mäßige bis starke Nebenwirkungen einer früheren GEP-NET-Behandlung
- Sie haben bereits eine zielgerichtete Radionuklidtherapie erhalten

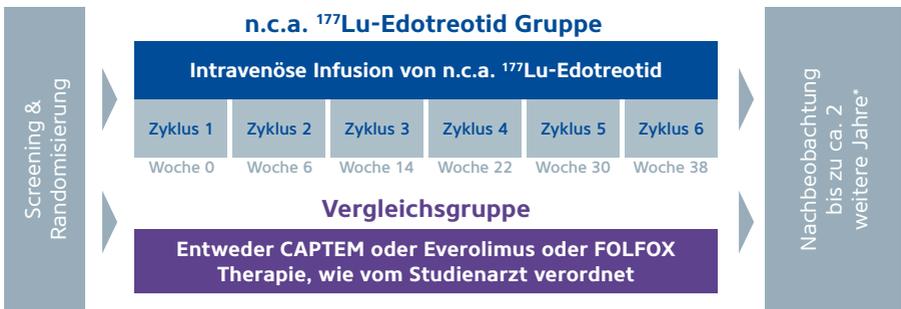
Allgemeine medizinische Gründe

- Sie haben schwerwiegende medizinische Erkrankungen oder psychische Probleme, die Ihre Teilnahme beeinträchtigen könnten. Eine Beurteilung der Beeinträchtigung wird vom Ihrem Studienarzt vorgenommen
- Sie wurden im Zusammenhang mit einer anderen Studie in den letzten Monaten behandelt
- Sie reagieren empfindlich auf die Behandlung oder einen in dieser Studie verwendeten Behandlungsbestandteil
- Sie haben spontane Harninkontinenz



7. Behandlungs- und Untersuchungsschema der COMPOSE Studie

Die folgende Abbildung zeigt wie und in welchen Abständen n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid oder die Vergleichsbehandlung (CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX) verabreicht werden. Sie erhalten außerdem einen zeitlichen Ablaufplan für Ihre Begleituntersuchungen.



* Ansprechen auf die Behandlung, Tumorprogression, Überlebensdaten, Informationen über weitere antineoplastische Behandlungen und sekundäre bösartige Tumoren.

COMPOSE Behandlungs- und Beurteilungsplan

Auf den folgenden Seiten finden Sie Informationen zu:

- Welche Untersuchungen vor und während der COMPOSE Studie durchgeführt werden
- Wie die Behandlung mit zielgerichteter Radionuklidtherapie mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid funktioniert
- Wie die Standardtherapien der Vergleichsgruppen funktionieren
- Wie oft Krankenhausbesuche während der Studie erforderlich sind
- Inwiefern n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid Sie im Alltag beeinträchtigen kann

7.1 Untersuchungen vor und nach der Behandlung

Während der gesamten Studie werden Sie engmaschig überwacht. Daher ist es wichtig, dass Sie Ihrem Studienteam alles über Ihren aktuellen Gesundheitszustand mitteilen. Dies schließt alle von Ihnen wahrgenommene Symptome und eingenommene Medikamente ein, insbesondere wenn es sich dabei um ein Somatostatin-Analogon wie Lanreotid und Octreotid handelt.

Ihr Studienteam wird Untersuchungen durchführen, um festzustellen, ob Sie für eine Behandlung bereit sind.

Diese Untersuchungen beinhalten:

- Eine körperliche Untersuchung
- Blut- und Urintests
- Einen Schwangerschaftstest
- Eine Untersuchung der Herzfunktion mittels EKG
- Eine Computer Tomographie (CT) / Magnet Resonanz Tomographie (MRT)
- Radioaktivscans
- Genetische Profilerstellung (optional)



Zur Bestimmung Ihres Tumorgrad, wird Sie das Studienteam um eine Probe Ihres Tumors, die zum Zeitpunkt Ihrer Diagnose entnommen wurde, bitten. Sollte eine geeignete Probe nicht verfügbar sein, wird eine Biopsie durchgeführt.



Vor Beginn der Behandlung und zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie, werden Sie darum gebeten, einen QoL-Fragebogen (Quality of Life – Qualität der Lebensumstände) auszufüllen. Die Erhebung dieser Daten, dient der besseren Beurteilung von Nebenwirkungen und der Lebensqualität während der Behandlung.

7.2 Behandlungszyklen mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid

Für die Therapie mit n.c.a. Lutetium 177-Edotreotid ist für jede der sechs Behandlungen ein Kliniktermin angesetzt. Hinzu kommt ein weiterer Termin zwei bis drei Wochen vor jedem Behandlungszyklus. Bei diesem Termin wird Ihr Gesundheitszustand für den nächsten Behandlungszyklus durch verschiedene Tests (z.B. Blutentnahme) untersucht. Am Behandlungstermin erhalten Sie die zielgerichtete Radionuklidtherapie mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid unter streng überwachten Bedingungen. Abhängig von der Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes durch den Studienarzt und den jeweils geltenden Vorschriften des Studienortes, in dem Sie behandelt werden, kann ein kurzer Krankenhausaufenthalt (ein bis drei Tage) für die Behandlung erforderlich sein. Die zweite Infusion wird sechs Wochen nach der ersten, jede nachfolgende Infusion in Abständen von acht Wochen für insgesamt sechs Behandlungsdosen gegeben. Etwa vier Wochen nach der fünften und sechsten Infusion werden zusätzliche Untersuchungen (z.B. körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Blutentnahme) durchgeführt. Für diese Untersuchungen wird ein kurzer Krankenhausaufenthalt empfohlen.

IHRE INFUSION

Ihr Gesundheitszustand wird vom Studienteam vor Verabreichung der Infusion überprüft. Zusätzlich erhalten Sie eine Aminosäurelösung zum Schutz Ihrer Nieren. Die Aminosäureinfusion wird während und nach Erhalt von n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid gegeben und dauert 4–6 Stunden. Die Infusion mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid dauert ungefähr 10–20 Minuten.

NACH IHRER BEHANDLUNG

Gemäß den geltenden Vorschriften am Studienort können Sie im Anschluss an die Behandlung nach Hause gehen oder es könnte auch ein kurzer Krankenhausaufenthalt erforderlich sein. Ihr Studienteam wird Sie über Auswirkungen der Behandlung mit n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid auf Ihren Alltag aufklären und welche Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten sind.



NACH IHRER INFUSION

Direkt im Anschluss an Ihre Infusion erfolgt eine weitere Blutentnahme, Ihre Vitalzeichen werden überprüft und ein EKG durchgeführt.

7.3 Standardtherapie mit CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX

Die in dieser Studie verwendeten Vergleichsbehandlungen CAPTEM, Everolimus oder FOLFOX gehören zu den aktuellen Standardtherapien für NETs. Wenn Sie der Gruppe "Best Standard of Care" zugeordnet werden, erhalten Sie eine Behandlung mit einem dieser Medikamente auf Grundlage der vorherigen Entscheidung Ihres Studienarztes. Diese Entscheidung kann nach der Randomisierung nicht geändert werden. Die Behandlung mit entweder CAPTEM oder Everolimus oder FOLFOX erfolgt nach den jeweiligen Richtlinien und unterliegt nicht den Maßnahmen der zielgerichteten Radionuklidtherapie. Die Verabreichung und Häufigkeit der Ihnen zugewiesenen Standardtherapie wird von Ihrem Arzt anhand Ihrer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung bestimmt und folgt den lokalen Verschreibungsinformationen und Richtlinien. Der Zeitraum der Behandlung richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit und möglichen Nebenwirkungen. Sollte sich Ihre Tumorerkrankung im Rahmen der Standardbehandlung verschlechtern, obliegt Ihrem Arzt die Entscheidung Ihnen eine Behandlung mit der zielgerichteten Radionuklidtherapie außerhalb der Studie anzubieten.

Nachfolgend finden Sie einen kurzen Überblick über die drei Standardbehandlungen, die Sie in dieser Studie erhalten könnten. Ihr Studienteam wird Ihnen weitere Informationen zur Verfügung stellen.

CAPTEM ist eine Chemotherapie, die die beiden oral oder intravenös verabreichten Wirkstoffe Capecitabin und Temozolomid kombiniert. CAPTEM hemmt die Zellteilung von Tumorzellen.

Everolimus ist eine oral verabreichte immunsuppressive Krebstherapie, die Teilung und Wachstum von Krebszellen durch gezielte Blockade des Enzyms mTOR verhindert.

FOLFOX ist eine intravenöse Chemotherapie, die die Wirkstoffe Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin enthält. Durch Hemmung der DNA-Synthese wird die Tumorzellteilung verhindert.

7.4 Genetische Profilerstellung (optional)

Wenn Sie dieser optionalen Untersuchung zustimmen, wird im Rahmen der Sub-Studie eine Genanalyse durchgeführt, um die genetischen Veränderungen, die in Ihren Krebszellen aufgetreten sein könnten, zu untersuchen. Diese genetische Analyse ist im Rahmen der Studie optional und Ihre Teilnahme steht Ihnen frei. Ihre Entscheidung hat weder Auswirkungen auf Ihre Studienteilnahme an sich noch auf die damit verbundene Therapie.

Was ist eine genetische Profilerstellung?

Bei der genetischen Profilerstellung handelt es sich um die Analyse von DNA und dem damit verbundenem genetischen Material aus Körpergeweben und -flüssigkeiten, mit deren Hilfe das Verhalten einer bestimmten Krankheit untersuchen zu können. Wenn Sie sich für die Teilnahme an dieser Sub-Studie entscheiden, wird Ihnen zu vier verschiedenen Zeitpunkten Blut für diese Analyse entnommen. Ihre Teilnahme an dieser Sub-Studie, kann einen erheblichen Beitrag und vor allem zu einem besseren Verständnis Ihrer Erkrankung beitragen. Die Gentests können wertvolle Informationen für die Früherkennung und Behandlung dieser Erkrankung liefern, an der Sie oder Ihre Verwandten möglicherweise leiden.



7.5 Krankenhausaufenthalte während der COMPOSE Studie

Während der Behandlung werden Sie engmaschig durch ein Studienteam betreut und es werden in regelmäßigen Abständen Blutabnahmen und andere körperliche Untersuchungen durchgeführt.

Nach Abschluss der Behandlung und wenn bei Ihnen keine Tumorprogression aufgetreten ist, werden im Abstand von drei Monaten CT- und MRT-Scans von Ihrem behandelnden Arzt durchgeführt.

Wenn bei Ihnen jedoch eine Tumorprogression aufgetreten ist, werden Informationen und zusätzliche Details zu allen weiteren Medikamenten und Nebenwirkungen, die Sie nach Abschluss der Studie erhalten haben, gesammelt und an das Studienzentrum weitergegeben.

7.6 Auswirkungen der n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid Therapie

Die medizinische Verabreichung von Radionuklidtherapien wie n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid wird durch nationale Strahlensicherheitsvorschriften überwacht. Diese Bestimmungen können von Land zu Land abweichen. Die Voraussetzungen für die Entlassung nach einem Krankenhausaufenthalt werden von Ihrem Arzt in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften festgelegt. Da Sie über einen Zeitraum von sieben Tagen nach Erhalt der zielgerichteten Radionuklidtherapie kleine Mengen der radioaktiven Substanz ausscheiden, erhalten Sie vom Studienteam Informationen zu Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen, wie z. B.:

- Gute Flüssigkeitszufuhr - nehmen Sie vermehrt Flüssigkeit zu sich (Wasser)
- Die Probanden sollten so oft wie möglich Wasser lassen und auf eine strenge Hygiene achten, um das Risiko einer Kontamination anderer zu vermeiden (sitzend urinieren; Toilettenpapier nach dem Urinieren verwenden; die Toilette zweimal spülen; Hände gründlich waschen und ein eigenes Handtuch verwenden)

8. Mögliche Nebenwirkungen

Das Studienteam wird Ihren Gesundheitszustand während und im Anschluss an die Behandlung überwachen und Sie erhalten eine Telefonnummer für Notfälle. Außerdem wird Sie das Studienteam vor Beginn der Studie über mögliche Nebenwirkungen Ihrer Behandlung aufklären. Im Folgenden sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen für alle vier Behandlungsoptionen zusammengefasst, ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des jeweiligen Medikaments oder fragen Sie Ihren behandelnden Arzt. Sollten Sie unter einer Nebenwirkung leiden, können je nach Schwere der Nebenwirkungen und in Absprache mit Ihrem behandelnden Arzt, Medikamente zur Behandlung, eine Medikamentenpause oder ein Abbruch der Studie in Erwägung gezogen werden.

Potenzielle Risiken durch n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid können durch Strahlenbelastung und Somatostatin-bedingte Nebenwirkungen entstehen. Da eine Regeneration der Zellen einige Zeit dauern kann, können Nebenwirkungen auch nach dem Ende der Behandlung auftreten. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, sollten Sie sich unwohl fühlen oder andere Symptome auftreten.

Mögliche Nebenwirkungen durch die zielgerichtete Radionuklidtherapie mit **n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid** beinhalten unter anderem:

- Verringerung der Blutzellen, was zu einem erhöhten Risiko von Blutungen, schnellerer Erschöpfung, Kurzatmigkeit und Infektionen führen kann
- Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen während der Medikamentengabe
- Müdigkeit und Veränderungen des Appetits
- Verstopfung
- Durchfall
- Schwindelgefühle

Mögliche, sehr häufig auftretende Nebenwirkungen von **CAPTEM** beinhalten unter anderem:

- Unterleibsschmerzen
- Ausschläge, trockene oder juckende Haut
- Haarausfall
- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Probleme beim Sprechen
- Kopfschmerzen
- Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung

Mögliche, sehr häufig auftretende Nebenwirkungen von **FOLFOX** beinhalten unter anderem:

- Ischämische Herzanomalien
- Fieber
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unwohlsein, Schwäche
- Entzündung von Rektum oder Anus
- verzögerte Wundheilung
- Entzündung der Mund- oder Speiseröhrenschleimhaut, wunde Lippen oder Mundgeschwüre
- Anstieg der Harnsäure im Blut
- Blutstörungen, einschließlich verringerter roter oder weißer Blutkörperchen und Blutplättchen
- Appetitlosigkeit
- Nasenbluten
- Infektionen
- Haarausfall
- toxische Hautreaktionen, Allergien/allergische Reaktionen
- trockener Husten, Atembeschwerden oder Atemgeräusche (Rasselgeräusche)

Mögliche, sehr häufig auftretende Nebenwirkungen von **Everolimus** beinhalten unter anderem:

- erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost (Anzeichen einer Infektion), Fieber
- Husten, Atembeschwerden, Keuchen
- erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)
- Appetitlosigkeit
- Störung des Geschmackssinns (Dysgeusie)
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Mundgeschwüre
- Magenverstimmung einschließlich Übelkeit (Brechreiz) oder Durchfall
- Hautausschläge
- Juckreiz (Pruritus)
- Schwächegefühl oder Müdigkeit
- Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schwindel, blasse Haut, Anzeichen von niedrigen roten Blutkörperchen (Anämie)
- Schwellungen in Armen, Händen, Füßen, Knöcheln oder anderen Körperteilen (Anzeichen von Ödemen)
- Geschwichtsverlust
- erhöhte Blutfettwerte (Hypercholesterinämie)

Interessieren Sie sich für die Teilnahme an der COMPOSE Studie?

Bei Interesse an einer Studienteilnahme, wenden Sie sich für weitere Informationen an Ihren behandelnden Arzt. Die Bewertung, ob Sie die Zulassungskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen, wird ebenfalls durch den behandelnden Arzt durchgeführt.



Notizen:







Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und des Einfluss auf die Lebensqualität von n.c.a. Lutetium-177-Edotreotid PRRT vs. CAPTEM, Everolimus oder FOLFOX bei Patienten mit GEP-NETS.

Patientenorganisationen:

Für nationale und internationale registrierte NET-Patientenorganisationen oder Krebsgruppen siehe:

Internationale Neuroendokrine Krebsallianz (INCA)
www.incalliance.org

Weitere Informationen unter:



www.itm-gep-net-trials.com/de/



www.clinicaltrials.gov



www.clinicaltrialsregister.eu

Unterstützt durch
ITM Solucin GmbH
A company of the
ITM Group

