

Ergebnisse der klinischen Studie

Sponsor der klinischen Studie:	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Forschungspartner:	Breast International Group (BIG)
Untersuchtes Medikament:	RO4368451 (Pertuzumab)
Nationale Klinische Studien-Nr.:	NCT01358877
EudraCT-Nr.:	2010-022902-41
Protokoll-Nr.:	APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g)
Ergebnisse des Studienzeitraums:	November 2011 bis Dezember 2016
Studientitel:	Eine Studie zu Pertuzumab zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-positivem primärem Brustkrebs (APHINITY)

Vielen Dank!

Danke für Ihre Teilnahme an der weltweiten klinischen Studie APHINITY. Sie helfen Forschern dabei, mehr über den Zusatz von Pertuzumab zu Chemotherapie und Trastuzumab bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs zu erfahren. Als Sie in dieser Studie Ihre Brustkrebstherapie erhielten, war Chemotherapie und Trastuzumab die Standardbehandlung für HER2-positiven Brustkrebs. Trastuzumab wird auch Herceptin und Pertuzumab wird auch Perjeta genannt.

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ist der Sponsor dieser Studie und arbeitet bei der Durchführung mit Breast International Group (BIG), Frontier Science Ltd. (FSS) und Breast European Adjuvant Study Team (BrEAST) zusammen. Zwei Patientenvertreter, die bei der Planung, der Durchführung dieser Studie, beteiligt waren, haben diese Zusammenfassung der Studienergebnisse überprüft.

Wir erachten es als wichtig, dass Sie die bisherigen Hauptergebnisse der Studie kennen. Eine unabhängige gemeinnützige Organisation namens CISCRP und eine Organisation zur Verfassung medizinischer Fachtexte namens Synchrogenix waren bei der Erstellung dieser Zusammenfassung der Ergebnisse behilflich. Wir hoffen, dass diese Zusammenfassung Ihnen dabei hilft, die Ergebnisse zu verstehen.

Falls Sie Fragen haben, nachdem Sie diese Zusammenfassung gelesen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin, dem Studienassistenten/der Studienassistentin oder einem anderen Mitglied des Studienteams in Ihrem Studienzentrum.

Diese Zusammenfassung informiert Sie über Folgendes:

- Warum die Forschung notwendig war
- Die bisherigen Hauptergebnisse der Studie
- Die während der Studie aufgetretenen medizinischen Ereignisse
- Was während der Studie geschah und was jetzt geschieht

Warum war diese Forschung notwendig?

Forscher suchten nach einer neuen Möglichkeit, Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs zu behandeln. HER2, der sogenannte humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, ist ein Protein im Körper, welches beim normalen Zellwachstum eine Rolle spielt. Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs besitzen eine große Menge des HER2-Proteins. Größere Mengen des HER2-Proteins können zum Wachstum von Brustkrebs führen.

Brustkrebstumore können mithilfe eines operativen Eingriffs entfernt werden. Nach der Operation können Chemotherapeutika in Kombination mit einem Medikament, welches HER2 blockiert, verabreicht werden. Dies hilft bei der Behandlung von Krebs und verhindert die Rückkehr des Krebses nach der Operation. Ein Medikament, welches zur Blockade von HER2 verwendet wird, ist Trastuzumab.

In dieser Studie untersuchen die Forscher ein Medikament namens Pertuzumab. Dieses Medikament blockiert ebenfalls HER2 und es arbeitet mit Trastuzumab zusammen. Die Forscher wollten herausfinden, ob die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie und Trastuzumab eine bessere Wirkung auf die Erkrankung der Patienten hat, als die Behandlung mit Chemotherapie und Trastuzumab alleine.

Alle Patienten erhielten während der Studie Trastuzumab und Chemotherapie. Etwa die Hälfte der Patienten wurde zudem mit Pertuzumab und die andere Hälfte mit einem Placebo behandelt. Das Placebo sah aus wie Pertuzumab, enthielt jedoch keinen Arzneistoff. Den Forschern und den Patienten war nicht bekannt, wer Pertuzumab und wer das Placebo erhielt. Die Studie wurde auf diese Weise durchgeführt, um beim Berichten von jeglichen Effekten, die mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen, jede mögliche Voreingenommenheit zu vermeiden.

Die Forscher wollten Antworten auf die folgenden Fragen erhalten:

- Lebte eine höhere Anzahl von Patienten, die Pertuzumab erhielten, ohne Rückkehr der Krebserkrankung?
- Lebten Patienten, die Pertuzumab erhielten, länger?
- Lebten Patienten, bei welchen das Risiko höher war, dass der Krebs zurückkam, länger und ohne Krebs?
- Welche medizinischen Probleme traten bei den Patienten auf?
- Bei wie vielen Patienten traten unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Herzen auf?

Was waren die Ergebnisse der Studie?

Dieser Abschnitt informiert Sie über die Ergebnisse der APHINITY-Studie, basierend auf den bis Dezember 2016 gesammelten Daten. Die Ergebnisse sind eine Zusammenfassung der Daten aller Teilnehmer dieser Studie. Die Ergebnisse zu einzelnen Patienten sind in dieser Zusammenfassung nicht enthalten.

Forscher sehen sich die Ergebnisse vieler Studien an, um zu entscheiden, welche Medikamente am wirksamsten und sichersten für Patienten sind. Andere Studien liefern möglicherweise neue Informationen oder unterschiedliche Ergebnisse. Konsultieren Sie stets einen Arzt bevor Sie Änderungen an Ihrer Behandlung vornehmen.

Lebte eine höhere Anzahl von Patienten, die Pertuzumab erhielten, länger und ohne Krebs?

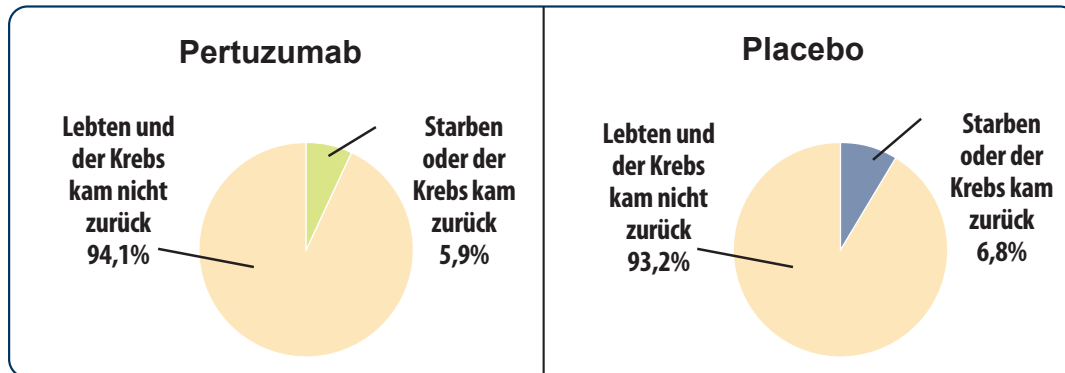
Ja. Im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, lebte eine höhere Anzahl an Patienten die Pertuzumab erhielten, ohne Rückkehr ihrer Krebserkrankung. Das Sterberisiko und das Risiko, dass der Krebs zurückkam, war bei den Patienten, die Pertuzumab erhielten, um 19% geringer.

Die Ergebnisse aller Patienten 3 Jahre nach Beginn der Teilnahme an der Studie zeigen:

- 94,1% der Patienten, die Pertuzumab erhielten, lebten, ohne dass ihr Krebs bis 3 Jahre nach Beginn der Teilnahme an der Studie wiederkehrte.
- 93,2% der Patienten, die das Placebo erhielten, lebten, ohne dass ihr Krebs bis 3 Jahre nach Beginn der Teilnahme an der Studie wiederkehrte.

Die folgende Grafik zeigt, wie viele Patienten lebten und bei welchen der Krebs bis 3 Jahre nach Beginn der Teilnahme an der Studie nicht wiederkehrte.

Patienten, die lebten und bei welchen der Krebs in 3 Jahren nach Beginn der Teilnahme an der Studie nicht wiederkehrte.



Es ist wichtig zu wissen, dass die oben dargestellten Ergebnisse sich auf die Hauptfrage der Forscher beziehen. Ziel dieser Studie war, die genauesten Antworten auf die Hauptfrage zu erhalten.

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich nicht auf die Hauptfrage der Studie, die mit dieser Studie beantwortet werden soll, sondern auf andere Fragen, die sich die Forscher stellten, um mehr über die Auswirkungen von Pertuzumab auf den Krebs zu erfahren.

Lebten Patienten, die Pertuzumab erhielten, länger?

Es ist zu früh, um sagen zu können, dass die Patienten, die Pertuzumab erhielten, länger lebten als die Patienten, die das Placebo erhielten. Dafür ist noch nicht genügend Zeit vergangen.

Die Forscher sammeln weiterhin Informationen. Die Ergebnisse aller Patienten bis Dezember 2016 zeigen, dass die Anzahl der Patienten, die Pertuzumab erhielten und am Leben waren, und die Anzahl der Patienten, die das Placebo erhielten und am Leben waren, ähnlich waren:

- 96,7% der Patienten, die Pertuzumab erhielten, waren am Leben. Dies entspricht 2.320 von 2.400 Patienten.
- 96,3% der Patienten, die Placebo erhielten, waren am Leben. Dies entspricht 2.315 von 2.404 Patienten.

Bei einigen der Patienten, die starben, war der Krebs zurückgekommen, während die Todesursache anderer Patienten nicht im Zusammenhang mit ihrem Krebs stand.

Lebten die Patienten, bei welchen das Risiko höher war, dass der Krebs zurückkam, länger und ohne Krebs?

Die Forscher wollten zudem herausfinden, wie sich Pertuzumab auf Patienten, bei welchen das Risiko höher war, dass der Krebs zurückkam, auf deren Erkrankung auswirkte. Einige der Patienten hatten Krebstumore in der Brust und in den Lymphknoten, auch „Lymphknoten-positive“ Tumore genannt. Andere Patienten hatten eine Brustkrebs-Art ohne Hormonrezeptoren auf dem Tumor, auch „Hormonrezeptor-negative“ Tumore genannt. Hormonrezeptoren sind Proteine, welche Hormone im Körper binden, was zu Wachstum von Krebs führen kann.

Patienten mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren haben weniger Behandlungsmöglichkeiten, da es unwahrscheinlich ist, dass Krebsbehandlungen, welche Hormone zur Wachstumsverhinderung von Tumoren nutzen, gegen ihre Tumorerkrankung wirken.

Die Patienten mit Lymphknoten-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Tumoren, die Pertuzumab erhielten, lebten im Vergleich zu den Patienten, die das Placebo erhielten, länger und ihr Krebs kam nicht zurück. Das Sterberisiko und das Risiko, dass der Krebs zurückkam, war bei den Patienten, die Pertuzumab erhielten, um etwa 25% geringer.

Welche medizinischen Probleme traten bei den Patienten auf?

Wenn neue Medikamente untersucht werden, verfolgen Forscher sämtliche medizinischen Probleme, die bei Patienten während der Studie auftreten. Diese medizinischen Probleme werden „unerwünschte Ereignisse“ genannt. Dieser Abschnitt informiert Sie über die in dem Behandlungszeitraum aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Diese unerwünschten Ereignisse können möglicherweise vom Studienmedikament verursacht werden. Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ betrachtet, wenn es lebensbedrohlich ist, zu einer Einweisung ins Krankenhaus führt oder nachhaltige Probleme verursacht.

Während des Behandlungszeitraums erhielten die Patienten entweder Pertuzumab oder Placebo. Alle Patienten erhielten zudem Chemotherapie und Trastuzumab. Der Behandlungszeitraum beinhaltet den gesamten Zeitraum, während dem ein Patient die Studienbehandlung erhielt, bis zu 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Einige der unerwünschten Ereignisse wurden möglicherweise von der Chemotherapie und/oder Trastuzumab verursacht.

Bei wie vielen Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf?

Während des Behandlungszeitraums:

- Bei den meisten Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Unerwünschte Ereignisse traten genauso oft bei Patienten auf, die Pertuzumab erhielten, wie bei Patienten, die Placebo erhielten.
- Einige der unerwünschten Ereignisse waren schwerwiegend, die meisten jedoch nicht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten häufiger bei Patienten auf, die Pertuzumab erhielten.
- Bei einigen Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, bei welchen die Ärzte annahmen, dass sie in Zusammenhang mit Trastuzumab oder Pertuzumab standen. Diese Ereignisse traten häufiger bei Patienten auf, die Pertuzumab erhielten.
- Einige Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Dies kam häufiger bei Patienten vor, die Pertuzumab erhielten.

Die folgende Tabelle zeigt, bei wie vielen Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten.

Unerwünschte Ereignisse im Behandlungszeitraum		
	Pertuzumab zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.364 Patienten)	Placebo zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.405 Patienten)
Es trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf	99,9% (2.361)	99,5% (2.393)
Es trat mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf	29,3% (692)	24,3% (585)
Es trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf, das in Zusammenhang mit Trastuzumab, Pertuzumab oder dem Placebo stand	65,1% (1.538)	56,9% (1.369)
Brachen die Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab	13,1% (309)	11,5% (277)

Was waren die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Das am häufigsten im Behandlungszeitraum aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis war Fieber mit einer ungewöhnlich niedrigen Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, den sogenannten Neutrophilen. Dies kam bei Patienten, die Pertuzumab erhielten, in etwa genauso häufig vor wie bei Patienten, die Placebo erhielten.

Einige Patienten starben aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

- 0,4% der Patienten, die Pertuzumab erhielten, starben aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (10 von 2.364 Patienten)
- 0,6% der Patienten, die Placebo erhielten, starben aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (14 von 2.405 Patienten)

Die folgende Tabelle zeigt die bei mindestens 1% der Patienten, welche entweder Pertuzumab oder Placebo erhielten, aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Es traten weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, jedoch bei einer geringeren Anzahl von Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungszeitraum

	Pertuzumab zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.364 Patienten)	Placebo zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.405 Patienten)
Fieber mit einer ungewöhnlich niedrigen Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, den sogenannten Neutrophilen	8,8% (208)	8,1% (196)
Durchfall	2,5% (58)	0,7% (18)
Fieber	1,6% (39)	1,9% (45)
Herzinsuffizienz	1,4% (33)	0,7% (17)
Ungewöhnlich niedrige Anzahl von Neutrophilen	1,1% (26)	1,3% (32)
Lungenentzündung	0,7% (16)	1,0% (23)

Was waren die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse?

Die am häufigsten während des Behandlungszeitraums aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Durchfall und Übelkeit. Durchfall kam bei Patienten, die Pertuzumab erhielten, häufiger vor. Übelkeit kam bei Patienten, die Pertuzumab erhielten, in etwa genauso häufig vor wie bei Patienten, die Placebo erhielten.

Die Tabelle auf der folgenden Seite zeigt die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Diese Ereignisse traten bei mindestens 30% der Patienten, die entweder Pertuzumab oder Placebo erhielten, auf. Es traten weitere unerwünschte Ereignisse auf, jedoch bei einer geringeren Anzahl von Patienten.

Während des Behandlungszeitraums am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignisse

	Pertuzumab zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.364 Patienten)	Placebo zusätzlich zu Chemotherapie und Trastuzumab (von 2.405 Patienten)
Durchfall	71,2% (1.683)	45,2% (1.086)
Übelkeit	69,0% (1.632)	65,5% (1.575)
Alopezie (eine Form von Haarausfall)	66,7% (1.577)	66,9% (1.610)
Müdigkeit	48,8% (1.154)	44,3% (1.065)
Erbrechen	32,5% (768)	30,5% (733)

Bei wie vielen Patienten traten unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Herzen auf?

Es ist bekannt, dass die Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab negative Auswirkungen auf das Herz haben kann. Die Forscher wollten herausfinden, ob Patienten, die Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhielten, eher Herzprobleme bekommen.

In dieser Studie traten schwere Herzinsuffizienz oder Tod aufgrund eines Herzproblems auf, bei:

- 0,7% der Patienten, die Pertuzumab erhielten (17 von 2.364 Patienten)
- 0,3% der Patienten, die Placebo erhielten (8 von 2.405 Patienten)

Die Forscher wollten zudem herausfinden, bei wie vielen Patienten sich die Blutmenge, die mit jedem Herzschlag ausgepumpt wird, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie verringerte. Dies konnte mit keinen oder milden Symptomen verbunden sein und kam vor bei:

- 2,7% der Patienten, die Pertuzumab erhielten (64 von 2.364 Patienten)
- 2,8% der Patienten, die das Placebo erhielten (67 von 2.405 Patienten)

Was ist seit Beginn Ihrer Teilnahme an der Studie geschehen?

Die APHINITY-Studie, an der Sie teilnehmen, begann im November 2011 und wird bis zu 12 Jahre dauern. Ihre Teilnahme an der Studie begann innerhalb des Zeitraums von November 2011 bis August 2013. Weltweit wurden 4.804 Patienten an 600 Studienkliniken in 42 Ländern in die Studie eingeschlossen.

Diese Studie wird in den folgenden Regionen durchgeführt:

- 13 Länder in Westeuropa
- 10 Länder in Mittel- und Osteuropa, Nahost, Afrika und im indischen Subkontinent
- 9 Länder in der Region Asien-Pazifik
- 8 Länder in Lateinamerika
- 2 Länder in Nordamerika

Diese Studie bestand aus 2 Teilen:

- Teil 1 war die Behandlungsphase, die für jeden Patienten etwa 1 Jahr dauerte.
- Teil 2 ist die Nachuntersuchungsphase, welche derzeit noch andauert. Es werden bis 2023 Daten erhoben.

Die Sponsoren und Studienpartner BIG, FSS und BrEAST überprüften alle bis Dezember 2016 in Teil 1 und Teil 2 gesammelten Informationen und erstellten über die Ergebnisse einen Bericht.

Was geschah während der Studie?

Vor Beginn der Studie wurde Ihr Krebs operativ entfernt. Die Ärzte entnahmen eine Probe Ihres Krebsgewebes, um sicherzustellen, dass Sie HER2-positiven Brustkrebs hatten. Sie führten dann Tests durch, um Ihr Herz und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu untersuchen. Zudem entnahmen sie Blutproben.

Teil 1 begann innerhalb von 8 Wochen nach Ihrer Operation:

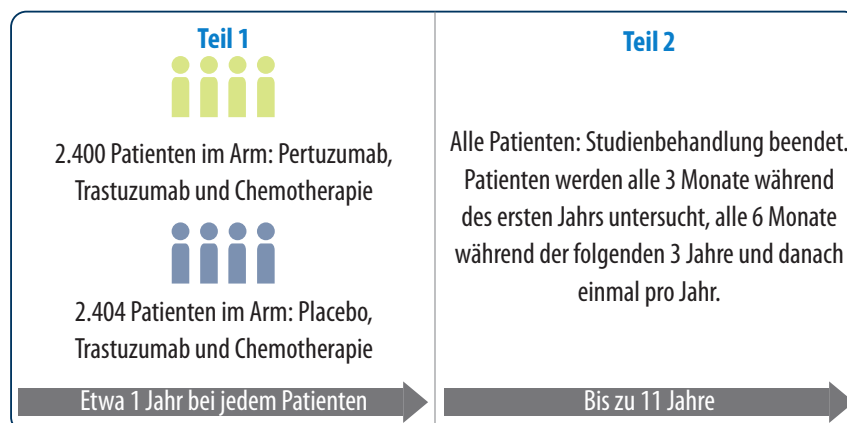
- Alle 3 Wochen erhielten Sie Chemotherapie und Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab oder einem Placebo. Sie erhielten Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab oder einem Placebo für einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr.
- Sie erhielten eventuell eine sogenannte „Hormontherapie“, wenn es sich bei Ihrem Tumor um einen „Hormonrezeptor-positiven“ Tumor handelte. Mit dieser Therapie wäre begonnen worden, nachdem Sie Ihre Chemotherapie beendet hatten. Sie erhielten eventuell auch Strahlentherapie. Mit dieser Therapie wäre auf Anraten Ihrer Studienärzte begonnen worden, nachdem Sie Ihre Chemotherapie beendet hatten.

Teil 2 begann etwa 1 Monat nach Ihrer letzten Behandlung als Sie zu einer Nachfolgeuntersuchung in Ihrem Studienzentrum waren. Die Studienärzte untersuchten Ihr Herz und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand. Sie untersuchten zudem, ob Ihr Krebs zurückgekommen war und ob Sie Krebs-Medikamente einnahmen.

Es folgen weitere Nachfolgeuntersuchungen in Ihrem Studienzentrum nach Beendigung Ihrer Behandlung. Die Studienärzte werden weiterhin verfolgen, wie es Ihnen seit Beendigung Ihrer Behandlung geht. Nachfolgeuntersuchungen erfolgen weiterhin:

- Alle 3 Monate während des ersten Jahres
- Alle 6 Monate während der folgenden 3 Jahre
- Danach einmal pro Jahr

Die folgende Grafik zeigt, was während der Studienphasen geschah.



Inwiefern hilft diese Studie den Patienten und Forschern?

Die APHINITY-Studie dauert derzeit noch an und die Studienärzte sammeln weiterhin Informationen von allen Teilnehmern, die sich noch in der Studie befinden. Falls Sie noch an der Studie teilnehmen, werden Ihre kontinuierlichen Studienbesuche den Forschern weitere Ergebnisse liefern und ihnen dabei helfen, wichtige Informationen über die Studienbehandlungen zu erhalten.

Ärzte und Forscher studieren die Ergebnisse vieler Studien, um zu entscheiden, welche Medikamente am wirksamsten und sichersten für Patienten sind. Eine einzige umfangreiche Studie hat die hier dargestellten Ergebnisse ergeben. Andere Studien können zusätzliche Informationen liefern.

Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?

Weitere Informationen zur APHINITY-Studie finden Sie online unter:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022902-41>

Falls Sie Fragen zu den Ergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit dem Arzt/der Ärztin, dem Studienassistent/der Studienassistentin oder einem anderen Mitglied des Studienteams in Ihrem Studienzentrum.

Vollständiger Titel Ihrer Studie: Ein randomisierter, multizentrischer, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Vergleich von Chemotherapie plus Trastuzumab plus Placebo versus Chemotherapie plus Trastuzumab plus Pertuzumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit operablem HER2-positivem primärem Brustkrebs

Adresse und Telefonnummer des Sponsors dieser Studie:

F. Hoffmann-La Roche Grenzacherstraße 124, CH-4070 Basel, Schweiz

+41-61-688-1111

Vielen Dank

Patienten einer klinischen Studie gehören zu einer großen Gemeinschaft von Menschen auf der ganzen Welt, die an der klinischen Forschung teilnehmen. Sie helfen Forschern bei der Beantwortung wichtiger Fragen zur Gesundheit und bei der Entdeckung neuer medizinischer Behandlungen für Patienten.

Wir danken Ihnen für Ihre Beteiligung an dieser klinischen Forschung.



„The Center for Information & Study on Clinical Research Participation“ (CISCRP) ist eine gemeinnützige Organisation, deren Hauptanliegen es ist, die Öffentlichkeit über die Teilnahme an klinischen Forschungsprojekten aufzuklären und zu informieren. CISCRP ist weder an der Rekrutierung von Patienten für klinische Studien, noch an der Durchführung von klinischen Studien beteiligt.

CISCRP One Liberty Square, Suite 510, Boston, MA 02109 USA • 1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org