

## Klinische onderzoeksresultaten – Samenvatting

### Een studie om ‘ipatasertib + chemotherapie’ met ‘placebo + chemotherapie’ te vergelijken – bij patiënten met een niet-opereerbare of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker

Zie aan het einde van de samenvatting de volledige titel van de studie.

#### Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie die in dit document ‘studie’ wordt genoemd. Deze samenvatting is geschreven voor:

- algemene burgers
- **deelnemers** – dit zijn patiënten met borstkanker die deelnamen aan de studie

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die bekend is op het moment van het opstellen ervan.

De studie begon in augustus 2014 en eindigde in juli 2019. Deze samenvatting werd geschreven nadat de studie is beëindigd.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Informatie uit verschillende studies is vaak nodig om dergelijke vragen te beantwoorden. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting.
- Praat altijd met je arts voordat je beslissingen neemt over je behandeling.

#### De inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie nam er deel aan deze studie?
3. Wat is er gebeurd tijdens de studie?
4. Wat waren de resultaten van de studie?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft deze studie geholpen bij het wetenschappelijk onderzoek?
7. Zijn er plannen voor andere studies?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

#### Dank aan de mensen die deelnamen aan deze studie

De patiënten die deelnamen hebben onderzoekers geholpen bij het beantwoorden van belangrijke vragen over borstkanker en het studiegeneesmiddel.

## Belangrijke informatie over deze studie

- In deze studie werden alle patiënten met triple-negatieve borstkanker dezelfde chemotherapie voorgeschreven.
- Naast chemotherapie werd de helft van de patiënten een experimenteel geneesmiddel (ipatasertib) voorgeschreven en de andere helft - pillen die geen geneesmiddel bevatten (placebo).
- Deze studie werd uitgevoerd om na te gaan of het toevoegen van ipatasertib bij chemotherapie beter was dan wanneer er geen geneesmiddel (placebo) werd gecombineerd met chemotherapie.
- Deze studie omvatte 124 patiënten in 8 landen.
- Uit de studie bleek dat ipatasertib + chemotherapie beter was dan placebo + chemotherapie.
- Er waren meer bijwerkingen bij patiënten die ipatasertib kregen dan bij patiënten die placebo kregen.
- Dit rapport werd geschreven nadat de studie werd voltooid.

## 1. Algemene informatie over deze studie

### Waarom wordt deze studie uitgevoerd?

**Triple-negatieve borstkanker (TNBC)** treedt op bij 15-20% van alle patiënten met borstkanker. Een biopt toont bepaalde kenmerken van het tumorweefsel:

- de afwezigheid van hormoonreceptoren voor oestrogeen;
- de afwezigheid van hormoonreceptoren voor progesteron;
- de afwezigheid van humane epidermale groeifactor 2.

Patiënten bij wie de diagnose van gemetastaseerde ziekte (kanker die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam) hebben een kortere levensduur, met ongeveer 15 van de 100 patiënten (15%) die 5 jaar na de diagnose verder blijven leven.

Er is een behoefte aan nieuwe geneesmiddelen die de levensduur van patiënten met TNBC kunnen verbeteren.

Ze wilden weten wat de effecten – goede, slechte of geen – zouden zijn als een nieuw kankergeneesmiddel werd gegeven aan patiënten met TNBC in combinatie met chemotherapie.

## **Wat was het studiegeneesmiddel?**

---

**Ipatasertib**, ook bekend als GDC-0068, is een geneesmiddel dat wordt gegeven aan mensen in andere studies en veilig is bevonden voor mensen. Hier is hoe het geneesmiddel werkt:

- **De Akt-pathway** is een van verschillende pathways in de menselijke cel voor de bevordering van groei en overleving.
- Bij patiënten die chemotherapie krijgen om kankercellen te doden, kunnen de kankercellen soms muteren (wijzigen) en de activiteit van de Akt-pathway verhogen.
- Dit betekent dat chemotherapie kankercellen die de activiteit van de Akt-pathway niet zou kunnen doden en dat deze beter in staat zijn om te groeien en te overleven.
- Ipatasertib remt de Akt-pathway, wat zorgt voor het afsterven van kankercellen.

Ipatasertib werd vergeleken met een '**placebo**'.

- In dit onderzoek kregen sommige patiënten ipatasertib terwijl anderen een placebo kregen.
- De placebo zag er hetzelfde uit als ipatasertib maar heeft geen echt geneesmiddel.

## **Wat wilden onderzoekers te weten komen?**

---

De onderzoekers hebben deze studie gedaan om het studiegeneesmiddel te vergelijken tegen de placebo.

**De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:**

1. Verbeterd het toevoegen van ipatasertib aan chemotherapie het resultaat voor patiënten met TNBC?

**Andere vragen die onderzoekers wilden beantwoorden waren:**

2. Welk effect heeft ipatasertib op patiënten met TNBC met bepaalde genetische mutaties (PTEN-lage tumoren)?
3. Welk effect heeft ipatasertib op patiënten met TNBC met bepaalde genetische mutaties (door PI3K/Akt-pathway geactiveerde tumoren)?
4. Is ipatasertib veilig en kunnen patiënten de bijwerkingen verdragen wanneer gebruikt in combinatie met chemotherapie?

## **Wat voor soort studie was dit?**

---

Er zijn verschillende manieren om deze studie te beschrijven.

- **Fase 2 studie**  
Fase 2 studies worden uitgevoerd om te weten te komen of een studiegeneesmiddel werkzaam is voor patiënten.
- **Placebogecontroleerde studie**  
Sommige mensen kregen ipatasertib terwijl anderen een placebo kregen. Zo kregen alle patiënten een behandeling en kon het daadwerkelijke effect van het geneesmiddel worden vergeleken met de placebo.

- **Gerandomiseerde studie**  
Een computer besliste willekeurig welke patiënt werd toegewezen aan de geneesmiddelgroep en welke patiënt werd toegewezen aan de placebogroep. Onderzoekers en patiënten hadden hierover geen controle.
- **Dubbelblinde studie**  
De onderzoekers en patiënten wisten niet welke patiënt het studiegeneesmiddel kreeg en welke patiënt de placebo kreeg. Dat maakt dit een dubbelblinde studie.
- **Studie van combinatiebehandeling**  
Patiënten kregen ipatasertib of placebo in combinatie met chemotherapie.

## Wanneer en waar vond de studie plaats?

De studie begon in augustus 2014 en eindigde in juli 2019. De studie vond plaats in:

- België
- Frankrijk
- Italië
- Singapore
- Zuid-Korea
- Spanje
- Taiwan
- Verenigde Staten

Deze samenvatting werd geschreven nadat de studie is beëindigd.

## 2. Wie nam er deel aan deze studie?

De patiënten die TNBC hadden die is bevestigd door een tumorbiopsietest konden aan deze studie deelnemen als:

- hun tumoren niet konden geopereerd worden;
- ze kanker hadden die gevorderd is terwijl deze op de oorspronkelijke plaats is gebleven, of als deze is uitgezaaid naar andere delen (gemetastaseerd).

Er waren 124 patiënten met TNBC die hebben deelgenomen aan deze studie. Er kregen een totaal van 122 patiënten studiebehandeling en 2 werden er ingeschreven maar kregen geen behandeling in de studie.

Alle patiënten waren vrouwen (100%). De meeste patiënten waren Aziatisch (47%) of blank (44%). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 54 jaar. De jongste patiënt was 26 jaar. De oudste patiënt was 81 jaar oud.

Er zijn 2 behandelingsgroepen:

<b>placebo + chemotherapie</b>	<b>ipatasertib + chemotherapie</b>
Totaal = 62 patiënten Gemiddelde leeftijd = 53 jaar Aziatisch: 48%; Blank: 44%	Totaal = 62 patiënten Gemiddelde leeftijd = 54 jaar Aziatisch: 45%; blank: 42%

### **Wat was vereist voor patiënten om deel te nemen aan deze studie**

1. Schriftelijke toestemming verstrekken om vrijwillig deel te nemen aan deze studie.
2. Minstens 18 jaar oud zijn.
3. Instemmen met het ondergaan van een tumorbiopsie vóór de aanvang van de behandeling.
4. Een bloedtest ondergaan in de 2 weken vóór het begin, en resultaten moeten aangeven dat patiënten voor de rest gezond zijn.
5. Instemmen met het gebruik van gezinsplanningsmethoden om zwangerschappen te voorkomen tijdens de studie.

### **Welke voorwaarden sloten patiënten uit van deelname aan deze studie**

1. Patiënten die op om het even welk moment bepaalde kankerbehandelingen kregen.
2. Patiënten die bepaalde behandelingen kregen na de diagnose van een lokaal gevorderde tumor of gemetastaseerde tumor kunnen niet aan deze studie deelnemen.
3. Patiënten die niet voldeden aan criteria inzake algemene gezondheid om te kunnen deelnemen aan deze studie.

## **3. Wat is er gebeurd tijdens de studie?**

De '**behandeling**' was ofwel het studiegeneesmiddel of de placebo in combinatie met chemotherapie. Patiënten wisten niet of zij ipatasertib of placebo kregen.

### **Hoe en wanneer werden behandelingen toegediend?**

Patiënten namen deel aan de studie en begonnen met hun behandelingen op verschillende tijdstippen.

Het duurde 4 weken (dag 1–28) om 1 behandelingscyclus te krijgen:

- Vanaf dag 1 kreeg elke patiënt chemotherapie intraveneus (per i.v.) eenmaal per week in totaal 3 behandelingen in één cyclus (dag 1, 8, 15). Patiënten bezochten het ziekenhuis voor chemotherapie (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>).
- Vanaf dag 1 nam elke patiënt een pil per dag, via de mond (oraal), gedurende 3 weken (dag 1–21). De pil was ipatasertib (400 mg) of placebo. Patiënten kunnen hun pillen thuis nemen.
- Patiënten kregen geen behandeling tijdens de laatste week van elke cyclus.

Elke behandelingscyclus werd herhaald totdat de patiënten met de behandeling stopten.

## Wat is er gebeurd nadat de behandeling begon?

Patiënten konden stoppen met de behandeling voor een van de volgende redenen:

- Hun ziekte is erger geworden.
- Ze konden de bijwerkingen van de behandeling niet verdragen.
- Ze koos ervoor om zich uit de studie terug te trekken.
- De studie werd stopgezet of was afgerond.

Patiënten werden onderzocht en kregen medische testen tijdens de studie. Ze werden behandeld voor bijwerkingen als dat nodig was.

Wanneer patiënten met hun behandeling stopten, werden ze gevolgd tot ze besloten te stoppen met deelname aan de studie, ze overleden, of niet meer bereikbaar waren voor het opvolgingsproces – zoals bv. een patiënt die naar een ander adres verhuisde.

## 4. Wat waren de resultaten van de studie?

Hoewel patiënten niet wisten of zij ipatasertib of de placebo kregen, konden ze de behandeling op elk gewenst moment en om welke reden dan ook stopzetten.

Daarom varieerde de tijd waarin patiënten werden behandeld. Hier volgen de tijdsvergelijkingen voor de twee behandelingsgroepen:

<b>placebo + chemotherapie</b>	<b>ipatasertib + chemotherapie</b>
De helft van deze groep ging verder met hun behandeling voor <b>3,5 maanden</b> (gemiddeld)	De helft van deze groep ging verder met hun behandeling voor <b>5,3 maanden</b> (gemiddeld)
Langste tijd in behandeling voor patiënten: 27 maanden	Langste tijd in behandeling voor patiënten: 43 maanden

### Vraag 1: Verbetert het toevoegen van ipatasertib aan chemotherapie het resultaat voor patiënten met TNBC?

Onderzoekers namen de tijd op vanaf het begin van de behandeling tot de borstkanker van de patiënt erger werd. Dit staat bekend als **progressievrije overleving (PFS)**.

**PFS vertelt u** hoelang de patiënt in staat is om te leven zonder dat de ziekte erger worden of de patiënt overleed sinds het begin van de behandeling. Dit is een gemiddeld cijfer, berekend op basis van de resultaten van de gehele groep.

<b>placebo + chemotherapie</b>	<b>ipatasertib + chemotherapie</b>
Alle patiënten: <b>PFS = 4,9 maanden</b>	Alle patiënten: <b>PFS = 6,2 maanden</b>

Patiënten die ipatasertib + chemotherapie kregen hadden een langere PFS dan degenen die placebo + chemotherapie kregen.

**Vraag 2:** Welk effect heeft ipatasertib op patiënten met TNBC met een bepaalde genetische mutatie (PTEN-lage tumoren)?

---

<b>placebo + chemotherapie</b> Patiënten met PTEN-lage tumoren: <b>PFS = 3,6 maanden</b>	<b>ipatasertib + chemotherapie</b> Patiënten met PTEN-lage tumoren: <b>PFS = 6,2 maanden</b>
--	--

Deze analyse omvatte enkel patiënten die een bepaalde mutatie hadden (PTEN-lage tumoren). Patiënten die ipatasertib + chemotherapie kregen hadden een langere PFS dan degenen die placebo + chemotherapie kregen.

**Vraag 3:** Welk effect heeft ipatasertib op patiënten met TNBC met een bepaalde genetische mutatie (door PI3K/Akt-pathway geactiveerde tumoren)?

---

<b>placebo + chemotherapie</b> Patiënten met door PI3K/Akt-pathway geactiveerde tumoren: <b>PFS = 4,9 maanden</b>	<b>ipatasertib + chemotherapie</b> Patiënten met door PI3K/Akt-pathway geactiveerde tumoren: <b>PFS = 9,0 maanden</b>
---	---

Deze analyse omvatte enkel patiënten van wie de tumoren een bepaalde mutatie hadden (door PI3K/Akt-pathway geactiveerde tumoren). Patiënten die ipatasertib + chemotherapie kregen hadden een langere PFS dan degenen die placebo + chemotherapie kregen.

**Vraag 4:** Is ipatasertib veilig en kunnen patiënten de bijwerkingen verdragen wanneer gebruikt in combinatie met chemotherapie?

---

Over het algemeen vonden onderzoekers dat ipatasertib veilig was en verdragen kan worden.

## 5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische problemen (zoals hoofdpijn) die tijdens de studie gebeuren en gerelateerd zijn aan de behandeling die tijdens de studie wordt gegeven.

- Niet alle patiënten in een studie hebben alle of sommige van de bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de studie.
- Vaak voorkomende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen staan vermeld in de volgende rubrieken.

### De meest voorkomende bijwerkingen

---

De meest voorkomende bijwerkingen staan hier vermeld – waargenomen bij 10% of meer patiënten in beide groepen. Bijwerkingen zijn alle symptomen waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met een van de studiebehandelingen.

Bijwerkingen	Groep placebo + chemotherapie	Groep ipatasertib + chemotherapie
Diarree	10 patiënten (16%)	56 patiënten (92%)
Haarverlies (alopecie)	29 patiënten (47%)	33 patiënten (54%)
Een ziek gevoel in de maag (misselijkheid)	17 patiënten (27%)	29 patiënten (48%)
Gevoel van vermoeidheid (vermoeidheid)	19 patiënten (31%)	16 patiënten (26%)
Tintelingen en gevoeligheid in lichaamsdelen (perifere sensorische neuropathie)	10 patiënten (16%)	16 patiënten (26%)
Zich zwak voelen (asthenie)	6 patiënten (10%)	14 patiënten (23%)
Uitslag	11 patiënten (18%)	14 patiënten (23%)
Laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)	14 patiënten (23%)	13 patiënten (21%)
Spierpijn (myalgie)	13 patiënten (21%)	13 patiënten (21%)
Braken	10 patiënten (16%)	12 patiënten (20%)
Ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis)	5 patiënten (8%)	11 patiënten (18%)
Zenuwpijn in lichaamsdelen (perifere neuropathie)	14 patiënten (23%)	11 patiënten (18%)
Niet hongerig (verminderde eetlust)	10 patiënten (16%)	11 patiënten (18%)
Laag aantal witte bloedcellen (aantal neutrofielen verlaagd)	9 patiënten (15%)	9 patiënten (15%)
Puistachtige bultjes op grote delen van het lichaam (acneïforme dermatitis)	5 patiënten (8%)	9 patiënten (15%)
Sterke jeuk van de huid (pruritus)	3 patiënten (5%)	9 patiënten (15%)
Duizeligheid	6 patiënten (10%)	8 patiënten (13%)
Maagpijn (buikpijn)	4 patiënten (7%)	8 patiënten (13%)
Harde stoelgang	3 patiënten (5%)	6 patiënten (10%)
Laag aantal rode bloedcellen (anemie)	7 patiënten (11%)	6 patiënten (10%)
Gevoelloosheid of een brandend gevoel in lichaamsdelen (paresthesie)	7 patiënten (11%)	5 patiënten (8%)
Indigestie (dyspepsie)	6 patiënten (10%)	4 patiënten (7%)

## Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, zorg in het ziekenhuis vereist, of blijvende problemen veroorzaakt.

Alle ernstige bijwerkingen staan hier vermeld. Ernstige bijwerkingen zijn alle ernstige symptomen waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met een van de studiebehandelingen.



<b>Ernstige bijwerkingen</b>	<b>Groep placebo + chemotherapie</b>	<b>Groep ipatasertib + chemotherapie</b>
Diarree	0	3 patiënten (5%)
Pneumonie	0	2 patiënten (3%)
Koorts met een laag aantal witte bloedcellen (febriële neutropenie)	0	2 patiënten (3%)
Een soort pneumonie die minder ernstig is (atypische pneumonie)	0	1 patiënt (2%)
Verstopping van een groot bloedvat (embolie)	0	1 patiënt (2%)
Een ziek gevoel in de maag (misselijkheid)	0	1 patiënt (2%)
Koorts (pyrexie)	0	1 patiënt (2%)
Verminderd aantal witte bloedcellen (neutrofielen)	0	1 patiënt (2%)
Gewijzigde leverfunctie (cholestase)	1 patiënt (2%)	0
Celdood	1 patiënt (2%)	0
Afname van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed (pancytopenie)	1 patiënt (2%)	0
Ontsteking van de urineblaas (cystitis)	1 patiënt (2%)	0

## Sterfgevallen

Aan het einde van de studie zijn 87 patiënten (70%) overleden. Dit omvatte 46 patiënten (74%) in de groep placebo + chemotherapie, en 41 patiënten (66%) in de groep ipatasertib + chemotherapie. De meest voorkomende oorzaak van overlijden was progressie van de ziekte, die voorviel bij 38 patiënten (61%) in de groep placebo + chemotherapie en 39 patiënten (63%) in de groep ipatasertib + chemotherapie.

## 6. Hoe heeft deze studie geholpen bij het wetenschappelijk onderzoek?

Deze studie onderzocht het effect van het toevoegen van een experimenteel geneesmiddel (ipatasertib) bij chemotherapie voor de behandeling van patiënten met TNBC die niet kan worden behandeld met een operatie, of die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam.

Onderzoekers hebben ontdekt dat het toevoegen van ipatasertib bij chemotherapie PFS verbeterde voor patiënten in vergelijking met het toevoegen van placebo bij chemotherapie.

Onderzoekers hebben ook geleerd dat de bijwerkingen van het studiegeneesmiddel door patiënten kan worden verdragen.

Over het algemeen verzamelden onderzoekers genoeg bewijs om verdere deelname met andere onderzoeken van het studiegeneesmiddel voor kankerpatiënten te ondersteunen. De resultaten van deze fase 2-studie leidde tot een fase 3-studie van dezelfde behandelingscombinatie voor patiënten met TNBC.

## 7. Zijn er plannen voor andere studies?

Er zijn verschillende studies voor ipatasertib.  
Ze zijn hier te vinden:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ipatasertib&cntry=&state=&city=&dist=>

## 8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U vindt meer informatie over deze studie op de websites die hieronder vermeld staan:

- Register van klinische studies van de Wereldgezondheidsorganisatie:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162719>
- Register van klinische studies van de VS:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162719>
- Register van klinische studies van de EU:  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000469-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000469-35)

Als u meer wilt weten over de resultaten van deze studie:

- De volledige titel van de relevante wetenschappelijke paper is:  
'Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (LOTUS): een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2-studie'.
- De auteurs van de wetenschappelijke paper zijn:  
Sung-Bae Kim, Rebecca dentaal, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, en anderen.
- De paper is gepubliceerd in het tijdschrift:  
Lancet, volume nummer 18, op pagina 1360-1372.

## Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

Als u verdere vragen hebt na het lezen van deze samenvatting:

- Bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier in  
<https://forpatients.roche.com/en/About.html>  
of neem contact op met een vertegenwoordiger bij uw plaatselijk kantoor van Roche.

Als u deelnam aan deze studie en vragen hebt over de resultaten:

- Praat met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het ziekenhuis of kliniek van de studie.

## Wie organiseerde en betaalde voor deze studie?

Deze studie is georganiseerd en betaald door Genentech, Inc, South San Francisco, CA, VS. Genentech is onderdeel van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Bazel, Zwitserland.

## Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie is:

'Gerandomiseerde, fase 2, multicentrische, placebogecontroleerde studie van ipatasertib (GDC-0068), een remmer van Akt, in combinatie met paclitaxel als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker'.

- Het protocolnummer voor deze studie is **G029227**.
- Deze studie is bekend onder een verkorte naam, '**LOTUS**'.
- Het ClinicalTrials.gov identificatienummer voor deze studie is **NCT02162719**.
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is **2014-000469-35**.