

Résultats de l'essai clinique – Résumé destiné au

Étude visant à comparer l'association « ipatasertib + chimiothérapie » à l'association « placebo + chimiothérapie » chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif inopérable ou métastatique

Consultez la fin du résumé pour le titre complet de l'étude.

À propos de ce résumé

Ceci est un résumé des résultats d'un essai clinique, appelé une « étude » dans ce document. Ce résumé est rédigé pour :

- les membres du public
- **participantes** – il s'agit de patientes atteintes d'un cancer du sein ayant participé à l'étude

Ce résumé se base sur les informations connues au moment de sa rédaction.

L'étude a commencé en août 2014 et s'est terminée en juillet 2019. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

Aucune étude ne peut nous procurer des informations exhaustives sur les risques et les avantages d'un médicament. Il est souvent nécessaire de rassembler les informations provenant de nombreuses études pour répondre à ces questions. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études menées sur le même médicament.

- Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision fondée sur ce seul résumé.
- Il est important de toujours parler avec votre médecin avant de prendre une quelconque décision concernant votre traitement.

Contenu du résumé

1. Informations générales à propos de cette étude
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. Y a-t-il des projets pour d'autres études ?
8. Où puis-je trouver de plus amples renseignements ?

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude

Les patientes qui y ont participé ont aidé les investigateurs à répondre à d'importantes questions à propos du cancer du sein et du médicament à l'étude.

Informations importantes à propos de cette étude

- Dans cette étude, la même chimiothérapie a été prescrite à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.
- En plus de la chimiothérapie, un médicament expérimental (l'ipatasertib) a été prescrit à une moitié des patientes, et l'autre moitié a reçu des comprimés ne contenant pas de médicament actif (placebo).
- Cette étude a été menée pour déterminer si l'ajout de l'ipatasertib à la chimiothérapie était une meilleure option que lorsqu'aucun médicament (placebo) n'était associé à la chimiothérapie.
- Cette étude a inclus 124 patientes réparties dans 8 pays.
- Cette étude a révélé que l'association d'ipatasertib + chimiothérapie était une meilleure option que l'association de placebo + chimiothérapie.
- Davantage d'effets secondaires ont été observés chez les patientes ayant reçu l'ipatasertib que chez les patientes ayant reçu le placebo.
- Ce rapport a été rédigé une fois l'étude terminée.

1. Informations générales à propos de cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

Le cancer du sein triple-négatif (CSTN) affecte 15 à 20 % de l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du sein. Un échantillon de biopsie révélera certaines caractéristiques du tissu tumoral :

- l'absence de récepteurs d'œstrogènes ;
- l'absence de récepteurs de progestérone ;
- l'absence de récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2.

Les patientes diagnostiquées comme étant atteintes d'une maladie métastatique (un cancer qui s'est propagé à d'autres parties du corps) ont une durée de vie raccourcie, avec environ 15 patientes sur 100 patientes (15 %) survivant à 5 ans suite au diagnostic.

Il existe un besoin de nouveaux médicaments pouvant améliorer la durée de vie des patientes atteintes d'un CSTN.

Les investigateurs voulaient savoir quels seraient les effets – bons, mauvais, ou aucun – lorsqu'un nouveau médicament anticancéreux était administré à des patientes atteintes de CSTN en association avec une chimiothérapie.

Quel était le médicament à l'étude ?

L'**ipatasertib**, également appelé GDC-0068, est un médicament qui a été administré à des personnes dans d'autres études et s'est avéré être sans danger pour l'Homme. Voici comment le médicament fonctionne :

- **La voie Akt** est une voie parmi plusieurs autres à l'intérieur de la cellule humaine favorisant la croissance et la survie des cellules.
- Lorsque des patientes reçoivent une chimiothérapie pour tuer les cellules cancéreuses, il peut arriver parfois que les cellules cancéreuses mutent (se modifient) et augmentent l'activité de la voie Akt.
- Cela signifie que la chimiothérapie ne serait pas en mesure de tuer les cellules cancéreuses qui ont augmenté l'activité de la voie Akt et sont plus capables de croître et de survivre.
- L'ipatasertib inhibe la voie Akt, provoquant ainsi la mort des cellules cancéreuses.

Ipatesertib a été comparé à un « **placebo** ».

- Dans cette étude, certaines patientes ont reçu l'ipatasertib alors que d'autres ont reçu un placebo.
- Le placebo ressemblait à l'ipatasertib mais ne contenait aucun médicament réel.

Qu'est-ce que les investigateurs cherchent à découvrir ?

Les investigateurs ont mené cette étude pour comparer le médicament à l'étude au placebo.

La question principale à laquelle les investigateurs voulaient répondre était :

1. Est-ce que l'ajout de l'ipatasertib à la chimiothérapie améliore les résultats pour les patientes atteintes de CSTN ?

D'autres questions auxquelles les investigateurs voulaient répondre étaient :

2. Quel effet l'ipatasertib a-t-il sur les patientes atteintes de CSTN présentant certaines mutations génétiques (tumeurs exprimant faiblement PTEN) ?
3. Quel effet l'ipatasertib a-t-il sur les patientes atteintes de CSTN présentant certaines mutations génétiques (tumeurs pour lesquelles la voie PI3K/Akt est activée) ?
4. L'ipatasertib est-il sûr et les patientes peuvent-elles tolérer les effets secondaires lorsqu'il est associé à la chimiothérapie ?

Quel genre d'étude était-ce ?

Cette étude peut être décrite de plusieurs façons.

- **Étude de phase 2**
Les études de phase 2 sont menées pour déterminer si un médicament à l'étude est efficace pour les patientes.
- **Étude contrôlée par placebo**
Certaines personnes ont reçu l'ipatasertib tandis que d'autres recevront un placebo. Il en était ainsi afin que toutes les patientes reçoivent un traitement, et que l'effet réel du médicament puisse être comparé à celui du placebo.
- **Étude randomisée**
Un ordinateur a déterminé au hasard quelles patientes étaient affectées au groupe recevant le médicament et quelles patientes étaient affectées au groupe recevant le placebo. Ni les investigateurs ni les patientes ne contrôlaient ce choix.
- **Étude en double aveugle**
Ni les investigateurs ni les patientes ne savaient quelles patientes recevaient le médicament à l'étude et quelles patientes recevaient le placebo. C'est ce qui fait que cette étude est une étude en double aveugle.
- **Étude d'un traitement d'association**
Les patientes ont reçu l'ipatasertib ou un placebo en association avec une chimiothérapie.

Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu ?

L'étude a commencé en août 2014 et s'est terminée en juillet 2019. L'étude a eu lieu dans les pays suivants :

- Belgique
- France
- Italie
- Singapour
- Corée du Sud
- Espagne
- Taïwan
- États-Unis

Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

2. Qui a participé à cette étude ?

Les patientes dont le CSTN était confirmé par une biopsie tumorale pouvaient prendre part à cette étude si :

- leur tumeur ne pouvait pas être traitée chirurgicalement ;
- leur cancer était avancé sur son lieu d'origine ou s'était propagé vers d'autres parties du corps (métastasé).

124 patientes atteintes de CSTN ont participé à cette étude. Au total, 122 patientes ont reçu le traitement à l'étude et 2 ont été incluses mais n'ont reçu aucun traitement dans l'étude.

Toutes les patientes étaient des femmes (100 %). La plupart des patientes étaient asiatiques (47 %) ou blanches (44 %). La moyenne d'âge des patientes était de 54 ans. La patiente la plus jeune était âgée de 26 ans. La patiente la plus âgée était âgée de 81 ans.

Il y avait 2 groupes de traitement :

Placebo + chimiothérapie	Ipatasertib + chimiothérapie
Total = 62 patientes Âge moyen = 53 ans Asiatiques : 48 % ; Blanches : 44 %	Total = 62 patientes Âge moyen = 54 ans Asiatiques : 45 % ; Blanches : 42 %

Quelles étaient les conditions requises pour que les patientes puissent participer à cette étude

1. Fournir un consentement écrit indiquant une participation volontaire à cette étude.
2. Être âgée d'au moins 18 ans.
3. Accepter de subir une biopsie tumorale avant de commencer le traitement.
4. Subir une analyse de sang dans les 2 semaines avant de commencer, et les résultats devaient indiquer que les patientes étaient par ailleurs en bonne santé.
5. Accepter d'utiliser des méthodes de planification familiale pour prévenir les grossesses pendant la participation à cette étude.

Quelles conditions disqualifiaient les patientes, les empêchant ainsi de participer à cette étude

1. Patientes ayant reçu certains traitements contre le cancer à un moment quelconque.
2. Les patientes ayant reçu certains traitements après le diagnostic d'une tumeur localement avancée ou métastasée ne pouvaient pas participer à cette étude.
3. Patientes qui ne satisfaisaient pas aux critères de santé générale pour l'inclusion dans cette étude.

3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Le « **traitement** » était soit le médicament à l'étude soit le placebo en association avec une chimiothérapie. Les patientes ne savaient pas si elles recevaient l'ipatasertib ou le placebo.

Comment et à quel moment les traitements étaient-ils administrés ?

Les patientes ont rejoint l'étude et ont commencé leur traitement à différents moments.

Il a fallu 4 semaines (Jour 1–28) pour obtenir 1 cycle de traitement :

- À partir du Jour 1, chaque patiente a reçu une chimiothérapie par voie intraveineuse (par voie IV) une fois par semaine pour un total de 3 traitements dans un cycle (Jours 1, 8, 15). Les patientes se rendaient à l'hôpital pour recevoir la chimiothérapie (paclitaxel 80 mg/m²).
- À partir du Jour 1, chaque patiente a pris un comprimé par jour, par la bouche (voie orale), pendant 3 semaines (Jours 1 à 21). Le comprimé était soit de l'ipatasertib (400 mg) soit un placebo. Les patientes pouvaient prendre leurs comprimés à domicile.
- Les patientes ne recevaient aucun traitement pendant la dernière semaine de chaque cycle.

Chaque cycle de traitement a été répété jusqu'à ce que les patientes arrêtent le traitement.

Que s'est-il passé une fois le traitement commencé ?

Les patientes pouvaient arrêter le traitement pour l'une ou l'autre des raisons suivantes :

- leur maladie s'aggravait ;
- elles ne pouvaient pas tolérer les effets secondaires du traitement ;
- elles choisissaient de se retirer de l'étude ;
- l'étude était arrêtée ou terminée.

Les patientes ont été examinées et ont subi des tests médicaux pendant toute la durée de l'étude. Elles ont été traitées pour les effets secondaires lorsque c'était nécessaire.

Lorsque les patientes ont arrêté leur traitement, elles ont été suivies jusqu'à ce qu'elles décident d'arrêter de participer à l'étude, qu'elles décèdent, ou qu'elles soient perdues de vue pour le processus de suivi – lorsque les patientes déménageaient pour une autre adresse, par exemple.

4. Quels ont été les résultats de l'étude ?

Alors que les patientes ne savaient pas si elles recevaient l'ipatasertib ou le placebo, elles pouvaient arrêter le traitement à tout moment, pour quelque raison que ce soit.

Par conséquent, la durée du traitement des patientes variait. Voici les comparaisons de temps pour les deux groupes de traitement :

Placebo + chimiothérapie	Ipatasertib + chimiothérapie
La moitié de ce groupe a poursuivi le traitement pendant 3,5 mois (durée médiane)	La moitié de ce groupe a poursuivi le traitement pendant 5,3 mois (durée médiane)
Durée sous traitement la plus longue pour toute patiente : 27 mois	Durée sous traitement la plus longue pour toute patiente : 43 mois

Question 1 : Est-ce que l'ajout de l'ipatasertib à la chimiothérapie améliore les résultats pour les patientes atteintes de CSTN ?

Les investigateurs ont mesuré le temps entre le début du traitement et l'aggravation du cancer du sein de la patiente. C'est ce qu'on appelle la **survie sans progression (SSP)**.

La SSP indique combien de temps la patiente est capable de vivre sans que la maladie s'aggrave ou que la patiente meure, à compter du début du traitement. C'est un chiffre moyen, calculé à partir des résultats de l'ensemble du groupe.

Placebo + chimiothérapie	Ipatasertib + chimiothérapie
Toutes les patientes : SSP = 4,9 mois	Toutes les patientes : SSP = 6,2 mois

Les patientes ayant reçu l'ipatasertib + chimiothérapie ont présenté une SSP plus longue que celles ayant reçu le placebo + chimiothérapie.

Question 2 : Quel effet l'ipatasertib a-t-il sur les patientes atteintes de CSTN présentant une certaine mutation génétique (tumeurs exprimant faiblement PTEN) ?

Placebo + chimiothérapie	Ipatasertib + chimiothérapie
Patientes atteintes de tumeurs exprimant faiblement PTEN : SSP = 3,6 mois	Patientes atteintes de tumeurs exprimant faiblement PTEN : SSP = 6,2 mois

Cette analyse ne comprenait que les patientes qui présentaient une certaine mutation (tumeurs exprimant faiblement PTEN). Les patientes ayant reçu l'ipatasertib + chimiothérapie ont présenté une SSP plus longue que celles ayant reçu le placebo + chimiothérapie.

Question 3 : Quel effet l'ipatasertib a-t-il sur les patientes atteintes de CSTN présentant une certaine mutation génétique (tumeurs pour lesquelles la voie PI3K/Akt est activée) ?

Placebo + chimiothérapie Patientes atteintes de tumeurs pour lesquelles la voie PI3K/Akt est activée : SSP = 4,9 mois	Ipatesertib + chimiothérapie Patientes atteintes de tumeurs pour lesquelles la voie PI3K/Akt est activée : SSP = 9,0 mois
---	---

Cette analyse ne comprenait que les patientes dont les tumeurs présentaient une certaine mutation (tumeurs pour lesquelles la voie PI3K/Akt était activée). Les patientes ayant reçu l'ipatasertib + chimiothérapie ont présenté une SSP plus longue que celles ayant reçu le placebo + chimiothérapie.

Question 4 : L'ipatasertib est-il sûr et les patientes peuvent-elles tolérer les effets secondaires lorsqu'il est associé à la chimiothérapie ?

Dans l'ensemble, les chercheurs ont pensé que l'ipatasertib était sûr et pouvait être toléré.

5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux non désirés (comme un mal de tête) qui surviennent pendant l'étude et sont liés au traitement administré pendant l'étude.

- Tous les patients participant à une étude ne présentent pas tous les effets secondaires observés dans l'étude, voire même un quelconque des effets secondaires.
- Les effets secondaires fréquents et les événements indésirables sérieux sont énumérés dans les sections suivantes.

Effets secondaires les plus fréquents

Les effets secondaires les plus fréquents sont énumérés ici – observés chez 10 % ou plus des patientes dans l'un ou l'autre groupe. Les effets secondaires sont des symptômes jugés liés à l'un des traitements à l'étude.

Les effets secondaires	Groupe du placebo + chimiothérapie	Groupe de l'ipatasertib + chimiothérapie
Diarrhée	10 patientes (16 %)	56 patientes (92 %)
Perte de cheveux (alopécie)	29 patientes (47 %)	33 patientes (54 %)
Sensation de malaise à l'estomac (nausées)	17 patientes (27 %)	29 patientes (48 %)
Sensation de fatigue (fatigue)	19 patientes (31 %)	16 patientes (26 %)
Picotements et sensibilité de certaines parties de l'organisme (neuropathie sensorielle périphérique)	10 patientes (16 %)	16 patientes (26 %)
Sensation de faiblesse (asthénie)	6 patientes (10 %)	14 patientes (23 %)
Éruption cutanée	11 patientes (18 %)	14 patientes (23 %)
Faible numération de globules blancs (neutropénie)	14 patientes (23 %)	13 patientes (21 %)
Douleurs musculaires (myalgie)	13 patientes (21 %)	13 patientes (21 %)
Vomissements	10 patientes (16 %)	12 patientes (20 %)
Inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)	5 patientes (8 %)	11 patientes (18 %)
Douleur neurologique dans certaines parties de l'organisme (neuropathie périphérique)	14 patientes (23 %)	11 patientes (18 %)
Ne pas avoir faim (diminution de l'appétit)	10 patientes (16 %)	11 patientes (18 %)
Faible numération de globules blancs (diminution du nombre de neutrophiles)	9 patientes (15 %)	9 patientes (15 %)
Bosses ressemblant à des boutons réparties sur de grandes surfaces du corps (dermatite acnéiforme)	5 patientes (8 %)	9 patientes (15 %)
Fortes démangeaisons de la peau (prurit)	3 patientes (5 %)	9 patientes (15 %)
Étourdissements	6 patientes (10 %)	8 patientes (13 %)
Douleurs à l'estomac (abdominales)	4 patientes (7 %)	8 patientes (13 %)
Constipation	3 patientes (5 %)	6 patientes (10 %)
Faible nombre de globules rouges (anémie)	7 patientes (11 %)	6 patientes (10 %)
Engourdissement ou sensation de brûlure dans certaines parties du corps (paresthésie)	7 patientes (11 %)	5 patientes (8 %)
Indigestion (dyspepsie)	6 patientes (10 %)	4 patientes (7 %)

Événements indésirables sérieux

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met en jeu le pronostic vital, nécessite des soins hospitaliers, ou provoque des problèmes durables.

Tous les événements indésirables sérieux sont énumérés ici. Les événements indésirables sérieux sont des symptômes graves considérés comme étant liés à l'un des traitements à l'étude.

Événements indésirables sérieux	Groupe du placebo + chimiothérapie	Groupe de l'ipatasertib + chimiothérapie
Diarrhée	0	3 patientes (5 %)
Pneumonie	0	2 patientes (3 %)
Fièvre avec faible nombre de globules blancs (neutropénie fébrile)	0	2 patientes (3 %)
Un type de pneumonie moins sévère (pneumonie atypique)	0	1 patiente (2 %)
Blocage dans un vaisseau sanguin majeur (embolie)	0	1 patiente (2 %)
Sensation de malaise au niveau de l'estomac (nausées)	0	1 patiente (2 %)
Fièvre (pyrexie)	0	1 patiente (2 %)
Diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles)	0	1 patiente (2 %)
Altération de la fonction hépatique (cholestase)	1 patiente (2 %)	0
Mort cellulaire	1 patiente (2 %)	0
Diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs, et de plaquettes dans le sang (pancytopénie)	1 patiente (2 %)	0
Inflammation de la vessie (cystite)	1 patiente (2 %)	0

Décès

À la fin de l'étude, 87 patientes (70 %) étaient décédées. Cela comprenait 46 patientes (74 %) dans le groupe du placebo + chimiothérapie, et 41 patientes (66 %) dans le groupe de l'ipatasertib + chimiothérapie. La cause de décès la plus fréquente était la progression de la maladie, ce qui correspondait à 38 patientes (61 %) dans le groupe du placebo + chimiothérapie et 39 patientes (63 %) dans le groupe de l'ipatasertib + chimiothérapie.

6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

Cette étude a examiné l'effet de l'ajout d'un médicament expérimental (l'ipatasertib) à la chimiothérapie pour le traitement de patientes atteintes d'un CSTN ne pouvant pas être traité par chirurgie, ou qui s'était propagé à d'autres parties du corps.

Les investigateurs ont découvert que l'ajout de l'ipatasertib à la chimiothérapie améliorait la SSP des patientes, en comparaison à l'ajout d'un placebo à la chimiothérapie.

Les chercheurs ont également appris que les effets secondaires du médicament de l'étude pouvaient être tolérés par les patientes.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont recueilli suffisamment de preuves pour appuyer la poursuite plus approfondie de la recherche avec d'autres investigations du médicament de l'étude pour les patientes cancéreuses. Les résultats de cette étude de phase 2 ont conduit à une étude de phase 3 portant sur cette même association de traitements pour les patientes atteintes de CSTN.

7. Y a-t-il des projets pour d'autres études ?

Il existe plusieurs études portant sur l'ipatasertib.

Elles peuvent être consultées ici :

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

8. Où puis-je trouver de plus amples renseignements ?

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur les sites Web indiqués ci-dessous :

- Le registre des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la Santé : <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162719>
- Le registre des essais cliniques des États-Unis : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162719>
- Le registre des essais cliniques de l'Union européenne : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000469-35

Si vous souhaitez en savoir plus sur les résultats de cette étude :

- Le titre complet de l'article scientifique pertinent est : « Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. »
- Les auteurs de l'article scientifique sont : Sung-Bae Kim, Rebecca Dent, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, et autres.
- L'article est publié dans la revue scientifique : Lancet, volume numéro 18, pages 1 360-1 372.

Qui puis-je contacter si j'ai des questions concernant cette étude ?

Si vous avez d'autres questions après avoir lu ce résumé :

- Consultez la plateforme ForPatients et complétez le formulaire de contact <https://forpatients.roche.com/en/About.html> ou contactez un représentant du bureau Roche local.

Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions sur les résultats :

- Parlez avec le médecin ou le personnel de l'étude à l'hôpital ou la clinique de l'étude.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par Genentech, Inc., South San Francisco, CA, ÉTATS-UNIS. Genentech fait partie de F. Hoffmann-La Roche Ltd., dont le siège social est situé à Bâle, en Suisse.

Titre complet de l'étude et autres informations d'identification

Le titre complet de cette étude est :

« Randomized, Phase II, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Ipatasertib (GDC-0068), an Inhibitor of Akt, in Combination with Paclitaxel as Front-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer ».

- Le numéro de protocole pour cette étude est **G029227**
- Cette étude est connue par un nom abrégé, qui est « **LOTUS** ».
- L'identifiant ClinicalTrials.gov pour cette étude est **NCT02162719**.
- Le numéro EudraCT pour cette étude est **2014-000469-35**.