

Résultats de l'essai clinique – Résumé pour non-

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 voir 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 :

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

Ce résumé est basé sur les informations connues au moment de la 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 à elle seule nous informer sur tous les risques et les avantages d'un médicament. Il est souvent nécessaire de rassembler des informations provenant de plusieurs études pour répondre à ces questions. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

- Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions fondées uniquement sur ce résumé.
- Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions 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. Quelle a été la contribution de cette étude à la recherche ?
7. Y a-t-il des projets d'autres études ?
8. Où trouver plus d'informations ?

Merci aux personnes qui ont pris part à cette étude

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

Informations clés 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 (le 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 (le placebo) n'était associé à la chimiothérapie.
- Cette étude incluait 124 patientes réparties dans 8 pays.
- Cette étude a révélé que l'association ipatasertib + chimiothérapie était une meilleure option que l'association 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 menée ?

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) affecte 15 à 20 % de l'ensemble des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein. Un échantillon de biopsie révèle certaines caractéristiques du tissu tumoral :

- l'absence de récepteurs d'œstrogènes ;
- l'absence de récepteurs de progestérone ;
- l'absence de 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 (15 %) survivant 5 ans après le diagnostic.

Il est nécessaire de trouver de nouveaux médicaments pouvant améliorer la durée de vie des patientes atteintes d'un CSTN.

Les chercheurs voulaient connaître 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 sans danger pour l'Homme. Voici le mode d'action du médicament :

- **La voie Akt** est une voie parmi plusieurs autres présentes à l'intérieur de la cellule humaine qui favorise la croissance et la survie des cellules.
- Lorsque les patients reçoivent une chimiothérapie pour tuer les cellules cancéreuses, il peut arriver 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.

L'ipatasertib 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 chercheurs voulaient savoir ?

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

La question principale à laquelle les chercheurs 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 chercheurs 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 P13K/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 ?

De quel genre d'étude s'agissait-il ?

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 patients.
- **Étude contrôlée par placebo**
Certaines personnes ont reçu l'ipatasertib tandis que d'autres ont reçu 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 aux groupes recevant le médicament et quelles patientes étaient affectées au groupe recevant le placebo. Ni les chercheurs ni les patientes ne contrôlaient ce choix.
- **Étude en double aveugle**
Ni les chercheurs 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 combiné**
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 le site d'origine ou s'était propagé vers d'autres parties du corps (métastasé).

Il y a eu 124 patientes atteintes de CSTN dans 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	lpatasertib + 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 généraux de santé 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'un ou l'autre des motifs suivants :

- 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, 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 une comparaison des durées 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 chercheurs 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 souhaités (comme un mal de tête) qui surviennent pendant l'étude et sont liés au traitement administré pendant l'étude.

- Les patients qui participent à une étude ne présentent pas tous les effets secondaires observés dans l'étude, voire même un des effets secondaires.
- Les effets secondaires fréquents et les événements indésirables graves 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 considérés comme liés à l'un des traitements à l'étude.

Effets secondaires	Groupe placebo + chimiothérapie	Groupe ipatasertib + chimiothérapie
Diarrhée	10 patientes (16 %)	56 patientes (92 %)
Perte de cheveux (alopécie)	29 patientes (47 %)	33 patientes (54 %)
Sensation de malaise au niveau de 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 %)
Perte de la 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 %)
Petits boutons répartis 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 %)

Effets secondaires graves

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 effets secondaires graves sont énumérés ici. Les effets secondaires graves sont des symptômes graves considérés comme liés à l'un des traitements à l'étude.

Effets secondaires graves	Groupe placebo + chimiothérapie	Groupe 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 %)
Pneumonie de type moins sévère (pneumonie atypique)	0	1 patiente (2 %)
Obstruction dans un vaisseau sanguin majeur (embolie)	0	1 patiente (2 %)
Sensation de malaise à 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. Il s'agissait de 46 patientes (74 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie, et 41 patientes (66 %) dans le groupe 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 placebo + chimiothérapie et 39 patientes (63 %) dans le groupe ipatasertib + chimiothérapie.

6. Quelle a été la contribution de cette étude à 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 chercheurs 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 des recherches avec d'autres investigations sur le médicament à l'étude pour les patients cancéreux. 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 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 trouver plus d'informations ?

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur les sites Internet répertoriés 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 concerné 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, aux 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 pris part à cette étude et que vous avez des questions sur les résultats :

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

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