

Risultati della sperimentazione clinica – Riepilogo per non

Studio per confrontare “ipatasertib + chemioterapia” con “placebo + chemioterapia” – in pazienti con carcinoma mammario non operabile o con carcinoma mammario triplo negativo metastatico

Vedere la fine del riepilogo per il titolo completo dello studio.

Informazioni sul presente riepilogo

Si tratta di un riepilogo dei risultati di una sperimentazione clinica chiamata “studio” nel presente documento. Il presente riepilogo è stato redatto per:

- membri del pubblico
- **partecipanti** - ovvero pazienti con carcinoma mammario che hanno preso parte allo studio

Il presente riepilogo è basato sulle informazioni note al momento della stesura.

Lo studio è iniziato ad agosto 2014 ed è terminato a luglio 2019. Questo riepilogo è stato scritto dopo il termine dello studio.

Nessun singolo studio può informarci in maniera completa circa i rischi e i benefici di un farmaco. Spesso sono necessarie informazioni ottenute da numerosi studi per rispondere a tali domande. I risultati derivanti da questo studio potrebbero essere diversi da altri studi con il medesimo farmaco.

- Ciò significa che Lei non deve prendere decisioni basate sul presente riepilogo.
- Si rivolga sempre al Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al Suo trattamento.

Contenuto del riepilogo

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ringraziamo le persone che hanno preso parte a questo studio

Le pazienti che hanno partecipato hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sul carcinoma mammario e il farmaco dello studio.

Principali informazioni su questo studio

- In questo studio, a tutte le pazienti con carcinoma mammario triplo negativo è stata prescritta la stessa chemioterapia.
- Oltre alla chemioterapia, alla metà delle pazienti è stato prescritto un farmaco sperimentale (ipatasertib) e all'altra metà pillole che non contenevano alcun farmaco (placebo).
- Questo studio è stato condotto per scoprire se l'aggiunta di ipatasertib alla chemioterapia era migliore rispetto a quando non veniva usato alcun farmaco (placebo) in combinazione con la chemioterapia.
- Questo studio ha incluso 124 pazienti in 8 Paesi.
- Questo studio ha scoperto che ipatasertib + chemioterapia era migliore rispetto a placebo + chemioterapia.
- Si è verificato un maggior numero di effetti collaterali nelle pazienti che hanno ricevuto ipatasertib rispetto alle pazienti che hanno ricevuto il placebo.
- Questa relazione è stata scritta dopo il termine dello studio.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché è stato condotto questo studio?

Il carcinoma mammario triplo negativo (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) colpisce il 15-20% di tutte le pazienti con carcinoma mammario. Un campione biotipico mostrerà alcune caratteristiche del tessuto tumorale:

- L'assenza di recettori dell'ormone estrogeno.
- L'assenza di recettori dell'ormone progesterone.
- L'assenza di fattore di crescita dell'epidermide umano 2.

Le pazienti che ricevono una diagnosi di malattia metastatica (tumore che si è diffuso ad altre parti del corpo) hanno un'aspettativa di vita breve, con circa 15 su 100 pazienti (15%) in vita dopo 5 anni dalla diagnosi.

Vi è la necessità di nuovi farmaci in grado di migliorare l'aspettativa di vita delle pazienti con TNBC.

I ricercatori desideravano comprendere quali potevano essere gli effetti (positivi, negativi o nessun effetto) quando un nuovo medicinale antitumorale veniva somministrato a pazienti con TNBC in combinazione con la chemioterapia.

Qual era il farmaco dello studio?

Ipatasertib, noto anche come GDC-0068, è un farmaco che è stato somministrato a persone in altri studi e si è dimostrato sicuro per gli esseri umani. Ecco come funziona il farmaco:

- **il pathway (la “via metabolica”) di Akt** è uno dei diversi pathway all’interno della cellula umana per promuovere la crescita e la sopravvivenza delle cellule.
- Quando le pazienti ricevono la chemioterapia per uccidere le cellule tumorali, talvolta le cellule tumorali possono mutare (cambiare) e aumentare l’attività del pathway di Akt.
- Questo significa che la chemioterapia potrebbe non essere in grado di uccidere le cellule tumorali che presentano un’attività del pathway di Akt aumentata e sono maggiormente in grado di crescere e sopravvivere.
- Ipatasertib inibisce il pathway di Akt, causando la morte delle cellule tumorali.

Ipatasertib è stato confrontato con un “**placebo**”.

- In questo studio, alcune pazienti hanno ricevuto ipatasertib mentre altre hanno ricevuto un placebo.
- Il placebo aveva lo stesso aspetto di ipatasertib ma non conteneva alcun farmaco reale.

Cosa volevano scoprire i ricercatori?

I ricercatori hanno condotto questo studio per confrontare il farmaco dello studio con il placebo.

La domanda principale per la quale i ricercatori desideravano una risposta era:

1. l’aggiunta di ipatasertib alla chemioterapia migliora l’esito per le pazienti con TNBC?

Altre domande per le quali ricercatori desideravano una risposta erano:

2. che effetto ha ipatasertib sulle pazienti con TNBC con certe mutazioni genetiche (tumori con bassa quantità di gene PTEN)?
3. Che effetto ha ipatasertib sulle pazienti con TNBC con certe mutazioni genetiche (tumori con pathway di PI3K/Akt attivato)?
4. Ipatasertib è sicuro e le pazienti possono tollerare gli effetti collaterali, quando viene combinato con la chemioterapia?

Di che tipo di studio si trattava?

Vi sono diversi modi per descrivere questo studio.

- **Studio di fase 2**
Gli studi di fase 2 sono condotti per scoprire se un farmaco oggetto di studio è efficace per le pazienti.
- **Studio controllato con placebo**
Alcune persone hanno ricevuto ipatasertib mentre altre hanno ricevuto un placebo. Ciò è stato effettuato per far sì che tutte le pazienti ricevessero un trattamento, e il vero effetto del medicinale potesse essere confrontato con il placebo.

- **Studio randomizzato**
Un computer ha deciso in modo casuale quale paziente dovesse entrare a far parte del gruppo con il medicinale e quale paziente dovesse entrare a far parte del gruppo con il placebo. I ricercatori e le pazienti non potevano controllare questa procedura.
- **Studio in doppio cieco**
I ricercatori e le pazienti non sapevano quale paziente ricevesse il farmaco dello studio e quale paziente ricevesse il placebo. Ciò lo ha reso uno studio in doppio cieco.
- **Studio di trattamento in combinazione**
Le pazienti hanno ricevuto ipatasertib o placebo in combinazione con la chemioterapia.

Quando e dove si è svolto lo studio?

Lo studio è iniziato ad agosto 2014 ed è terminato a luglio 2019. Lo studio si è svolto in:

- Belgio
- Francia
- Italia
- Singapore
- Corea del Sud
- Spagna
- Taiwan
- Stati Uniti

Questo riepilogo è stato scritto dopo il termine dello studio.

2. Chi ha preso parte a questo studio?

Le pazienti affette da TNBC confermato mediante un test di biopsia tumorale potevano partecipare a questo studio se:

- avevano tumori non operabili.
- Avevano un tumore in stadio avanzato nel suo sito di origine o se si era diffuso ad altre parti (metastatico).

124 pazienti con TNBC hanno partecipato a questo studio. Un totale di 122 pazienti ha ricevuto il trattamento dello studio e 2 sono state arruolate ma non hanno ricevuto alcun trattamento durante lo studio.

Tutte le pazienti erano di sesso femminile (100%). La maggior parte delle pazienti era asiatica (47%) o caucasica (44%). L'età media delle pazienti era di 54 anni. La paziente più giovane aveva 26 anni. La paziente più anziana aveva 81 anni.

Vi erano 2 gruppi di trattamento:

<p>Placebo + chemioterapia</p> <p>Totale = 62 pazienti Età media = 53 anni Asiatiche: 48%; caucasiche: 44%</p>	<p>Ipatasertib + chemioterapia</p> <p>Totale = 62 pazienti Età media = 54 anni Asiatiche:45%; caucasiche:42%</p>
---	---

Cos'era richiesto affinché le pazienti potessero partecipare a questo studio

1. Fornire il consenso per iscritto a partecipare volontariamente a questo studio.
2. Avere almeno 18 anni di età.
3. Accettare di sottoporsi a una biopsia tumorale prima di iniziare il trattamento.
4. Sottoporsi a un esame del sangue entro 2 settimane prima di iniziare, e i risultati dovevano indicare che le pazienti per il resto erano sane.
5. Accettare di utilizzare metodi contraccettivi per prevenire le gravidanze durante lo studio.

Quali condizioni impedivano alle pazienti di partecipare a questo studio

1. Pazienti che avevano ricevuto determinati trattamenti antitumorali in qualsiasi momento.
2. Le pazienti che avevano ricevuto determinati trattamenti in seguito a una diagnosi di tumore localmente avanzato o metastatizzato non potevano partecipare a questo studio.
3. Pazienti che non soddisfacevano i criteri di salute generale per l'arruolamento in questo studio.

3. Cosa è successo durante lo studio?

Il “**trattamento**” era il farmaco dello studio o il placebo in combinazione con la chemioterapia. Le pazienti non sapevano se stavano ricevendo ipatasertib o placebo.

Come e quando sono stati somministrati i trattamenti?

Le pazienti sono entrate nello studio e hanno iniziato i trattamenti in momenti diversi.

Erano necessarie 4 settimane (Giorno da 1 a 28) per effettuare 1 ciclo di trattamento:

- A partire dal Giorno 1, ogni paziente ha ricevuto chemioterapia per via endovenosa (EV) una volta alla settimana per un totale di 3 trattamenti in un ciclo (Giorni 1, 8, 15). Le pazienti si sono recate in clinica per la chemioterapia (paclitaxel 80 mg/m²).
- A partire dal Giorno 1, ogni paziente ha assunto una pillola al giorno, per bocca (per via orale), per 3 settimane (Giorni da 1 a 21). La pillola era di ipatasertib (400 mg) o placebo. Le pazienti potevano assumere le pillole a casa.
- Le pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento durante l'ultima settimana in ciascun ciclo.

Ogni ciclo di trattamento è stato ripetuto fino a quando le pazienti non hanno interrotto il trattamento.

Cosa è successo dopo che è iniziato il trattamento?

Le pazienti potevano interrompere il trattamento per una qualsiasi delle seguenti ragioni:

- la malattia era peggiorata.
- Non potevano tollerare gli effetti collaterali del trattamento.
- Hanno scelto di ritirarsi dallo studio.
- Lo studio è stato interrotto o è stato completato.

Le pazienti sono state esaminate e hanno effettuato analisi mediche per tutta la durata dello studio. Sono state trattate per gli effetti collaterali quando si è reso necessario.

Quando le pazienti interrompevano il trattamento, venivano monitorate fino a quando non decidevano di interrompere la loro partecipazione allo studio, erano decedute o venivano perse al processo di follow-up – ad esempio nel caso di pazienti che si erano trasferite a un altro indirizzo.

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Sebbene le pazienti non sapessero se stavano ricevendo ipatasertib o il placebo, potevano interrompere il trattamento in qualsiasi momento per qualsiasi motivo.

Pertanto, il periodo di tempo in cui le pazienti sono state trattate variava. Di seguito sono riportati i confronti di tempo per i due gruppi di trattamento:

Placebo + chemioterapia	Ipatasertib + chemioterapia
La metà di questo gruppo ha proseguito il trattamento per 3,5 mesi (mediana) Il tempo di trattamento più lungo per ogni paziente: 27 mesi	La metà di questo gruppo ha proseguito il trattamento per 5,3 mesi (mediana) Il tempo di trattamento più lungo per ogni paziente: 43 mesi

Domanda 1: L'aggiunta di ipatasertib alla chemioterapia migliora l'esito per le pazienti con TNBC?

I ricercatori hanno misurato il tempo dal trattamento iniziale fino a quando il carcinoma mammario della paziente non è peggiorato. Ciò è noto come **sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS)**.

La PFS informa su quanto a lungo il paziente è in grado di vivere senza che la malattia peggiori o il paziente muoia, a partire dall'inizio del trattamento. Si tratta di un numero medio, calcolato dai risultati di tutto il gruppo.

Placebo + chemioterapia	Ipatasertib + chemioterapia
Tutte le pazienti: PFS = 4,9 mesi	Tutte le pazienti: PFS = 6,2 mesi

Le pazienti che hanno ricevuto ipatasertib + chemioterapia hanno avuto una PFS più lunga rispetto a quelle che hanno ricevuto placebo + chemioterapia.

Domanda 2: che effetto ha ipatasertib sulle pazienti con TNBC con certe mutazioni genetiche (tumori con bassa quantità di gene PTEN)?

Placebo + chemioterapia Pazienti con tumori con basso PTEN: PFS = 3,6 mesi	Ipatasertib + chemioterapia Pazienti con tumori con basso PTEN: PFS = 6,2 mesi
--	--

Questa analisi includeva solo le pazienti che possedevano una certa mutazione (tumori con bassa quantità di gene PTEN). Le pazienti che hanno ricevuto ipatasertib + chemioterapia hanno avuto una PFS più lunga rispetto a quelle che hanno ricevuto placebo + chemioterapia.

Domanda 3: Che effetto ha ipatasertib sulle pazienti con TNBC con una certa mutazione genetica (tumori con pathway di PI3K/Akt attivato)?

Placebo + chemioterapia Pazienti con tumori con pathway di PI3K/Akt attivato: PFS = 4,9 mesi	Ipatasertib + chemioterapia Pazienti con tumori con pathway di PI3K/Akt attivato: PFS = 9,0 mesi
--	--

Questa analisi includeva solo pazienti i cui tumori presentavano una certa mutazione (tumori con pathway di PI3K/Akt attivato). Le pazienti che hanno ricevuto ipatasertib + chemioterapia hanno avuto una PFS più lunga rispetto a quelle che hanno ricevuto placebo + chemioterapia.

Domanda 4: Ipatasertib è sicuro e le pazienti possono tollerare gli effetti collaterali, quando viene combinato con la chemioterapia?

Nel complesso, i ricercatori hanno ritenuto ipatasertib sicuro e tollerabile.

5. Quali sono stati gli effetti collaterali?

Gli effetti collaterali sono problemi medici indesiderati (come un mal di testa) che si verificano durante lo studio e sono correlati al trattamento somministrato durante lo studio.

- Non tutti i pazienti in uno studio manifestano tutti o uno qualsiasi degli effetti collaterali osservati nello studio.
- Gli effetti collaterali comuni e gli effetti collaterali gravi sono elencati nelle seguenti sezioni.

Effetti collaterali più comuni

Gli effetti collaterali più comuni sono elencati qui – osservati nel 10% o più delle pazienti in entrambi i gruppi. Gli effetti collaterali sono costituiti da qualsiasi sintomo ritenuto correlato a uno qualsiasi dei trattamenti dello studio.

Effetti collaterali	Placebo + gruppo di chemioterapia	Ipatasertib + gruppo di chemioterapia
Diarrea	10 pazienti (16%)	56 pazienti (92%)
Perdita di capelli (alopecia)	29 pazienti (47%)	33 pazienti (54%)
Sensazione di malessere allo stomaco (nausea)	17 pazienti (27%)	29 pazienti (48%)
Sensazione di stanchezza (affaticamento)	19 pazienti (31%)	16 pazienti (26%)
Sensazione di formicolio e sensibilità in alcune parti del corpo (neuropatia periferica sensoriale)	10 pazienti (16%)	16 pazienti (26%)
Sensazione di debolezza (astenia)	6 pazienti (10%)	14 pazienti (23%)
Eruzione cutanea	11 pazienti (18%)	14 pazienti (23%)
Bassa conta di globuli bianchi (neutropenia)	14 pazienti (23%)	13 pazienti (21%)
Dolore muscolare (mialgia)	13 pazienti (21%)	13 pazienti (21%)
Vomito	10 pazienti (16%)	12 pazienti (20%)
Infiammazione della membrana mucosa della bocca (stomatite)	5 pazienti (8%)	11 pazienti (18%)
Dolore neurale (dei nervi) in alcune parti del corpo (neuropatia periferica)	14 pazienti (23%)	11 pazienti (18%)
Riduzione dell'appetito	10 pazienti (16%)	11 pazienti (18%)
Bassa conta di globuli bianchi (riduzione della conta dei neutrofili)	9 pazienti (15%)	9 pazienti (15%)
Protuberanze simili a brufoli in ampie zone del corpo (dermatite acneiforme)	5 pazienti (8%)	9 pazienti (15%)
Forte prurito cutaneo (prurito)	3 pazienti (5%)	9 pazienti (15%)
Capogiri	6 pazienti (10%)	8 pazienti (13%)
Dolore di stomaco (addominale)	4 pazienti (7%)	8 pazienti (13%)
Stitichezza	3 pazienti (5%)	6 pazienti (10%)
Bassa conta di globuli rossi (anemia)	7 pazienti (11%)	6 pazienti (10%)
Intorpidimento o una sensazione di bruciore in alcune parti del corpo (parestesia)	7 pazienti (11%)	5 pazienti (8%)
Indigestione (dispepsia)	6 pazienti (10%)	4 pazienti (7%)

Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale è considerato “grave” se pericoloso per la vita, richiede cure ospedaliere o causa problemi duraturi.

Tutti gli effetti collaterali gravi sono elencati qui. Effetti collaterali gravi sono costituiti da qualsiasi sintomo grave ritenuto correlato a uno qualsiasi dei trattamenti dello studio.

Effetti collaterali gravi	Placebo + gruppo di chemioterapia	Ipatasertib + gruppo di chemioterapia
Diarrea	0	3 pazienti (5%)
Polmonite	0	2 pazienti (3%)
Febbre con conta dei globuli bianchi bassa (neutropenia febbrile)	0	2 pazienti (3%)
Un tipo di polmonite che è meno grave (polmonite atipica)	0	1 paziente (2%)
Ostruzione in un vaso sanguigno maggiore (embolia)	0	1 paziente (2%)
Sensazione di malessere allo stomaco (nausea)	0	1 paziente (2%)
Febbre (piressia)	0	1 paziente (2%)
Globuli bianchi (neutrofili) diminuiti	0	1 paziente (2%)
Alterazione della funzionalità del fegato (colestasi)	1 paziente (2%)	0
Decesso cellulare	1 paziente (2%)	0
Diminuzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine nel sangue (pancitopenia)	1 paziente (2%)	0
Infiammazione della vescica urinaria (cistite)	1 paziente (2%)	0

Decessi

Alla fine dello studio, 87 pazienti (70%) erano decedute. Ciò comprendeva 46 pazienti (74%) nel gruppo placebo + chemioterapia e 41 pazienti (66%) nel gruppo ipatasertib + chemioterapia. La causa più comune di decesso era la progressione della malattia, responsabile del decesso di 38 pazienti (61%) nel gruppo placebo + chemioterapia e di 39 pazienti (63%) nel gruppo ipatasertib + chemioterapia.

6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?

Questo studio ha esaminato l'effetto dell'aggiunta di un farmaco sperimentale (ipatasertib) alla chemioterapia per il trattamento di pazienti con TNBC non trattabile con intervento chirurgico, o che si è diffuso ad altre parti del corpo.

I ricercatori hanno scoperto che l'aggiunta di ipatasertib alla chemioterapia ha migliorato la PFS per le pazienti, in confronto all'aggiunta di placebo alla chemioterapia.

I ricercatori hanno anche appreso che gli effetti collaterali derivanti dal farmaco dello studio sono tollerabili dalle pazienti.

Nel complesso, i ricercatori hanno raccolto una quantità sufficiente di evidenze a sostegno dell'ulteriore proseguimento di altre indagini sul farmaco dello studio per i pazienti affetti da tumore. I risultati di questo studio di fase 2 hanno portato a uno studio di fase 3 di questo stesso trattamento combinazione per le pazienti con TNBC.

7. Sono in programma altri studi?

Vi sono diversi studi per ipatasertib.
Sono reperibili qui:

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

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ulteriori informazioni su questo studio sono disponibili sui siti web elencati di seguito:

- Organizzazione Mondiale della Sanità, registri di sperimentazioni cliniche:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162719>
- Registro statunitense delle sperimentazioni cliniche:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162719>
- Registro UE delle sperimentazioni cliniche:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000469-35

Per maggiori informazioni in merito ai risultati di questo studio:

- Il titolo completo dell'articolo scientifico pertinente è:
"Ipatasertib più paclitaxel rispetto a placebo più paclitaxel come terapia di prima linea per il carcinoma mammario triplo negativo metastatico (LOTUS): sperimentazione di fase 2 multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo".
- Gli autori dell'articolo scientifico sono:
Sung-Bae Kim, Rebecca Dent, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, e altri.
- L'articolo è pubblicato sulla rivista:
Lancet, volume numero 18, alle pagine 1360-1372.

Chi posso contattare se ho domande riguardo a questo studio?

Se ha ulteriori domande dopo aver letto questo riepilogo:

- visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto
<https://forpatients.roche.com/en/About.html>
o contatti un rappresentante presso il Suo ambulatorio Roche locale.

Se Lei ha partecipato a questo studio e ha eventuali domande circa i risultati:

- parli con il medico o il personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

Chi ha organizzato e finanziato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e finanziato da Genentech, Inc., South San Francisco, CA, Stati Uniti. Genentech è parte di F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è:

“Studio di Fase II randomizzato, multicentrico, controllato con placebo di ipatasertib (GDC-0068), un inibitore di Akt, in combinazione con paclitaxel come trattamento di prima linea per pazienti affette da carcinoma mammario triplo negativo metastatico”.

- Il numero del protocollo per questo studio è **G029227**.
- Questo studio ha anche un nome breve, che è **“LOTUS”**.
- Il codice identificativo di ClinicalTrials.gov per questo studio è **NCT02162719**.
- Il numero EudraCT per questo studio è **2014-000469-35**.