

## Resultados de los resultados del ensayo clínico

### Estudio para comparar “ipatasertib + quimioterapia” con “placebo + quimioterapia”, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable o metastásico

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

#### Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico al que se hace referencia como “estudio” en este documento. Este resumen está escrito para:

- miembros del público
- **participantes:** son pacientes con cáncer de mama que participaron en el estudio.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción.

El estudio comenzó en julio de 2014 y finalizó en julio de 2019. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Ningún estudio puede revelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. A menudo es necesaria la información de muchos estudios para responder a dichas preguntas. Los resultados de este estudio pueden diferir de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen.
- Hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

#### Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Hay otros estudios planeados?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

#### Gracias a las personas que participaron en este estudio

Los pacientes que participaron han ayudado a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre el cáncer de mama y el medicamento del estudio.

## Información clave sobre este estudio

- En este estudio, se recetó la misma quimioterapia a todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- Además de la quimioterapia, a la mitad de las pacientes se les recetó un medicamento experimental (ipatasertib) y a la otra mitad, píldoras que no contenían ningún medicamento (placebo).
- Este estudio se realizó para averiguar si la adición de ipatasertib a la quimioterapia fue mejor que cuando no se combinó ningún medicamento (placebo) con quimioterapia.
- Este estudio incluyó a 124 pacientes en 8 países.
- Este estudio halló que el ipatasertib + quimioterapia era mejor que el placebo + quimioterapia.
- Hubo más efectos secundarios en las pacientes que recibieron ipatasertib que en las pacientes que recibieron placebo.
- Este informe se redactó una vez finalizado el estudio.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se realizó este estudio?

**El cáncer de mama triple negativo (CMTN)** afecta al 15-20 % de todas las pacientes con cáncer de mama. Una muestra de biopsia mostrará ciertas características del tejido tumoral:

- Ausencia de receptores hormonales de estrógenos.
- Ausencia de receptores hormonales de progesterona.
- Ausencia del factor 2 de crecimiento epidérmico humano.

Las pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica (cáncer que se ha extendido a otras partes del cuerpo) tienen una esperanza de vida acortada, con aproximadamente 15 de cada 100 pacientes (15 %) sobreviviendo 5 años desde el diagnóstico.

Son necesarios nuevos medicamentos que puedan mejorar la vida de las pacientes con CMTN.

Los investigadores querían saber cuáles serían los efectos (buenos, malos o ninguno), cuando se administró un nuevo medicamento contra el cáncer a las pacientes con CMTN en combinación con quimioterapia.

## ¿Cuál fue el medicamento del estudio?

---

**Ipatasertib**, también denominado GDC-0068, es un medicamento que se ha administrado a personas en otros estudios y que se ha descubierto que es seguro para seres humanos. Así es como funciona el medicamento:

- **La vía de Akt** es una de las diversas vías dentro de la célula humana para la promoción del crecimiento y la supervivencia celulares.
- Cuando los pacientes reciben quimioterapia para destruir las células cancerosas, a veces las células cancerosas pueden mutar (cambiar) y aumentar la actividad de la vía Akt.
- Esto significa que la quimioterapia no podría matar las células cancerosas que tienen un aumento de la actividad de la vía Akt y son más capaces de crecer y sobrevivir.
- Ipatasertib inhibe la vía de Akt, lo que provoca la muerte de las células cancerosas.

Ipatasertib se comparó con un “**placebo**”.

- En este estudio, algunas pacientes recibieron ipatasertib mientras que otras recibieron placebo.
- El placebo tenía el mismo aspecto que el ipatasertib pero no contenía ningún medicamento real.

## ¿Qué querían averiguar los investigadores?

---

Los investigadores realizaron este estudio para comparar el medicamento del estudio con el placebo.

**La pregunta principal que los investigadores querían responder era:**

1. ¿Mejora la adición de ipatasertib a la quimioterapia el desenlace de las pacientes con CMTN?

**Otras preguntas que los investigadores querían responder eran:**

2. ¿Qué efecto tiene ipatasertib en pacientes con CMTN con determinadas mutaciones genéticas (tumores con PTEN bajo)?
3. ¿Qué efecto tiene ipatasertib en pacientes con CMTN con determinadas mutaciones genéticas (tumores activados por la vía PI3K/Akt)?
4. ¿Es el ipatasertib seguro y podrían las pacientes tolerar los efectos secundarios al combinarlo con quimioterapia?

## ¿Qué tipo de estudio fue este?

---

Hay varias formas de describir este estudio.

- **Estudio en fase II.**  
Los estudios en fase II se llevan a cabo para averiguar si un medicamento del estudio es eficaz para los pacientes.
- **Estudio controlado con placebo**  
. Algunas personas recibieron ipatasertib mientras que otras recibieron un placebo. Esto se hizo para que todos los pacientes recibieran un tratamiento, y el efecto real del medicamento pudiera compararse con el placebo.
- **Estudio aleatorizado**  
. Un ordenador decidió de forma aleatoria qué pacientes se incorporarían a los grupos del medicamento y qué pacientes se incorporarían al grupo del placebo. Los investigadores y las pacientes no tuvieron ningún control sobre esto.
- **Estudio doble ciego**  
Ni los investigadores ni las pacientes sabían qué pacientes recibían el medicamento del estudio y qué pacientes recibían el placebo. Esto hizo que el estudio fuera “doble ciego”.
- **Estudio de tratamiento combinado o en combinación**  
Las pacientes recibieron ipatasertib o placebo en combinación con quimioterapia.

## ¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

---

El estudio comenzó en julio de 2014 y finalizó en julio de 2019. El estudio tuvo lugar en:

- Bélgica
- Francia
- Italia
- Singapur
- Corea del Sur
- España
- Taiwán
- Estados Unidos

Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

## 2. ¿Quién participó en este estudio?

Pacientes que presentaban CMTN confirmado mediante una prueba de biopsia tumoral podían participar en este estudio si:

- No se podían operar sus tumores.
- Presentaban cáncer avanzado en su sitio original o si se había extendido a otras partes (metástasis).

Participaron 124 pacientes con CMTN en este estudio. Un total de 122 pacientes recibieron el tratamiento del estudio y 2 se inscribieron pero no recibieron ningún tratamiento en el estudio.

Todos los pacientes eran mujeres (100 %). La mayoría de las pacientes eran asiáticas (47 %) o de raza blanca (44 %). La edad media de los pacientes era de 54 años. La paciente más joven tenía 26 años de edad. La paciente de mayor edad tenía 81 años.

Hubo 2 grupos de tratamiento:

<b>Placebo + quimioterapia</b>	<b>Ipatasertib + quimioterapia</b>
Total = 62 pacientes Media de edad = 53 años Asiáticas: 48 %, Blancas: 44 %	Total = 62 pacientes Media de edad = 54 años Asiática:45 %; blanca:42 %

**¿Qué se requería para que los pacientes participaran en este estudio?**

1. Dar su consentimiento por escrito para ofrecerse voluntario en este estudio.
2. Tener al menos 18 años de edad.
3. Aceptar someterse a una biopsia tumoral antes de iniciar el tratamiento.
4. Le harán un análisis de sangre en las 2 semanas anteriores al inicio y los resultados deben indicar que las pacientes están sanas por lo demás.
5. Aceptar utilizar métodos anticonceptivos para evitar embarazos mientras participan en este estudio.

**¿Qué afecciones excluían a las pacientes de participar en este estudio?**

1. Pacientes que recibieron ciertos tratamientos contra el cáncer en cualquier momento.
2. Las pacientes que recibieron ciertos tratamientos tras el diagnóstico de tumor localmente avanzado o tumor metastásico no podían participar en este estudio.
3. Pacientes que no cumplieron los criterios de salud general para inscribirse en este estudio.

### 3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

El “tratamiento” fue o bien el medicamento del estudio o el placebo en combinación con quimioterapia. Las pacientes no sabían si recibían ipatasertib o placebo.

#### ¿Cómo y cuándo se administraron los tratamientos?

Las pacientes se incorporaron al estudio y comenzaron sus tratamientos en diferentes momentos.

Llevó 4 semanas (días 1-28) para recibir 1 ciclo de tratamiento:

- A partir del día 1, cada paciente recibió quimioterapia por vía intravenosa (por vía i.v.) una vez a la semana hasta un total de 3 tratamientos en un ciclo (días 1, 8, 15). Las pacientes acudieron al centro médico para recibir quimioterapia (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>).
- A partir del día 1, cada paciente tomó una píldora al día, por la boca (vía oral), durante 3 semanas (días 1-21). La píldora era o bien ipatasertib (400 mg) o bien placebo. Las pacientes podían tomar sus píldoras en casa.
- Las pacientes no recibieron ningún tratamiento durante la última semana en cada ciclo.

Cada ciclo de tratamiento se repitió hasta que las pacientes dejaran de recibir el tratamiento.

#### ¿Qué ocurrió después de iniciar el tratamiento?

Las pacientes podían interrumpir el tratamiento por cualquiera de los siguientes motivos:

- Su enfermedad empeoró.
- No podían tolerar los efectos secundarios del tratamiento.
- Optaron por retirarse del estudio.
- El estudio finalizó o se completó.

Las pacientes fueron examinadas y se las sometió a pruebas médicas a lo largo del estudio. Fueron tratadas por efectos secundarios cuando fue necesario.

Cuando las pacientes interrumpieron su tratamiento, se les realizó un seguimiento hasta que decidieron dejar de participar en el estudio, fallecieron o se perdieron para el proceso de seguimiento, como por ejemplo, una paciente que se mudó a otra dirección.

### 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Aunque los pacientes no sabían si estaban recibiendo ipatasertib o el placebo, podrían interrumpir el tratamiento en cualquier momento por cualquier motivo.

Por tanto, la duración del tratamiento de las pacientes fue variable. Estas son las comparaciones temporales para los dos grupos de tratamiento:

<b>Placebo + quimioterapia</b>	<b>Ipatasertib + quimioterapia</b>
La mitad de este grupo continuó su tratamiento durante <b>3,5 meses</b> (mediana)	La mitad de este grupo continuó su tratamiento durante <b>5,3 meses</b> (mediana)
Tiempo más largo en tratamiento para cualquier paciente: 27 meses	Tiempo más largo en tratamiento para cualquier paciente: 43 meses

### **Pregunta 1:** ¿Mejora la adición de ipatasertib a la quimioterapia el desenlace de las pacientes con CMTN?

---

Los investigadores midieron el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que el cáncer de mama del paciente empeoró. Esto se conoce como **supervivencia sin progresión (SSP)**.

**La SSP le dice** cuánto tiempo puede vivir el paciente sin que la enfermedad empeore o el paciente fallezca, desde el inicio del tratamiento. Es un número promedio, calculado a partir de los resultados de todo el grupo.

<b>Placebo + quimioterapia</b>	<b>Ipatasertib + quimioterapia</b>
Todas las pacientes: <b>SSP = 4,9 meses</b>	Todas las pacientes: <b>SSP = 6,2 meses</b>

Las pacientes que recibieron ipatasertib + quimioterapia presentaban una SSP más prolongada que las que recibieron placebo + quimioterapia.

### **Pregunta 2:** ¿Qué efecto tiene ipatasertib en pacientes con CMTN con determinadas mutaciones genéticas (tumores con PTEN bajo)?

---

<b>Placebo + quimioterapia</b>	<b>Ipatasertib + quimioterapia</b>
Pacientes con tumores con PTEN bajo: <b>SSP = 3,6 meses</b>	Pacientes con tumores con PTEN bajo: <b>SSP = 6,2 meses</b>

Este análisis solo incluyó a pacientes que tenían una determinada mutación (tumores con PTEN bajo). Las pacientes que recibieron ipatasertib + quimioterapia presentaban una SSP más prolongada que las que recibieron placebo + quimioterapia.

### **Pregunta 3:** ¿Qué efecto tiene ipatasertib en pacientes con CMTN con una mutación genética determinada (tumores activados por vía PI3K/Akt)?

---

<b>Placebo + quimioterapia</b>	<b>Ipatasertib + quimioterapia</b>
Pacientes con tumores activados por vía PI3K/Akt: <b>SSP = 4,9 meses</b>	Pacientes con tumores activados por vía PI3K/Akt: <b>SSP = 9 meses</b>

Este análisis solo incluyó a pacientes cuyos tumores tenían una determinada mutación (tumores activados por vía PI3K/Akt). Las pacientes que recibieron ipatasertib + quimioterapia presentaban una SSP más prolongada que las que recibieron placebo + quimioterapia.

### **Pregunta 4:** ¿Es el ipatasertib seguro y podrían las pacientes tolerar los efectos secundarios al combinarlo con quimioterapia?

---

En general, los investigadores pensaron que ipatasertib era seguro y podría tolerarse.

## 5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos no deseados (como dolor de cabeza) que se producen durante el estudio y están relacionados con el tratamiento administrado durante el estudio.

- No todos los pacientes de un estudio tienen todos o alguno de los efectos secundarios observados en el estudio.
- Los efectos secundarios frecuentes y los efectos secundarios graves se enumeran en las secciones siguientes.

### Efectos secundarios más frecuentes

---

Los efectos secundarios más frecuentes se enumeran aquí, observados en el 10 % o más de las pacientes de ambos grupos. Los efectos secundarios son cualquier síntoma que se crea que está relacionado con cualquiera de los tratamientos del estudio.

<b>Efectos secundarios</b>	<b>Grupo de placebo + quimioterapia</b>	<b>Grupo de ipatasertib + quimioterapia</b>
Diarrea	10 pacientes (16 %)	56 pacientes (92 %)
Caída del cabello (alopecia)	29 pacientes (47 %)	33 pacientes (54 %)
Ganas de vomitar (náuseas)	17 pacientes (27 %)	29 pacientes (48 %)
Sensación de cansancio (fatiga)	19 pacientes (31 %)	16 pacientes (26 %)
Hormigueo y sensación de sensibilidad en partes del cuerpo (neuropatía sensitiva periférica)	10 pacientes (16 %)	16 pacientes (26 %)
Sensación de debilidad (astenia)	6 pacientes (10 %)	14 pacientes (23 %)
Erupción cutánea	11 pacientes (18 %)	14 pacientes (23 %)
Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)	14 pacientes (23 %)	13 pacientes (21 %)
Dolor muscular (mialgia)	13 pacientes (21 %)	13 pacientes (21 %)
Vómitos	10 pacientes (16 %)	12 pacientes (20 %)
Inflamación de la membrana mucosa de la boca (estomatitis)	5 pacientes, (8 %)	11 pacientes (18 %)
Dolor nervioso en partes del cuerpo (neuropatía periférica)	14 pacientes (23 %)	11 pacientes (18 %)
Falta de hambre (disminución del apetito)	10 pacientes (16 %)	11 pacientes (18 %)
Recuento bajo de glóbulos blancos (disminución del recuento de neutrófilos)	9 pacientes (15 %)	9 pacientes (15 %)
Bultos similares a granitos en grandes áreas del cuerpo (dermatitis acneiforme)	5 pacientes, (8 %)	9 pacientes (15 %)
Picor fuerte de la piel (prurito)	3 pacientes, (5 %)	9 pacientes (15 %)
Mareos	6 pacientes (10 %)	8 pacientes (13 %)
Dolor de estómago (abdominal)	4 pacientes, (7 %)	8 pacientes (13 %)
Estreñimiento	3 pacientes, (5 %)	6 pacientes (10 %)
Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)	7 pacientes (11 %)	6 pacientes (10 %)
Entumecimiento o sensación de quemazón en partes del cuerpo (parestesia)	7 pacientes (11 %)	5 pacientes, (8 %)
Indigestión (dispepsia)	6 pacientes (10 %)	4 pacientes, (7 %)

## Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera “grave” si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Todos los acontecimientos adversos graves se enumeran aquí. Los acontecimientos adversos graves son cualquier síntoma que se crea que está relacionado con cualquiera de los tratamientos del estudio.

Efectos secundarios graves	Grupo de placebo + quimioterapia	Grupo de ipatasertib + quimioterapia
Diarrea	0	3 pacientes, (5 %)
Neumonía	0	2 pacientes, (3 %)
Fiebre con recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril)	0	2 pacientes, (3 %)
Tipo de neumonía menos grave (neumonía atípica)	0	1 paciente (2 %)
Bloqueo de un vaso sanguíneo importante (embolia)	0	1 paciente (2 %)
Ganas de vomitar (náuseas)	0	1 paciente (2 %)
Fiebre (pirexia)	0	1 paciente (2 %)
Descenso de leucocitos (neutrófilos)	0	1 paciente (2 %)
Función hepática alterada (colestasis)	1 paciente (2 %)	0
Muerte celular	1 paciente (2 %)	0
Disminución de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en sangre (pancitopenia)	1 paciente (2 %)	0
Inflamación de la vejiga urinaria (cistitis)	1 paciente (2 %)	0

## Muertes

Al final del estudio, 87 pacientes (el 70 %) habían muerto. Esto incluía a 46 pacientes (74 %) en el grupo de placebo + quimioterapia y a 41 pacientes (66 %) en el grupo de ipatasertib + quimioterapia. La causa más frecuente de muerte fue la progresión de la enfermedad, que representó 38 pacientes (61 %) en el grupo de placebo + quimioterapia y 39 pacientes (63 %) en el grupo de ipatasertib + quimioterapia.

## 6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?

Este estudio investigó el efecto de añadir un medicamento experimental (ipatasertib) a la quimioterapia para el tratamiento de pacientes con CMTN que no se pueda tratar con cirugía o que se haya extendido a otras partes del cuerpo.

Los investigadores hallaron que la adición de ipatasertib a la quimioterapia mejoró la SSP en las pacientes, en comparación con la adición de placebo a la quimioterapia.

Los investigadores también aprendieron que los efectos secundarios del medicamento del estudio podrían ser tolerados por las pacientes.

En general, los investigadores recogieron suficientes pruebas para respaldar la continuación con otras investigaciones del medicamento del estudio para pacientes con cáncer. Los resultados de este estudio en fase II llevaron a un estudio en fase III de esta misma combinación de tratamiento para pacientes con CMTN.

## 7. ¿Hay otros estudios planeados?

Hay varios estudios para ipatasertib.

Pueden encontrarse aquí:

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

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- Registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162719>
- Registro de ensayos clínicos de EE. UU.:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162719>
- Registro de ensayos clínicos de la UE:  
[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)

Si desea obtener más información sobre los resultados de este estudio:

- El título completo del artículo científico pertinente es:  
“Ipatasertib más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama triple negativo metastásico (LOTUS): ensayo en fase II multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”.
- Los autores del artículo científico son:  
Sung-Bae Kim, Rebecca Dent, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, y otros.
- El artículo se ha publicado en la revista:  
Lancet, número de volumen 18, en las páginas 1360-1372.

## ¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo preguntas sobre este estudio?

---

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatient y rellene el formulario de contacto <https://forpatients.roche.com/en/About.html> o póngase en contacto con un representante de su oficina local de Roche.

Si participó en este estudio y tiene preguntas sobre los resultados:

- Hable con el personal o el médico del estudio en el hospital o la clínica del estudio.

## ¿Quién organizó y pagó este estudio?

---

Este estudio fue organizado y pagado por Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU. Genentech forma parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede central en Basilea, Suiza.

## Título completo del estudio y otra información identificativa

---

El título completo de este estudio es:

“Estudio aleatorizado, en fase II, multicéntrico y controlado con placebo de ipatasertib (GDC-0068), un inhibidor de Akt, en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico”.

- El número de protocolo de este estudio es **G029227**.
- El estudio se conoce por un nombre abreviado, que es “**LOTUS**”.
- El identificador de Clinicaltrials.gov para este estudio es **NCT02162719**.
- El número de EudraCT de este estudio es **2014-000469-35**.