



## Résumé du rapport final

RRF  
280806

1	Promoteur : Centre Oscar Lambret	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Nolvadex - Tamoxifène - Aromasine - Exemestane - Femara - Arimidex - Anastrozole	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) :	
4	Titre complet de la recherche : Etude prospective randomisée ouverte et multicentrique évaluant les effets sur les fonctions cognitives de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein de la femme ménopausée (MNEMOSYNE 0712)	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Coordonnateur: Dr Emilie LE RHUN Nb d'investigateurs principaux: 5	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 5 centres participants	
7	<p>Publications<sup>3</sup> : L. Vanlemmens, X Delbeuck, V Servent, A Mailliez, C Lefeuvre-Plesse, P Kerbrat, T Petit, C Fournier, Y Vendel, S Clisant, J Bonnetterre, F Pasquier and E Le Rhun. Prospective randomized and multicentric evaluation of cognition in menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy: a phase III study (preliminary results). Cancer Research: December 15, 2012; Volume 72, Issue 24, Supplement 3 doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-P2-13-10 Abstracts: Thirty-Fifth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium-- Dec 4-8, 2012; San Antonio, TX</p> <p>E Le Rhun, X Delbeuck, V Servent, A Mailliez, L Vanlemmens, C Lefeuvre-Plesse, P Kerbrat, T Petit, A Kramar, P Devos, E Skrobala, F Pasquier, J Bonnetterre. A prospective randomized and multicentric evaluation of cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy: a phase III study.</p>	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 3
8.1	- date de la première inclusion : 06 mars 2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 30 avril 2012	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>L'objectif principal était de mesurer et comparer l'évolution de la mémoire épisodique verbale, après 6 mois de traitement par TAM ou IA.</p> <p>Les objectifs secondaires étaient de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesurer et comparer l'évolution des autres domaines cognitifs: mémoire épisodique non verbale, attention, fonctions exécutives, mémoire de travail à 6 mois</li> <li>- Mesurer et comparer l'évolution de l'ensemble des bilans cognitifs à 12 mois</li> <li>- Mesurer et comparer le retentissement des traitements sur les dimensions psychologiques (dépression et anxiété) et sociales (qualité de vie et autonomie) à 6 et 12 mois</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude de phase III, multicentrique, ouverte et randomisée comparant les troubles cognitifs du Tamoxifène versus inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes traitées pour un cancer du sein non métastatique	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 60 évaluables	
12.2	- nombre de personnes analysées : 74	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Cancer du sein</p> <p>Principaux critères de sélection:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein prouvé par histologie avec récepteurs aux oestrogènes (RE+) et/ou à la progestérone</li> </ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>(RP+)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non métastatique</li> <li>• Répondant aux critères d'instauration d'une hormonothérapie adjuvante</li> <li>• Pas de chimiothérapie adjuvante antérieure</li> <li>• Absence de troubles cognitifs préalables</li> <li>• Femmes ménopausée</li> <li>• Age &lt; 70 ans (pour limiter le risque d'inclure des patientes présentant une maladie neuro-dégénérative et en particulier de maladie d'Alzheimer dont la prévalence est estimée à 1 % chez les femmes de moins de 70 ans)</li> <li>• Langue maternelle française</li> <li>• Indice de Karnofsky supérieur ou égal à 80</li> <li>• Pas de traitement par psychotrope en cours</li> <li>• Absence d'antécédents personnels et familiaux de maladie thrombo-embolique</li> <li>• Absence d'intolérance au lactose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou déficit sévère en lactase.</li> </ul>									
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Bras B</td> <td style="width: 30%;">Fémara</td> <td style="width: 40%;">2.5 mg/jour</td> </tr> <tr> <td>OU</td> <td>Arimidex</td> <td>1 mg/jour</td> </tr> <tr> <td>OU</td> <td>Aromasine</td> <td>25 mg/jour</td> </tr> </table> <p>* choix des inhibiteurs de l'aromasine (IA) est laissé à l'appréciation de l'investigateur</p>	Bras B	Fémara	2.5 mg/jour	OU	Arimidex	1 mg/jour	OU	Aromasine	25 mg/jour
Bras B	Fémara	2.5 mg/jour								
OU	Arimidex	1 mg/jour								
OU	Aromasine	25 mg/jour								
15	<p>Durée du traitement<sup>6</sup> : La durée de traitement est de 1 an</p>									
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Bras A</td> <td style="width: 30%;">Tamoxifène</td> <td style="width: 40%;">20 mg/jour</td> </tr> </table>	Bras A	Tamoxifène	20 mg/jour						
Bras A	Tamoxifène	20 mg/jour								
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>17.1 - d'efficacité : -</p> <p>17.2 - de sécurité : -</p> <p>17.3 - autre(s) : La mesure et la comparaison de l'évolution des performances en mémoire épisodique verbale après 6 mois de traitement par IA ou par Tamoxifène sont effectuées par le test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey</p> <p>La mesure et la comparaison de l'évolution des autres fonctions cognitives à 6 mois de traitement par IA ou par Tamoxifène sont évaluées par l'échelle CDS, l'inventaire de latéralité d'Edinburgh, le Mini Mental Test, l'adaptation française du National Adult Reading Test, le test de rétention visuelle de Benton, les empan en ordre direct et indirect de la WAIS-R, l'empan visio-spatial séquentiel WMS, le test de double tâches, les fluences verbales en modalités catégorielles et formelles, le Trail making test, le test de Stroop, le Wisconsin Card Sorting test, l'épreuve de temps de réaction à choix, l'empan visuo-spatial séquentiel</p> <p>- La mesure et la comparaison du retentissement psychologique et social (résultats des tests psychologiques : échelle HADS et des questionnaires de qualité de vie : IADL et QLQ-C30) à 6 et 12 mois de traitement par IA ou par Tamoxifène</p>									
18	<p>Analyses statistiques : Les analyses statistiques suivantes sont réalisées :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. descriptif univarié des paramètres</li> <li>2. comparaison des groupes : les variables qualitatives sont comparées à l'aide d'un test du Chi2 (ou Fisher exact si nécessaire), les paramètres numériques à l'aide d'un test de Student. L'évolution des différentes échelles au cours du temps sera réalisée par analyse de variance en mesures répétées ou modèle mixte (tests des effets Temps, Traitement et interaction)</li> </ol>									
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Menopausal chemo-naïve patients were randomly assigned (1:1) at the end of the radiotherapy to receive Tamoxifen or AI. Patients over 70 years, with a history of cognitive or psychiatric disorder or with prior chemotherapy were excluded.</p> <p>19.2 Neuropsychological assessments and self-reported quality of life, depression and anxiety assessments were performed at baseline, before the first administration of hormone therapy, at 6 and 12 months.</p> <p>19.3 Considering the norms of the Rey auditive-verbal learning test (RAVLT), an alpha risk of 5% and a 95% power, 27 patients per arm had to be included. Mixed design analysis model of variance were used to compare the evolution of the scores between the groups during follow-up.</p> <p>A total of 62 evaluable patients were enrolled (arm A - Tamoxifen, n=31; arm B - AI, n=31 (letrozole n=17; anastrozole n=12; exemestane n= 2)). Median age at inclusion was 61.4 years. The median time since menopause was 10 years. Patients and breast cancer's characteristics were well balanced between arms at inclusion. After 6 months, no significant differential effect of AI or Tamoxifen was</p>									

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>observed at the RAVLT episodic memory test. Moreover, considering the other cognitive measures, there was also no difference between the group during the one year follow-up. This was also the case for emotional and quality of life questionnaires.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :-</p> <p>- Conclusion :In this study, IA has not demonstrated worse adverse effects on cognitive functions than tamoxifen during a one-year follow-up.</p>
20	Date du rapport : 19/08/2014
21	Numéro EudraCT : 2008-003620-32
22	Date de transmission du rapport : 24 novembre 2014 Signature : Yvette VENDEL Nom / qualité : Chef de Projet



