

IES : Intergroup Exemestane Study IES / PACS 02

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 11, 2004

VOL. 350 NO. 11

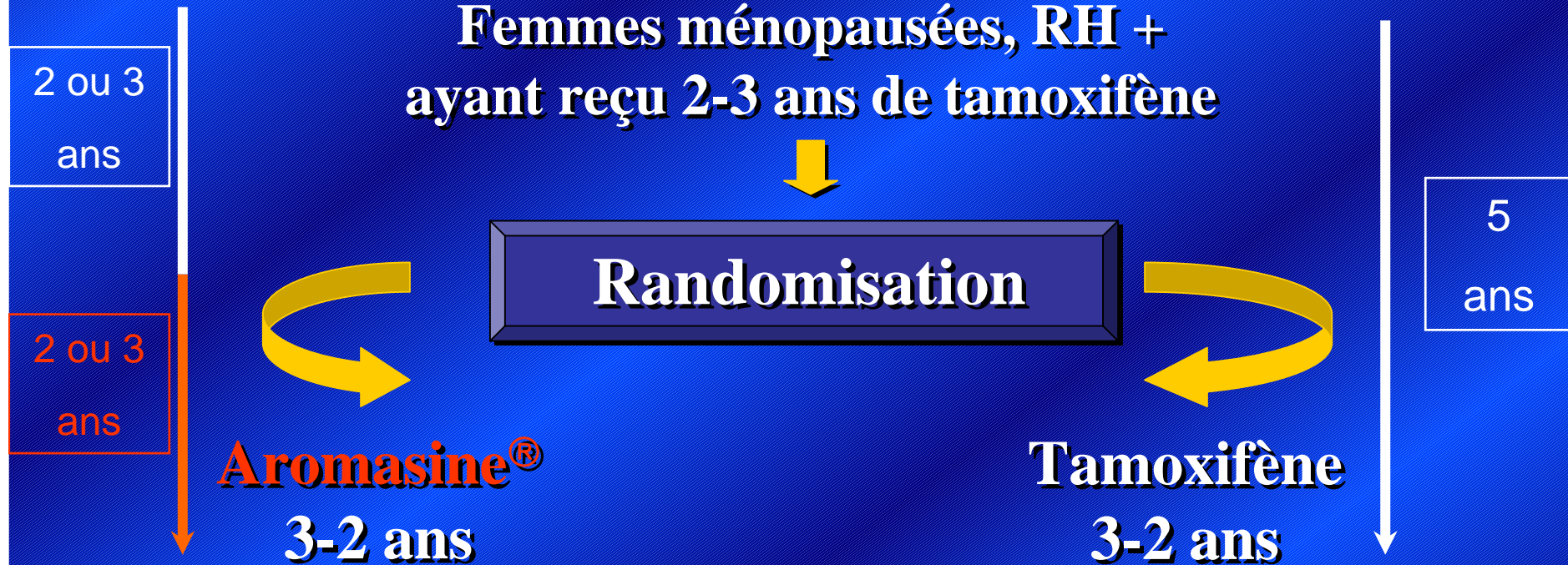
A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer

R. Charles Coombes, M.D., Ph.D., Emma Hall, Ph.D., Lorna J. Gibson, M.Phil., Robert Paridaens, M.D., Ph.D.,
Jacek Jassem, M.D., Ph.D., Thierry Delozier, M.D., Stephen E. Jones, M.D., Isabel Alvarez, M.D.,
Gianfilippo Bertelli, M.D., Olaf Ortmann, M.D., Ph.D., Alan S. Coates, M.D., Emilio Bajetta, M.D., David Dodwell, M.D.,
Robert E. Coleman, M.D., Lesley J. Fallowfield, D.Phil., Elizabeth Mickiewicz, M.D., Jorn Andersen, D.M.Sc.,
Per E. Lønning, M.D., Ph.D., Giorgio Cocconi, M.D., Ph.D., Alan Stewart, M.D., Nick Stuart, D.M.,
Claire F. Snowdon, M.Sc., Marina Carpentieri, Ph.D., Giorgio Massimini, M.D., and Judith M. Bliss, M.Sc.,
for the Intergroup Exemestane Study

Etude IES / PACS 02

Design

Femmes ménopausées, RH +
ayant reçu 2-3 ans de tamoxifène



- Etude internationale
- Hypothèse Statistique et Calcul du nombre de patients → 3,6 % de différence absolue entre les deux bras → Nbre de patientes nécessaires = 4 400 patientes
- Rationnel → Résultats préliminaires en faveur d'un traitement séquentiel avec aminoglutéthimide (BOCCARDO).
- Objectif → Survie sans rechute

Essai IES/PACS02

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Survie sans récurrence

Objectifs secondaires :

1) Totalité des patientes :

Survie globale

Incidence des cancers du sein controlatéral

Tolérance de l'Exemestane au long cours

2) Etudes ancillaires :

Evaluation de la qualité de vie

Evaluation de l'impact de l'Exemestane sur :

- * le métabolisme osseux
- * le métabolisme lipidique
- * les facteurs de coagulation
- * l'endomètre

Essai IES/PACS02

Critères d'inclusion :

- Femme ménopausée
- Adénocarcinome mammaire unilatéral opérable.
- RE + ou inconnus
- Traitée par Tamoxifène (min 2 ans, max 3 ans et 1 mois ; Pas plus d'un mois d'interruption)

Critères d'exclusion :

- Tumeur mammaire inopérable
(Cancer du sein inflammatoire, ganglions sus-claviculaires envahis ou ulcération/infiltration ou métastases cutanées)
- Récepteurs oestrogéniques tumoraux négatifs
- Rechute locale ou métastatique

Essai IES/PACS02

Statut actuel de l'étude

4742 patientes incluses entre Février 1998 et Février 2003 ;
400 patientes incluses en France

37 pays et 20 groupes coopérateurs ;

Suivi médian 30,6 mois [23,9 – 36,6] post randomisation ; Soit
un recul de l'étude d'environ 59 mois

Plus de 90 % des patientes ont reçu les 5 ans de traitement

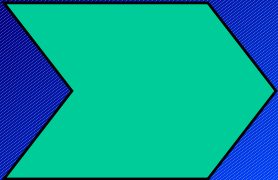
Cette étude est une :

Etude mature

Caractéristiques des patientes

	<u>Exemestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
Nombre de Pat	2362	2380
Age moyen (écart type)	64.3 (8.1)	64.2 (8.2)
RE+ (%)	1917 (81)	1936 (81)
RP+ (%)	1320 (56)	1313 (55)
N+ 1- 3 (%)	715 (30)	706 (30)
≥ 4 (%)	321 (14)	330 (14)
Chirurgie conservatrice (%)	1116 (47)	1123 (47)
Mastectomie (%)	1222 (52)	1235 (52)
Chimio.adjuvante (%)	766 (32)	765 (32)

Caractéristiques des patientes

	<u>Exemestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
Type Histologique (%)		
– Canalaire infiltrant	1814 (77)	1871 (79)
– Lobulaire infiltrant	346 (15)	327 (14)
– Autre	172 (7)	156 (7)
RE+ (%)		
– RE+/RP+	1312 (55)	1307 (55)
– RE+/RP-	351 (15)	384 (16)
– RE+/RP inconnu	254 (11)	245 (10)
RE- (%)	26 (1)	33 (1)
RE inconnu	398 (17)	392 (17)
Durée trt médian par Tam à la rando (ans)	 2,4	2,4

Résultats

Événements observés

	<u>Exemestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
N	2362	2380
Récidives locales	21	33
Récidives à distance	114	174
Cancers du sein Controlatéral	9	20
Décès sans Rechute	39	39
	<hr/>	<hr/>
	183	266

Résultats

Survie sans récurrence

Total d'événements observés :	449
Exemestane :	183
Tamoxifène :	266

Une réduction significative du risque de survenue d'un événement

Avec

- un HR : 0,68 [IC₉₅ 0.56 – 0.82], p = 0,00005
- Après ajustement* : 0,67 [IC₉₅ 0.56 – 0.82], p < 0,001

Soit

Une réduction du risque de rechute : 33 %

HR : hazard ratio ;

(*) Ajustement sur Statut RH, N, Chimiothérapie et utilisation d'une THS

N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92.

Résultats

Survie sans récurrence

DFS à 3 ans post-randomisation :

- **91.5 % [IC₉₅ 90.0 - 92.7] pour Exemestane**
- **86.8 % [IC₉₅ 85.1 – 88.3] pour Tamoxifene**

Avec une différence absolue :

4,7 % [IC₉₅ 2.6 – 6.8]

Résultats

Cancer du sein controlatéral

	<u>Exemestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
Cancer du sein Controlatéral	9	20

Une réduction significative du risque de cancer du sein controlatéral

$$\text{HR}^* = 0.44 \quad [\text{IC}_{95} \ 0.20 - 0.98], \quad p = 0.04$$

Soit

Une réduction de 56 %

(*) identique après ajustement sur Statut RH, N, Chimiothérapie et utilisation d'une THS

Résultats

Récidives à distance

	<u>Exemestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
Récidives à distance	114	174

Une réduction significative du risque de récurrence à distance

$$RR^* = 0.66 \text{ [IC}_{95} \text{ 0.52 – 0.83]}, p < 0,05$$

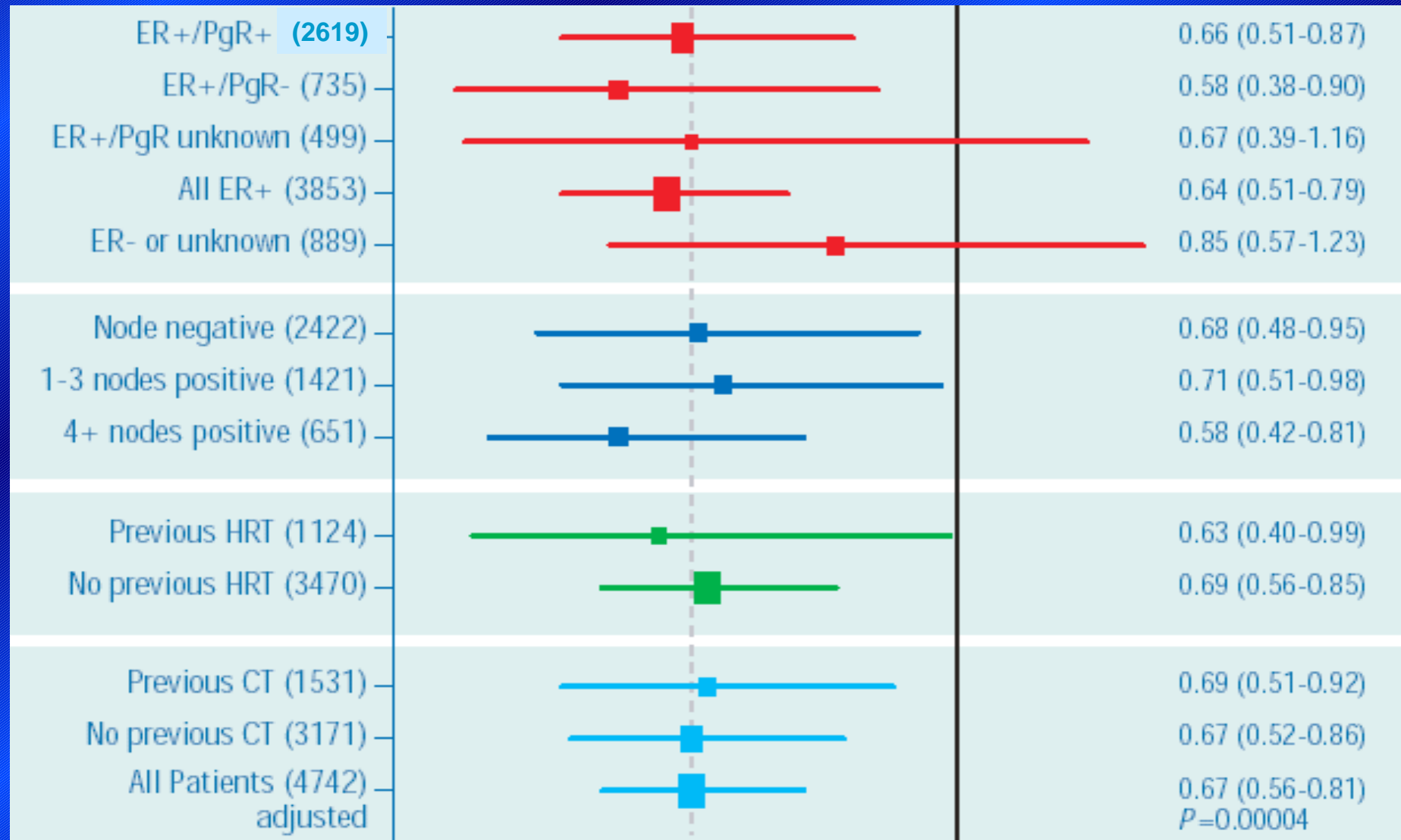
Soit

Une réduction de 34 %

(*) Calcul à partir des données de l'étude IES

Résultats

Analyse de sous groupes



0.6

0.8

En faveur d'exemestane

En faveur du Tamoxifène

Résultats

Survie globale

199 décès ont été observés au cours de cette étude :

93 patientes dans le bras Exemestane

Cancers du sein	Autres causes
54	39

106 patientes dans le bras Tamoxifene

Cancers du sein	Autres causes
67	39

Il n'y a pas de différence significative pour la survie globale

HR = 0.88 [IC₉₅ 0.67 – 1.16], p = 0.37

Commentaires des auteurs :

La période de suivi relativement courte de cet essai empêche de mettre en évidence une probable différence significative de la survie globale

Résultats

Autres cancers

Variable	Exemestane Group (N=2362)	Tamoxifen Group (N=2380)	All Patients (N=4742)
Second primary non-breast cancer	27	53	80
Lung	4	12	16
Gastrointestinal	7	10	17
Endometrial	5	11	16
Other gynecologic	3	3	6
Genitourinary	3	4	7
Melanoma	1	5	6
Lymphoreticular	2	3	5
Other	2	5	7

Une réduction significative du risque de survenue d'un autre cancer (autre que cancer du sein)

HR* = 0.51 [IC₉₅ 0.32 – 0.80], p = 0.003

Résultats / Tolérance

Evénements indésirables	Exemestane (%)	Tamoxifene (%)	p
Troubles cardiovasculaires	42.6	39.2	0.11
Evenements Thrombo-emboliques	1.3	2.4	0.007
Ostéoporose	7.4	5.7	0.05
Fractures	3.1	2.3	0.08
Arthralgies	5.4	3.6	0.01
Fatigue	23.6	23.5	0.82
Bouffées de chaleur	42	40	0.28
Insomnies	19.5	17.5	0.3
Céphalées	18.6	16.2	0.09

Résultats / Tolérance

Evénements indésirables	Exemestane (%)	Tamoxifene (%)	p
Troubles visuels	7.4	5.7	0.04
Symptômes gynéco	5.8	9	< 0.001
Diarrhées	4.3	2.3	< 0.001
Dépression	5.2	4	0.24
Saignements vaginaux	4	5.5	0.01
Nausées	10.8	11.1	0.49
Transpiration	18.6	17.9	0.95
Vertiges	12.5	12	0.81
Cancer de l'endometre	n = 5	n = 11	0.14

Synthèse des trois grands essais adjuvants

Efficacité

	IES¹ <i>Tam -> Exe vs Tam</i>	ATAC^{2&3} <i>Anastrozole vs Tam</i>	MA 17⁴ <i>Tam -> Letrozole vs Placebo</i>
N pat	4742	6241	5187
Suivi médian	30,6 mois (après rando) recul \cong 59 mois	47 mois	29 mois
Evènements(N)	449	885	207
% Inclusions par statut RH	81 % RE+ 17 % inconnus	84 % RE+ 8,8 inconnus	98 % RE+ 2 % inconnus
HR	0,67 [0.56 – 0.82]	0.86 [0.76 –0.99]	0.57 [0.43 –0.75]
Reduction de survenue d'1 événement	Population totale -33 % p = 0,00005	Population totale -14 % p = 0,03	Estimée à 4 ans : -43 % p \leq 0,001
Différence % Absolue DFS	4.7 % [2,6 - 6,8] à 3 ans	• Population générale : 2.3 % • Chez les RH + : 2.6	Estimée à 3 ans : 5 % [2,7 –7,3] Estimée à 4 ans : 6% [2,0 – 10,1]
Réduction cancer du sein controlatéral	-56 % p = 0,038	• Population totale Non significative p = 0.06 • Chez les RH + - 44 % p = 0,04	- 46 % Non significative p = 0.06

Dans la MA 17, amélioration de la Survie Globale chez les patientes N+ rapportée par P. Goss – ASCO 2004

1) N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92.

2) Lancet 2002; 359: 2131–39

3) CANCER November 1, 2003 / Volume 98 / Number 9.

4) N Engl J Med. 2003 Nov 6;349(19):1793-802.

Synthèse des trois grands essais adjuvants

Tolérance ostéo-articulaire

Évè / %	IES ¹			ATAC ^{2&3}			MA 17 ^{4&5}		
	Exe	Tam	p	Anas	Tam	p	Lét	Tam	p
Ostéoporose	7.4	5.7	0.05				8	6	0.003
Fractures	3.1	2.3	0.08	7.1	4.4	<0.001	3.6	2.9	0.24
Arthralgies	5.4	3.6	0.01				25	21	< 0.0001
Myalgies				30.3	23.7	< 0.0001	15	12	0.04
Crampes	2.8	4.4	<0.001						

1) N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92.

2) Lancet 2002; 359: 2131-39

3) CANCER November 1, 2003 / Volume 98 / Number 9.

4) N Engl J Med. 2003 Nov 6;349(19):1793-802.

5) Adapted from Goss. ASCO, 2004