



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

7 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 28/04/2006)

**NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé**  
**B/30 (CIP: 320 593-2)**

**NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé**  
**B/30 (CIP: 328 652-8)**

**Laboratoire ASTRAZENECA**

Tamoxifène  
Code ATC : L02BA01 (antiestrogènes)  
Liste I

Date de l'AMM (nationale) :

NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé : 23 novembre 1976 (visa), 2 juin 1997 (validation),  
rectificatif du 3 juin 2011

NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé : 14 mars 1986, rectificatif du 6 juin 2011

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

### Indications thérapeutiques :

« Traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récives),
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone. »

Posologies : cf. R.C.P

### Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 28 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

En comparaison au cumul mobile annuel mai 2005<sup>1</sup>, NOLVADEX (sous toutes ses présentations), avait fait l'objet de 103 000 prescriptions.

Cette diminution des prescriptions reflète les modifications de la stratégie thérapeutique intervenue depuis 2005 (cf paragraphe sur la stratégie thérapeutique).

### Actualisation des données :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques :

#### ➤ dans le traitement adjuvant :

- une méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG)<sup>2</sup> publiée en 2005 évaluant notamment l'intérêt d'un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 5 ans en termes de récive et de mortalité.
- une méta-analyse<sup>3</sup> publiée en 2010 comparant le tamoxifène aux inhibiteurs de l'aromatase (en monothérapie pendant 5 ans ou en traitement séquentiel après 2 à 3 ans de tamoxifène). Le taux de récive a été inférieur avec les inhibiteurs de l'aromatase (quel que soit le schéma utilisé) par rapport à 5 années de traitement par tamoxifène.

#### ➤ dans le traitement des formes avancées :

une méta-analyse<sup>4</sup> ayant inclus 4 études randomisées dont 1 seule a évalué le tamoxifène. Cette étude comparant fulvestrant au tamoxifène a été réalisée chez des patientes non prétraitées par hormonothérapie (ce qui est une indication en 1<sup>ère</sup> ligne hors AMM pour fulvestrant).

Les données de pharmacovigilance internationales (PSUR) présentées couvrent les périodes du 30 avril 2004 au 29 avril 2009.

Depuis le précédent avis, les RCP ont été modifiés pour intégrer les événements indésirables suivants :

- « Des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène pouvant se compliquer de cécité uni ou bilatérale ;
- vascularites cutanées ;
- des cas d'agranulocytose ont été rapportés ;
- des cas fréquents d'arthralgie et des cas très fréquents de myalgie ont été rapportés. »

---

1 Avis de la Commission de la Transparence du 16/11/2005 relatif à NOLVADEX

2 Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival : an overview of the randomised trials. Lancet 2005 ; 365 : 1687-1717

3 Dowsett M. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):509-18

4 Valachis A. et al. Fulvestrant in the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Crit Rev Oncol Hematol; 73(3):220-227; 2010

Dans un point d'information, l'Afssaps conjointement à l'INCa, recommande de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine en cas de traitement par le tamoxifène, et de recourir à d'autres antidépresseurs. Cette interaction médicamenteuse fera l'objet d'un rectificatif d'AMM<sup>5</sup>.

Les données acquises de la science sur le cancer du sein et ses modalités de prise en charge<sup>6</sup> ont été prises en compte.

Au total, les données disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence<sup>4</sup>.

#### Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le cancer du sein hormonosensible est une affection grave qui engage le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention ou deuxième intention.

#### Actualisation de la stratégie thérapeutique :

Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence<sup>7</sup>, la stratégie thérapeutique du cancer du sein hormonodépendant a été modifiée chez les femmes ménopausées.

Au stade précoce, l'hormonothérapie adjuvante de référence ne repose plus uniquement sur le tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase sont recommandés à tout moment même avant le tamoxifène (en première intention ou en traitement séquentiel)<sup>8,9</sup>.

Au stade avancé<sup>10,11,12,13</sup>, les inhibiteurs de l'aromatase représentent le traitement hormonal de première ligne chez les patientes qui n'ont pas reçu un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase ou qui ont arrêté ce traitement depuis plus de 12 mois. La supériorité des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène en première ligne a été démontrée en termes de taux de réponse et de survie sans progression. Le tamoxifène demeure une option en première ligne.

En deuxième ligne, les options disponibles sont : tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase (s'ils n'ont pas été administrés préalablement), fulvestrant, megestrol et les androgènes. La séquence optimale d'hormonothérapie n'est pas connue, en particulier après progression sous inhibiteur de l'aromatase.

Chez les patientes non ménopausées, en présence de récepteurs hormonaux positifs, le tamoxifène demeure un traitement de référence avec les analogues de la LHRH, quel que soit le stade du cancer.

---

<sup>5</sup> Tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer - Point d'information de l'Afssaps - 22/06/2010

<sup>6</sup> Guide ALD n°30 - cancer du sein - HAS - INCA - Janvier 2010

<sup>7</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 16/11/2005 relatif à NOLVADEX

<sup>8</sup> Burstein H, Prestrud A et al. American Society of Clinical Oncology Practice Guideline : Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer, Journal of Clinical Oncology 2010

<sup>9</sup> NICE. Early and locally advanced breast cancer : Diagnosis and treatment – guideline ; février 2009

<sup>10</sup> Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol: 21 Suppl 5:15-19; 2010

<sup>11</sup> Recommandations pour la pratique clinique : Saint-Paul-de-Vence 2007 « cancer du sein » ; 2007

<sup>12</sup> NICE. Advanced breast cancer : diagnosis and treatment – guideline ; février 2009

<sup>13</sup> National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2010)

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)

**Le service médical rendu par NOLVADEX reste important dans les indications de l'AMM.**

Recommandations de la Commission de la Transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100%