



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

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

Liste I

Date de l'AMM :

NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé – 23 novembre 1976

NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé – 14 mars 1986

Date des rectificatifs d' AMM :

NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé – 19 novembre 1987, 4 janvier 1990, 7 novembre 1990, 31 janvier 1994, 1 juin 1994, 29 septembre 1994, 7 août 1995, 16 février 1996, 2 juin 1997, 17 juin 1997, 28 août 1998, 24 février 2000, 6 novembre 2000, 18 février 2003, 5 janvier 2005

NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé – 25 mars 1987, 19 novembre 1987, 4 janvier 1990, 7 novembre 1990, 31 janvier 1994, 1 juin 1994, 29 septembre 1994, 7 août 1995, 16 février 1996, 17 juillet 1997, 28 août 1998, 6 novembre 2000, 18 février 2003, 23 décembre 2004

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tamoxifène

1.2. Indications

Traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences)
- 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.

1.3. Posologie

- Dans l'indication traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.
- Dans le traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison de une ou deux prises par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé

Avis de la Commission du 29 mars 1977

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, son appréciation sur le progrès thérapeutique escompté étant très bonne.

Avis de la Commission du 14 février 2001 - réévaluation

Niveau de SMR : important

NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé

Avis de la Commission du 4 juin 1986

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 26 septembre 1989

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la Commission du 14 février 2001 - réévaluation

Niveau de SMR : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02	Thérapeutique endocrine
L02B	Antihormones et apparentés
L02BA	Antiestrogènes
L02BA01	Tamoxifène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- les spécialités génériques à base de tamoxifène
- FARESTON 60 mg (torémifène), comprimé est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade métastatique
- FASLODEX 250 mg/5 ml (fulvestrant), solution injectable, est indiqué après échec des anti-estrogènes dans le cancer du sein à un stade avancé ou métastaté.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En traitement adjuvant du cancer du sein :
 - o Les inhibiteurs de l'aromatase (ARIMIDEX)
 - o Les cytotoxiques ayant l'indication du traitement adjuvant
- A un stade avancé avec progression locale et/ou métastatique :
 - o Les inhibiteurs de l'aromatase (FEMARA, ARIMIDEX, AROMASINE, ORIMETENE)
 - o Les cytotoxiques ayant l'indication
 - o Les progestatifs (MEGACE, FARLUTAL).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), NOLVADEX (sous toutes ses présentations), a fait l'objet de 103 000 prescriptions dans 94,5% des cas dans le traitement du carcinome mammaire, à la posologie journalière moyenne de 1,1 comprimés.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il engage le pronostic vital. Les facteurs de risque sont multiples, à composante hormonale, génétique et environnementale. Les cancers du sein in situ sont confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobules. D'autres tumeurs du sein sont invasives ou infiltrantes et sont considérées comme des stades localement avancés. Ces cancers débutent dans les canaux galactophores ou dans les lobules du sein, mais ont déjà attaqué les parois des canaux ou des glandes pour envahir le tissu adipeux mammaire avoisinant. La gravité du cancer du sein invasif est fortement déterminée par le stade de la maladie.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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

- **Traitement du carcinome mammaire en traitement adjuvant**
Dans le cancer du sein localisé avec des récepteurs hormonaux (oestrogènes et/ou progestatifs) positifs, le traitement adjuvant comporte une hormonothérapie faisant suite dans la majorité des cas à une chimiothérapie. La durée de l'hormonothérapie communément admise sur la base des études conduites en adjuvant avec le tamoxifène est de 5 ans^{1,2}.
 - Chez les femmes pré-ménopausées, la suppression ovarienne définitive ou temporaire (par analogues de la LHRH) et le tamoxifène restent les traitements hormonaux de référence. En l'absence de comparaison entre tamoxifène et suppression ovarienne, on ne peut affirmer la supériorité de l'un ou l'autre des traitements.
 - Après la ménopause, le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase peuvent être utilisés. La supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase, l'anastrozole (Arimidex), sur le tamoxifène et sur l'association des deux a été montrée dans un essai de phase III³. D'autres études suggèrent que les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés à la suite de 2-3 ans (exemestane)⁴ ou de 5 ans (létrozole)⁵ de traitement par le tamoxifène.
- **Traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire**
Dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, en présence de récepteurs hormonaux positifs :
 - chez les femmes pré-ménopausées, la suppression ovarienne définitive ou temporaire (analogues LHRH) et le tamoxifène restent les traitements hormonaux de référence. Une méta-analyse suggère l'équivalence de ces deux traitements⁶.
 - chez les patientes ménopausées, le traitement hormonal de 1ère intention fait appel aux anti-estrogènes : tamoxifène et, plus rarement, torémifène ou à un inhibiteur de l'aromatase indiqué en 1ère intention (anastrozole ou létrozole).

¹ J. Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 684-90

² J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2276-81

³ NEJM, 2005 ;350 (11):1081-12

⁴ NEJM, 2003. 349 (19) : 1793-1802

⁵ Paul E. Goss, A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2003;349.

⁶ Crump M. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1997 Jul;44(3):201-10.

En première ligne, les inhibiteurs de l'aromatase montrent une efficacité supérieure à celle du tamoxifène dont l'utilisation en pratique est plutôt réservée en 2ème ligne, après échec des inhibiteurs de l'aromatase.

Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

En conséquence, ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu est important dans chacune des indications.

6.2. 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'AMM.

6.2.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement : 100%