

AVIS DE LA COMMISSION

21 février 2001

28 mars 2001

LIVIAL 2,5 mg, 28 comprimés sous plaquette thermoformée
Boîte de 1

ORGANON S.A.

Tibolone

Liste I

Date de l'AMM : 19 mai 2000

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Principe actif

tibolone

Originalité

La tibolone est un stéroïde de synthèse qui présente à la fois une activité estrogénique, progestative et androgénique.

Indications thérapeutiques

Correction des symptômes liés à la ménopause : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvovaginale, dyspareunie, incontinence urinaire), troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie). L'expérience du traitement chez les femmes au delà de 65 ans est limitée.

Posologie

La posologie est d'un comprimé chaque jour.

Les comprimés devront être avalés avec de l'eau ou une autre boisson, de préférence au même moment chaque jour.

Relais d'un traitement hormonal substitutif classique :

En cas de relais d'un traitement hormonal substitutif séquentiel, le traitement devra commencer après la fin de la phase progestative.

En cas de relais d'un traitement hormonal substitutif combiné continu, le traitement pourra commencer à n'importe quelle période.

En cas d'oubli de comprimé, le comprimé oublié pourra être pris immédiatement si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Dans le cas contraire, la dose oubliée ne sera pas reprise et la prochaine dose devra être prise au moment habituel.

Propriétés pharmacodynamiques

Après administration orale, la tibolone est rapidement métabolisée en 3 composants. Deux de ces métabolites (3 α OH-tibolone et 3 β OH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3^{ème} métabolite (Δ -4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- 03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
- D : Progestatifs
- C : Dérivés estrène
- 05 : Tibolone

Classement dans la nomenclature ACP

- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- GH : Gynécologie et hormones sexuelles
- C12 : Ménopause
- P2 : Hormones – progestatifs (progestérone et progestatif de synthèse)
- P2-3 : Progestatifs de synthèse « norstéroïdes »
- b) : Possédant des propriétés estrogéniques et progestatives

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

Il n'existe pas de comparateur de la classe pharmaco-thérapeutique.

Médicaments à même visée thérapeutique :

Spécialités indiquées dans le traitement symptomatique des troubles climatériques de la ménopause, administrées par voie orale, transdermique ou percutanée.

Notamment, les associations estroprogestatives orales indiquées dans le traitement des symptômes liés à la ménopause :

(i) Traitement discontinu (21/28 jours)

- CLIMENE (valérate d'estradiol + acétate de cyprotérone), comprimés
- DIVINA (valérate d'estradiol + acétate de médroxyprogestérone), comprimés

(ii) Traitement continu (28/28 jours)

- association à doses fixes :
 - . KLIOGEST (estradiol + acétate de noréthistérone), comprimés
- associations séquentielles :
 - . CLIMASTON 1 mg/10 mg (estradiol + dydrogestérone), comprimés
 - . CLIMASTON 2 mg/10 mg (estradiol + dydrogestérone), comprimés
 - . TRISEQUENS (estradiol + acétate de noréthistérone), comprimés

(ces spécialités possèdent l'indication « prévention de la perte osseuse post-ménopausique »)

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
DIVINA
- les plus économiques en coût de traitement médicamenteux :
CLIMASTON 1 mg/ 10 mg
CLIMASTON 2 mg/ 10 mg
- le dernier inscrit :
CLIMASTON 1 mg/ 10 mg

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999), Journal Officiel.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Trois études comparatives versus KLIOGEST sont présentées dans le dossier :

- Une étude d'efficacité et de tolérance (étude 4142) :
a inclus 437 femmes ménopausées (218 traitées par LIVIAL, 219 par KLIOGEST).
Durée de traitement : 48 semaines.
Critères d'efficacité :
 - symptômes climatiques : bouffées de chaleur, sueurs, sécheresse vaginale,
 - comportement sexuel.
- Une étude sur l'évolution des paramètres de l'hémostase (étude 4584) :
a inclus 60 femmes ménopausées depuis au moins 36 mois et âgées de 45 à 70 ans (29 traitées par LIVIAL, 31 par KLIOGEST).
Durée du traitement : 24 semaines.
Critère principal de jugement : paramètres de l'hémostase.
Critères secondaires : efficacité sur les symptômes climatiques, tolérance.
- Une étude sur la sécurité cardio-vasculaire (étude 5130) :

a inclus 153 femmes ménopausées (49 traitées par LIVIAL, 52 par KLIOGEST, 52 par placebo).

Durée du traitement : 12 mois.

Critères de jugement : - variables hémodynamiques,
 - paramètres lipidiques.

Efficacité :

- Sur les symptômes climatériques : pas de différence significative entre les deux traitements, excepté dans l'étude 4142 où LIVIAL était moins efficace que KLIOGEST sur les bouffées de chaleur ($p < 0,0006$).
- Sur le comportement sexuel : la différence n'était pas significative (variation du score calculé à partir de 6 items remplis dans un questionnaire par 225 patientes : + 3,5 dans le groupe LIVIAL *versus* + 2,0 dans le groupe KLIOGEST).

Tolérance - Sécurité :

- Hémostase :
 - . Les données biologiques révèlent une légère augmentation de la fibrinolyse et ne montrent pas d'effet défavorable de LIVIAL sur la coagulation.
 - . Les données de pharmacovigilance de 1988 à 1999 ne mettent pas en évidence d'incidence majorée d'événements indésirables cardio-vasculaires chez les femmes traitées par LIVIAL.
- Métabolisme lipidique :

La diminution du cholestérol HDL observée n'est pas associée à une diminution de l'efflux du cholestérol.
- Sein :
 - . L'incidence des mastodynies était plus faible dans le groupe traité par LIVIAL (20,2 % *versus* 54,3 % dans l'étude 4142, 3 % *versus* 26 % dans l'étude 4584).
 - . Les données de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence d'incidence anormalement augmentée de cancer du sein chez les femmes traitées par LIVIAL.
- Saignements et spottings :

L'incidence était plus faible dans le groupe traité par LIVIAL (33,8 % *versus* 58,2 % dans l'étude 4142, 25 % *versus* 50 % dans l'étude 4584).
- Evénements indésirables liés à la composante androgénique de la tibolone :

Une prise de poids, de l'acné, et un hirsutisme ont été notés.

Service médical rendu

Les manifestations cliniques de la ménopause : troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires et cutanés, et troubles psychiques peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

LIVIAL entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de LIVIAL est important.

LIVIAL est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives à cette spécialité.

Le service médical rendu par LIVIAL est important.

Amélioration du service médical rendu

LIVIAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux associations d'estrogènes et de progestatifs indiquées dans le traitement symptomatique des troubles climatiques de la ménopause.

Stratégie thérapeutique recommandée

Population cible

Selon une étude publiée récemment (Ringa *et al.*, 1999) 30 à 50 % des femmes âgées de 45-55 ans seraient traitées par thérapie hormonale substitutive, soit 1,3 à 2,1 millions de femmes.

Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %