

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 octobre 2013

**MISOONE 400 microgrammes, comprimé**

B/1 (CIP : 34009 274 266 8 1)

B/16 (CIP : 34009 584 964 5 5)

B/16 (CIP : 34009 584 966 8 4)

Laboratoire NORDIC PHARMA

DCI	misoprostol
Code ATC (2012)	G02AD06 (prostaglandine, ocytotique)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée. Le misoprostol est indiqué chez l'adulte. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>ASMR</b>	<b>MISOONE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	3 mai 2013 (procédure décentralisée – état membre de référence : Pays Bas)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L. 2212-1 du code de la santé publique.

Classification ATC	2012	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02A	Ocytociques
	G02AD	Prostaglandines
	G02AD06	Misoprostol

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité **MISOONE**, dosée à 400 µg de misoprostol par comprimé.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée.

Le misoprostol est indiqué chez l'adulte. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Le misoprostol est pris en une seule dose de 400 microgrammes par voie orale 36 à 48 heures après la prise d'une seule dose de 600 mg de mifépristone par voie orale. Les informations concernant la posologie de la mifépristone figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la mifépristone.

La survenue de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise peut entraîner une diminution de l'efficacité du misoprostol. Dans ce cas, la prise par voie orale d'un nouveau comprimé de misoprostol 400 microgrammes est recommandée. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Actuellement deux autres spécialités sont utilisées afin de réaliser une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse associées à la mifépristone : une autre spécialité à base de misoprostol (voie orale) qui peut être administrée jusqu'au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée et le géméprost (voie vaginale), qui peut être administré jusqu'au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont deux analogues des prostaglandines pris en charge aux collectivités :

- GYMISO 200 microgrammes comprimé (misoprostol – Laboratoire LINEPHARMA FRANCE), utilisable jusqu'à 49 jours d'aménorrhée en prise unique de 400 microgrammes par voie orale en association à la mifépristone. Ce médicament est inscrit aux collectivités après évaluation par la Commission en date du 28 janvier 2004 (SMR important, ASMR II).
- CERVAGEME 1 mg, ovule (géméprost – laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE), utilisable jusqu'à 63 jours d'aménorrhée en dose unique de 1 mg par voie vaginale en association à la mifépristone, à conserver à une température inférieure à -15°C. Ce médicament est inscrit aux collectivités depuis 1985.

### 06.2 Autres technologies de santé

Aspiration utérine.  
Dilatation et curetage.

#### ► Conclusion

**Les deux médicaments cités sont des comparateurs cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

La procédure d'AMM décentralisée a concerné les états membres suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, Italie, Luxembourg, Lettonie, Norvège, Pays Bas, Portugal, Roumanie, Suède, Slovénie, Slovaquie, République Tchèque, Royaume Uni.

Prise en charge à l'étranger :

**MISOONE** est pris en charge au Royaume Uni (National Health Service) et dans le cadre d'un forfait IVG en Autriche, Allemagne, Pays Bas, Belgique et Luxembourg.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé :

- une étude de bioéquivalence entre MISOONE et CYTOTEC.
- une étude clinique non comparative ayant évalué l'efficacité de CYTOTEC dans l'interruption volontaire de grossesse.
- Six publications d'études cliniques dont 3 n'ont pas été retenues<sup>1,2,3</sup>, soit parce qu'elles concernaient des résultats partiels de l'étude clinique fournie, soit en raison de l'utilisation d'une dose de mifépristone ne correspondant pas à celle de l'AMM.
- une étude observationnelle qui avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance en conditions réelles d'utilisation des médicaments utilisés dans les IVG médicamenteuses en fonction de leurs modalités d'administration.

#### 8.1.1 Etude de bioéquivalence

Il s'agit d'une étude de bioéquivalence<sup>4</sup> dans laquelle la biodisponibilité d'une prise unique d'un comprimé de **MISOONE** (400 µg de misoprostol) a été comparée à celle d'une prise unique de 2 comprimés de CYTOTEC (2 x 200 µg de misoprostol) chez 55 femmes volontaires ayant une méthode fiable de contraception.

Il est précisé dans le PAR<sup>5</sup> de **MISOONE** que la spécialité CYTOTEC est considérée comme le produit de référence bien que le laboratoire concerné n'ait jamais demandé d'AMM dans l'interruption médicamenteuse de grossesse.

Cette étude a conclu à la bioéquivalence entre un comprimé de **MISOONE** (400 µg) et deux comprimés de CYTOTEC (2 x 200 µg).

---

<sup>1</sup> Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, Winikoff B. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. BJOG. 2006;113: 621- 628:

<sup>2</sup> Von Hertzen H, Huong NTM, Piaggio G, Bayalag M, Cabezas E, Fang AH *et al.* Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomized controlled noninferiority trial. BJOG. 2010; 1186-1196

<sup>3</sup> Peyron R, Aubény E, Targoz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandine misoprostol. NEJM. 1993; 21: 1509-13

<sup>4</sup> Comparative bioavailability of two oral preparations containing misoprostol (Misoprostol Exelgyn 400 µg tablets vs 2 tablets of Cytotec 200 µg). A monocentric, open, randomized, single dose, two-period crossover trial in healthy female volunteers. Rapport d'étude Clinique. 2011.

<sup>5</sup> PAR : Public Assessment Report

## 8.1.2 Etudes d'efficacité

### Etude ayant utilisé la spécialité CYTOTEC

Etude	Rapport d'étude clinique <sup>6</sup>
<b>Méthode</b>	Etude ouverte non comparative
<b>Critères d'inclusion</b>	Grossesse intra utérine évolutive, Aménorrhée ≤ 49 jours Age < 35 ans
<b>Critères de non inclusion</b>	Suspicion de grossesse extra utérine Avortement spontané en cours Anomalie de la coagulation Consommation de cigarettes > 10/jour Asthme, maladie cardiovasculaire, glaucome, diabète, hyperlipidémie, insuffisance rénale, surrénale, hépatique, traitement corticoïde dans les 6 mois précédents, anomalie de l'hémostase, traitement anticoagulant, anémie, allergie à la mifépristone
<b>Traitement (voie orale)</b>	Mifépristone : 600 mg en une prise orale de 3 comprimés Misoprostol (CYTOTEC) : 400 µg en 1 prise orale de 2 comprimés 36 à 48h après la prise de mifépristone
<b>Population étudiée</b>	
<b>Incluses dans l'étude (n)</b>	1286
<b>Perdus de vues (n)</b>	27
<b>Autres non analysées (n)</b>	42*
<b>Incluses dans l'analyse d'efficacité</b>	1208
<b>Age moyen</b>	25,8 ± 5,1 ans
<b>Terme au moment du traitement (moyenne)</b>	45,1 ± 6,2 jours d'aménorrhée
<b>Critère de jugement principal</b>	Expulsion complète sans nécessité de procédure chirurgicale supplémentaire
<b>Résultats : % de succès</b>	95,4% (1152/1208) [94% ; 96,5%]
<b>Délai moyen d'expulsion après la prise de mifépristone</b>	2,30 ± 1,38 jours

\* : patientes non revues en visite de contrôle, grossesse ectopique, refus de prendre le misoprostol, aménorrhée > 49 jours, traitement par une autre spécialité de prostaglandine, grossesse non confirmée.

<sup>6</sup> Targosz V, Peyron R. Efficacy and tolerance of mifepristone (RU 38486) in a single dose of 600 mg in combination with misoprostol as an alternative to vacuum aspiration for the termination of pregnancies of less than or equal to 49 days of amenorrhea. Rapport d'étude Clinique; 1993.

Etudes ayant utilisé une spécialité à base de misoprostol :

Etudes	Faucher et al <sup>7</sup>	OMS <sup>8</sup>
<b>Méthode</b>	Etude prospective non comparative	Etude randomisée en double aveugle comparant 2 doses de mifepristone associées au misoprostol.
<b>Critères d'inclusion</b>	Age > 18 ans IVG devant être réalisée avant 49 jours d'aménorrhée	En âge de donner un consentement légal Retard de règles ≤ 35 jours
<b>Critères de non inclusion</b>	Contre indication aux médicaments étudiés ou à la méthode d'avortement médicamenteux, notamment : troubles hémorragiques, traitement anticoagulant, anémie, insuffisance rénale ou hépatique sévère, impossibilité d'une visite de contrôle	Contre indication aux médicaments étudiés Antécédents thromboembolique, de troubles hépatiques, de prurit de la grossesse, utilisation d'un dispositif intra utérin, grossesse extra-utérine
<b>Traitement (voie orale)</b>	mifepristone* : 600 mg en 1 prise misoprostol* : 400 µg en 2 comprimés 48h plus tard	mifepristone* : 600 mg ou 200 mg† misoprostol* : 400 µg 48h plus tard
<b>Population étudiée</b>		
<b>Incluses(n)</b>	433	1589 : 797 (600 mg) et 792 (200 mg†)
<b>Perdus de vues (n, %)</b>	94 (21,7%)	41 : 24(600 mg) et 17 (200 mg†)
<b>Incluses dans l'analyse</b>	339	1589 : 797 (600 mg) et 792 (200 mg†)
<b>Terme au moment du traitement</b>	6 à 7 semaines d'aménorrhée : 85,2% 5 à 6 semaines d'aménorrhée : 14,4% Avant : 0,4%	Retard de règles: 18,9 ± 7,1jours (600 mg) et 18,9 ± 9,1jours (200 mg†)
<b>Critère de jugement principal</b>	interruption de grossesse sans nécessité d'aspiration ni de curetage	Avortement complet ‡
<b>Résultats : % de succès</b>	93,8% (318/339)	88,1% (702/797) [85,6 ; 90,2] § (600 mg) 89,3% (707/792) [86,9 ; 91,3] § (200 mg†)
<b>Délai médian d'expulsion</b>	_____	51h après administration de la miféprisonne dans les 2 groupes

\* : nom de spécialité non précisé ; † : posologie hors AMM ; ‡ : confirmé par un test de grossesse négatif ou échographie si nécessaire ; § : Intervalle de confiance à 95% - analyse en ITT ;

<sup>7</sup> Faucher P, Baunot N, Madelenat P. Efficacité et acceptabilité de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse pratiquée sans hospitalisation dans le cadre d'un réseau ville-hôpital : étude prospective sur 433 patientes. Gynécologie Obstétrique et fertilité. 2005 ; 33 : 220-227

<sup>8</sup> WHO. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000; 107: 524-530

Etudes	Spitz <sup>9</sup>
<b>Méthode</b>	Etude prospective non comparative
<b>Critères d'inclusion</b>	Grossesse de 63 jours d'aménorrhée ou moins Age ≥ 18 ans
<b>Critères de non inclusion</b>	Age ≥ 35 ans en cas de consommation de cigarettes >10/j ou autre risque cardiovasculaire, pathologie hépatique, rénale, surrénale, ou cardiovasculaire, maladie thromboembolique, hypertension, anémie, diabète insulino-dépendant, coagulopathie, allergie aux prostaglandines, présence d'un dispositif intra-utérin, allaitement, traitement anticoagulant ou corticoïde, grossesse extra-utérine, masse annexielle, avortement spontané en cours.
<b>Traitement (voie orale)</b>	Mifepristone* : 600 mg en une prise Misoprostol* : 400 µg 48h plus tard
<b>Population étudiée</b>	
<b>Incluses(n)</b>	2121
<b>Perdus de vues (n, %)</b>	13
<b>Autres non analysées (n)</b>	93†
<b>Incluses dans l'analyse</b>	2015
<b>Terme au moment du traitement</b>	<49 j : n=827 50 à 56 j§ : n=678 57 à 63 j§ : n=510
<b>Critère de jugement principal</b>	Expulsion complète sans nécessité de procédure chirurgicale supplémentaire
<b>Résultats : % de succès</b>	≤49 j : 92% (762/827) [90 ;94]‡ 50 à 56 j§ : 83% (563/678) [80 ;86]‡ 57 à 63 j§ : 77% (395/510) [74,81]‡
<b>Délai d'expulsion</b>	Dans 75% des cas, l'expulsion a eu lieu dans les 24 h après administration du misoprostol

\* : nom de spécialité non précisé. ; † : patientes non revues en visite de contrôle ; ‡ : Intervalle de confiance à 95% ; § : durées de grossesse hors AMM pour **MISOONE**

<sup>9</sup> Spitz I M, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. NEJM. 1998; 18: 1241-1247



## Etude observationnelle aMaYa<sup>10</sup> :

### Méthode :

- objectif : décrire l'efficacité et la tolérance en vie réelle des médicaments utilisés dans les IVG médicamenteuses en fonction de leurs modalités d'administration.
- critères de jugement principaux : nombre d'avortements complets, incomplets nécessitant une procédure chirurgicale et le délai entre la prise du traitement et l'avortement complet.
- étude observationnelle, longitudinale réalisée en France métropolitaine auprès de centres hospitaliers publics ou privés d'IVG.
- critères d'inclusion : terme  $\leq$  14 semaines d'aménorrhée. Chaque centre devait inclure les 30 premières patientes consultant pour IVG.
- critère de non inclusion : pathologie grave et d'évolution rapide, troubles mnésiques ou cognitifs.

### Résultats :

Au total, 1587 patientes ont été incluses dans 47 centres d'orthogénie. Pour 1421 d'entre elles le résultat de la procédure d'interruption de grossesse a été connu, c'est sur cette population qu'a été calculé le taux de succès.

- l'âge moyen des patientes était  $27,6 \pm 6,8$  ans. Le terme moyen de la grossesse était  $46,5 \pm 7,8$  jours.
- les patientes ont reçu de la mifépristone (MIFEGYNE) associée à un analogue de la prostaglandine E1.  
L'analogue de la PGE1 utilisé était le misoprostol pour 98,6% des patientes (CYTOTEC, utilisé hors AMM, dans 94,3% des cas, GYMISO dans 4% des cas et DCI misoprostol seule précisée dans 0,3% des cas) ou le géméprost (CERVAGEME) dans 1,4% des cas.

Parmi les patientes ayant reçu l'association mifépristone + misoprostol, seules 491 ont reçu des doses de traitements correspondant à l'AMM des produits indiqués dans l'interruption de grossesse : 600 mg de mifépristone (MIFEGYNE) et 400  $\mu$ g de misoprostol.

A titre indicatif, le taux de succès dans ce groupe a été de 93,5% (459/491) [IC95% : 90,92 ; 95,50].

Le RCP de **MISOONE** précise qu'un risque non négligeable de grossesse évolutive existe pour 1 % des cas d'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée jusqu'au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée avec une administration par voie orale. Ce risque rend la visite de contrôle obligatoire, afin de vérifier qu'une expulsion complète a eu lieu. Dans les rares cas d'expulsion incomplète, une intervention par méthode chirurgicale pourra être nécessaire.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Etudes cliniques

#### Rapport d'étude clinique<sup>6</sup>

Au total, 1283 patientes ont été incluses dans l'analyse de tolérance.

Sur 1199 patientes revues en visite de contrôle, 1196 ont eu des saignements. Leur durée moyenne a été de  $9,0 \pm 4,2$  jours

Quatre patientes ont nécessité un curetage hémostatique, une d'entre elles a nécessité une transfusion.

Des douleurs pelviennes à types de crampes ont été signalées par 81,5% des patientes, d'une intensité moyenne de  $35,06 \pm 26,5$  mm mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Les autres événements indésirables ont été des nausées (40,1% des cas), vomissements (16%), épisodes de diarrhée (12,4%)

---

<sup>10</sup> Etude aMaYa : Etude épidémiologique portant sur les modalités d'administration des thérapeutiques utilisées dans les IVG médicamenteuses en pratique courante dans les centres d'orthogénie - Version du 01 février 2013 - NORDIC PHARMA - Rapport non publié

Une diminution transitoire de la tension artérielle > 30 mm Hg pour la systolique a été observée chez 2% des patientes et >15 pour la diastolique chez 7% des patientes pendant les 4 heures d'observation suivant la prise de mifépristone.

Deux patientes ont présenté des malaises vagues avec perte de conscience après la période de surveillance de 4 heures

Une patiente ayant un kyste ovarien diagnostiqué au moment de l'administration de la mifépristone a dû être opérée d'une torsion d'annexe, 10 jours après.

#### Etude Faucher<sup>7</sup>

Deux patientes/339 ont eu des saignements ayant nécessité une révision utérine et une transfusion de culots globulaires.

Les autres événements indésirables mentionnés (fréquence non précisée) ont été des vomissements, douleurs pelviennes et saignements.

#### Etude de l'OMS<sup>8</sup>

Dans le groupe traité par mifépristone selon la posologie de l'AMM, les événements indésirables les plus fréquents ont été des douleurs pelviennes (86,1% des patientes), nausées (66,4%), vomissements (28,2%) et diarrhées (8,2%). Il n'y a pas eu de différence significative entre groupes concernant la fréquence des différentes sortes d'événements indésirables.

Cinq femmes ont nécessité une transfusion dans le groupe 600 mg, aucune dans le groupe 200 mg.

#### Etude SPITZ<sup>9</sup>

Saignements :

La durée moyenne des saignements a été de 13 jours en cas de terme ≤49 jours, et de 15 jours pour les deux autres groupes (terme hors AMM).

Des saignements excessifs ont nécessité des transfusions dans 4 cas et une procédure chirurgicale dans 56 cas. Les hospitalisations, interventions et/ou perfusions ont concerné 2% des femmes dont le terme était ≤49 jours et 4% dans les 2 autres groupes (terme hors AMM).

Autres événements indésirables :

Presque toutes les femmes ont signalé des douleurs abdominales. Elles ont été sévères dans 43% des cas du groupe ≤49 jours, dans 53% et 54% des cas dans les 2 autres groupes.

Les autres événements indésirables les plus fréquents, ont été des nausées (61 à 72% selon les groupes, sévères dans 20% des cas), vomissements (26 à 41% selon les groupes, sévères dans 10% des cas) et diarrhée (20 à 26% des cas selon les groupes, sévères dans 3% des cas). Leur fréquence augmentait avec le terme de la grossesse.

Une endométrite est survenue chez 19 femmes, elle a été sévère dans 1 cas

#### Etude aMaYa<sup>10</sup>

Les événements indésirables mentionnés ont concerné la population de l'étude quelles que soient les doses de traitements utilisées.

Des saignements ont été signalés par 98,2% des femmes

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales (82,2% des patientes), nausées (63,1%), vomissements (36,5%), épisodes de diarrhées (34,3%).

Des événements hémorragiques considérés comme graves ont été signalés chez 18 patientes (métrorragies : n=15, anémie hémorragique : n=2, hémorragie vaginale : n=1).

### 8.2.2 Le RCP précise notamment :

- Saignements :

La patiente devra être informée de la survenue de saignements prolongés (en moyenne 12 jours environ ou plus après la prise de mifépristone) parfois abondants. Les saignements surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne constituent nullement une preuve d'expulsion complète. Les saignements peuvent apparaître très rapidement après la prise du misoprostol, et quelquefois plus tard.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre médical prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été confirmée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de problèmes, notamment en cas de saignements très abondants, c'est à dire saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que le flux menstruel normal.

Une visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours faisant suite à la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique avec dosage de  $\beta$ -hCG ou échographie) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les saignements ont cessé.

La persistance d'un saignement à ce stade peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine non diagnostiquée, et doit conduire à un traitement approprié.

En raison de saignements abondants nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, les patientes présentant des troubles de l'hémostase avec hypocoagulabilité, ou avec anémie, doivent être particulièrement surveillées.

Si une grossesse évolutive est diagnostiquée après la visite de contrôle, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera proposée à la patiente.

- Infection :

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (*Clostridium sordellii* et *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* groupe A), ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée avec administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale.

Les cliniciens doivent être avertis de cette complication potentiellement fatale.

- Tératogénicité :

Les patientes qui décident de poursuivre leur grossesse après traitement doivent être informées du risque de tératogénicité.

- Risque cardiovasculaire :

Des accidents cardiovasculaires rares, mais graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés suite à une administration intra-vaginale et intra-musculaire de doses élevées d'analogues de la prostaglandine, dont misoprostol.

Il est spécifié dans le paragraphe "mise en garde":

Le misoprostol DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ par voie orale exclusivement

- à une dose ne dépassant pas 400 microgrammes,
- suite à la prise préalable de 600 mg de mifépristone,
- dans l'intervalle de 36 à 48 heures après la prise de mifépristone.

L'utilisation de protocoles différents de celui mentionné dans ce RCP augmente TOUS les risques liés à la méthode.

### **8.2.3 Enquête officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG<sup>11</sup>**

Les spécialités mentionnées dans ce document sont GYMISO et CYTOTEC (utilisation hors AMM pour cette spécialité). Les cas étudiés ont concerné la France et l'international, depuis la commercialisation des produits jusqu'à 2012.

Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire (5 cas d'infarctus du myocarde et 1 cas d'angor instable) mais également cérébral (3 cas d'accident vasculaire cérébral et 1 cas d'accident ischémique transitoire) lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à une utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale).

Des ajouts mentionnant ces risques ont été décidés dans les rubriques "mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "effets indésirables" du RCP de ces spécialités.

---

<sup>11</sup> ANSM - Réunion du Comité technique de pharmacovigilance – CT012013033 – séance du 29 mai 2013 – mis en ligne le 27/08/2013

Les membres du comité technique ont souhaité que le dossier soit suivi et que l'usage hors AMM soit réévalué dans 5 ans.

#### 8.2.4 Surveillance post-AMM

Misoone a fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR) qui prévoit la surveillance des risques identifiés et potentiels, notamment:

Tératogénicité, mésusage, choc toxique/septique, hémorragie utérine, douleur abdomino-pelvienne :

- Pharmacovigilance,
- Etude observationnelle AMAYA<sup>10</sup> (terminée ne contient pas d'information sur la tératogénicité ni sur le risque de choc toxique),
- Evaluation de la compréhension des documents d'information par les prescripteurs (protocole d'enquête sur les prescriptions non finalisé, résultats à remettre aux autorités en même temps qu'un rapport périodique de pharmacovigilance),
- Fiche d'information pour les prescripteurs et fiche d'information pour les patientes comportant une carte à renvoyer en cas de fièvre de plus de 24 heures, douleur persistante saignement significatif et persistant, malaise ou autre.

Troubles ischémiques cardiovasculaires

- Pharmacovigilance,
- Fiche d'information pour les prescripteurs et fiche d'information pour les patientes comportant une carte à renvoyer en cas de fièvre de plus de 24 heures, douleur persistante, saignement significatif et persistant, malaise ou autre.

Rupture utérine

- Pharmacovigilance.

### 08.3 Résumé & discussion

Une étude a conclu à la bioéquivalence entre un comprimé de **MISOONE** (400 µg de misoprostol) et deux comprimés en prise unique de CYTOTEC (2 x 200 µg de misoprostol). Il est précisé dans le PAR<sup>5</sup> de **MISOONE** que la spécialité CYTOTEC est considérée comme le produit de référence, bien que le laboratoire concerné n'ait jamais demandé d'AMM dans l'interruption médicale de grossesse.

Dans une étude dont l'analyse d'efficacité a porté sur 1 208 patientes traitées par mifepristone (600 mg) associé à CYTOTEC (400 µg par voie orale), le pourcentage de succès (expulsion complète sans nécessité de procédure chirurgicale supplémentaire) a été de 95,4% (1152/1208) IC 95% : [94% ; 96,5%].

Dans 4 autres études non comparatives utilisant le schéma posologique de **MISOONE** (400 µg de misoprostol/ 600 mg de mifepristone), le taux de succès (expulsion complète sans nécessité de procédure chirurgicale supplémentaire) a été compris entre 93,8% (318/339) et 88,1% (702/797) [85,6 ; 90,2] selon l'étude et le mode d'analyse (per protocole ou ITT).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des douleurs pelviennes, saignements utérins, nausées, vomissements diarrhée.

Des saignements abondants nécessitant un curetage hémostatique ont été observés dans 0 à 1,4 % des cas.

Des événements indésirables rares mais graves ont été signalés principalement lors d'utilisation hors AMM de spécialités contenant du misoprostol :

- chocs toxiques et chocs septiques après administration par voie vaginale de comprimés destinés à la voie orale
- infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, principalement après administration par voie vaginale de doses supérieures à celles figurant dans l'AMM.

- Le risque de tératogénèse du misoprostol nécessite d'informer les patientes qui décident de poursuivre une grossesse qui n'aurait pas été interrompue par le traitement

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 09.1 Stratégie thérapeutique<sup>12</sup>

Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode d'interruption volontaire de grossesse, médicamenteuse ou chirurgicale et recevoir une information détaillée<sup>13</sup>.

La méthode médicamenteuse repose actuellement en France sur l'association d'un antiprogestérone, la mifépristone et d'une prostaglandine. Elle est possible jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée (SA).

L'efficacité de la méthode médicamenteuse s'évalue selon deux critères : le taux de succès (défini comme l'obtention d'un avortement complet sans nécessité d'intervention chirurgicale, quelle qu'en soit l'indication) et le taux de grossesses, évolutives ou persistantes.

Les métrorragies, témoin de l'effet du traitement médical, surviennent dans les 3 à 4 h suivant la prise de prostaglandine, mais ne sont pas une preuve d'expulsion complète. Les douleurs abdomino-pelviennes induites par les contractions utérines sont quasiment systématiques et augmentent avec l'âge gestationnel et les doses de prostaglandine utilisées.

Pour les grossesses de moins de 7 SA (soit au maximum de 49 jours d'aménorrhée), les séquences de traitement recommandées sont actuellement, d'après les AMM de MIFEGYNE et de MIFFEE (spécialité pour laquelle la dose de 200 mg ne doit pas être dépassée) :

- une prise de 600 mg de mifépristone (MIFEGYNE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale;
- ou une prise de 200 mg de mifépristone (MIFEGYNE ou MIFFEE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration par voie vaginale d'un analogue d'une prostaglandine : 1 mg de géméprost.

Le professionnel se doit d'informer la patiente d'un risque possible de poursuite de la grossesse, de l'obligation d'avoir dans ce cas recours à une méthode chirurgicale si l'interruption de grossesse est toujours souhaitée et de l'absolue nécessité du contrôle après deux semaines prévu par la réglementation française.

### 09.2 Place dans la stratégie thérapeutique

MISOONE est une prostaglandine qui, en association avec la mifepristone, peut être utilisée en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse intra-utérine évolutive.

---

<sup>12</sup> HAS - Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – recommandations - décembre 2010.

<sup>13</sup> Un guide d'information sur l'IVG destinés aux femmes majeures ou mineures est édité par le Ministère de la Santé.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) est un acte réglementé qui nécessite un suivi rigoureux.
- ▀ MISOONE entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables de MISOONE est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▀ MISOONE est une spécialité de 1<sup>ère</sup> intention.

▀ En France, une grossesse sur trois serait non désirée<sup>14</sup> et on estime à 222 500 environ le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en 2011, dont 55% sont médicamenteuses<sup>15</sup>.

Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associé, le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme important.

Assurer un accès à une contraception adaptée, à la contraception d'urgence et à l'IVG pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours et prévenir les grossesses non désirées constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 97 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001). En France, malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées<sup>16</sup>, et bien que la contraception d'urgence se soit développée<sup>17</sup>, le nombre d'IVG pratiquées reste relativement stable depuis 2006 y compris chez les mineures et les 18-19 ans<sup>2</sup>. En conséquence, le besoin de santé publique demeure<sup>18</sup>. Toutefois, la réponse à ce besoin passe avant tout par une approche préventive et par une meilleure information sur les moyens de contraception disponibles, sur leur utilisation et leur efficacité.

Au vu des données disponibles et compte-tenu des traitements médicamenteux existants, il n'est pas attendu de cette spécialité qu'elle augmente le taux de succès des interruptions volontaires de grossesse ou qu'elle soit mieux tolérée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MISOONE.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MISOONE est important dans le schéma thérapeutique de l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

<sup>14</sup> Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

<sup>15</sup> Vilain A, Mouquet MC, Gonzalez L, de Riccardis N. Les interruptions volontaires de grossesses en 2011 - Etudes et résultats – 843 – juin 2013 - DREES.

<sup>16</sup> Premiers résultats du Baromètre Santé 2010, cités dans M-C. Naves, S. Sauneron. « Comment améliorer l'accès des jeunes à la contraception ? Une comparaison internationale » Note d'analyse n° 226 du Centre d'analyse stratégique, juin 2011

<sup>17</sup> Recommandations en santé publique. Contraception d'urgence. Prescription et délivrance à l'avance. Haute Autorité de santé. Avril 2013

<sup>18</sup> Aubin C, Jourdain Menninger D, Chambaud L. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesses suite à la loi du 4 juillet 2001. Inspection générale des affaires. Octobre 2009.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**MISOONE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.**

## 010.3 Population cible

En 2011, 222 500 IVG ont été réalisées en France, 55% d'entre elles sont des IVG médicamenteuses<sup>15</sup>. Parmi celles-ci, selon une étude observationnelle dont le rapport a été fourni par le laboratoire<sup>10</sup>, 72% seraient réalisées au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée.

La population cible de MISOONE serait donc d'environ 88 000 femmes.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.