

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **MISODEL (misoprostol), prostaglandine utérotonique**

**Intérêt clinique insuffisant dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué**

#### L'essentiel

- ▶ MISODEL a l'AMM dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué
- ▶ Dans une étude en double aveugle MISODEL versus PROPESS (dispositif intravaginal libérant 10 mg de dinoprostone, prostaglandine E<sub>2</sub>), le délai entre l'instauration du traitement et l'accouchement (critère principal) a été plus court dans le groupe MISODEL (médiane : 21,5 heures) que dans le groupe PROPESS (médiane : 32,6 heures,  $p < 0,001$ ). Cette étude a montré que MISODEL n'était pas inférieure à PROPESS pour le pourcentage de césariennes. Des critères de tolérance fœtale et néonatale auraient dû être choisis en tant que critère de jugement principal.
- ▶ Compte tenu d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue dans MISODEL (200 µg), sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou fœtale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E<sub>2</sub>, MISODEL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### Stratégie thérapeutique

Les recommandations concernant le déclenchement artificiel du travail sur col défavorable sont, selon les indications médicales :

- dépassement du terme : en l'absence d'accouchement à 41 SA + 6 jours, il est recommandé de réaliser un déclenchement, éventuellement précédé d'une maturation cervicale par prostaglandines,
- diabète : la conduite à tenir en cas de diabète insulino-dépendant relève d'une décision pluridisciplinaire au cas par cas. Si le diabète est mal équilibré ou avec retentissement fœtal, il est recommandé de ne pas dépasser 38 SA + 6 jours. En cas de diabète gestationnel bien équilibré et sans retentissement fœtal, il n'y a pas d'argument qui justifie une conduite à tenir différente de celle d'une grossesse normale
- grossesse gémellaire : bien que les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'un déclenchement systématique en cas de grossesse gémellaire non compliquée, il est recommandé de ne pas dépasser 39 SA + 6 jours,
- retard de croissance intra-utérin : on ne dispose pas de suffisamment de données permettant de formuler une appréciation sur les avantages ou les risques du déclenchement artificiel du travail, en cas de retard de croissance intra-utérin à terme. L'arrêt de croissance est une situation à haut risque périnatal qui doit conduire à provoquer la naissance (déclenchement ou césarienne) après concertation avec le pédiatre de la structure,
- la pré-éclampsie doit conduire à provoquer la naissance de l'enfant (déclenchement ou césarienne).

Le déclenchement artificiel du travail s'adresse aux femmes enceintes à terme ou presque n'ayant pas débuté le travail quel que soit l'état des membranes. L'utilisation des prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) est préférable à l'utilisation de l'ocytocine pour le déclenchement du travail quand le col est immature. L'utilisation de PGE<sub>2</sub> s'accompagne d'un risque d'hypercinésie et/ou d'hypertonie qui peuvent s'accompagner d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Quelle qu'en soit la dose, le misoprostol est contre-indiqué en cas d'utérus cicatriciel. Le déclenchement par les prostaglandines E<sub>2</sub> doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale.

## ■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En raison d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue (200 µg) dans MISODEL pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou fœtale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E2, cette spécialité n'a pas de place dans le déclenchement du travail chez les femmes présentant un col défavorable à partir de 36 semaines d'aménorrhée et un fœtus viable.

## Données cliniques

- Dans une étude comparative en double aveugle MISODEL (misoprostol) versus PROPESS (dispositif intravaginal libérant de la prostaglandine E2, dinoprostone 10 mg), le délai entre l'instauration du traitement et l'accouchement pendant la première hospitalisation (critère principal) a été plus court dans le groupe MISODEL (médiane : 21,5 heures) que dans le groupe PROPESS (médiane : 32,6 heures,  $p < 0,001$ ).  
Le choix du critère principal de jugement « délai d'accouchement » est discutable et a conduit à privilégier la dose de 200 µg au dépend de la dose de 100 µg, indépendamment de la meilleure tolérance de cette dose à 100µg constatée dans les essais de phase II. En effet, si le délai entre l'instauration du traitement et l'accouchement est important pour le confort de la parturiente et les médecins la prenant en charge, des critères de tolérance fœtale et néonatale auraient dû être choisis en tant que critère de jugement principal.  
Le pourcentage de césariennes lors de la première hospitalisation a été de 25,96% dans le groupe MISODEL et de 27,06% dans le groupe PROPESS, soit une différence entre groupes de -1,10%. Cette étude n'a pas démontré la non-infériorité de MISODEL versus PROPESS pour ce critère.
- Dans une étude de recherche de dose, parmi les 131 patientes traitées par le dispositif dosé à 200 µg de misoprostone (MISODEL), 58% ont accouché par voie basse dans les 24 heures et 22,9% ont accouché par césarienne. Dans une autre étude de recherche de dose, parmi les 30 patientes traitées par le dispositif dosé à 200 µg de misoprostone (MISODEL), 90% ont accouché par voie basse et 10% par césarienne. Le délai médian entre l'instauration du traitement et l'accouchement par voie basse a été de 10,6 heures.
- Dans l'étude MISODEL versus PROPESS, les événements indésirables, graves ou non, survenus pendant l'accouchement et en rapport avec une hyperactivité utérine ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL : hypercinésies utérines de tous types : 49,1% dans le groupe MISODEL versus 24,6% dans le groupe PROPESS, dont hypercinésies utérines avec anomalie du rythme cardiaque fœtal (10,3 % versus 2,6 %) et utilisation d'une tocolyse (12,2 versus 4,1 %).  
La fréquence des anomalies du rythme cardiaque fœtal (24,9 % versus 25,7 %) n'ont pas été différents entre les 2 groupes MISODEL et PROPESS.  
Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe PROPESS ont été des arrêts du travail et des chorioamniotites. L'utilisation d'antibiotiques intraveineux/intramusculaires pendant l'accouchement et en post-partum a aussi été plus fréquente dans ce groupe de traitement.
- Des événements indésirables rares mais graves ont été signalés lors d'utilisation dans l'IVG de spécialités contenant du misoprostol (GYMISO et CYTOTEC), utilisée hors AMM pour CYTOTEC : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux.

## Conditions particulières de prescription

Réservé à l'usage hospitalier

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par MISODEL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 janvier 2015 (CT-13662) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\*Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.