

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 janvier 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 septembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 7 janvier 2015*

MISODEL 200 microgrammes, dispositif de diffusion vaginal
B/5 (CIP : 3400958617065)

Laboratoire FERRING SAS

DCI	misoprostol
Code ATC (2013)	G02AD06 (utérotonique - prostaglandine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Misodel est indiqué 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 »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	En raison d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue dans MISODEL pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou foetale 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	6 mars 2014 (procédure décentralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2013 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 Autres médicaments gynécologiques G02A Utérotonique G02AD Prostaglandines G02AD06 misoprostol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collectivités d'un système de diffusion vaginal contenant du misoprostol, analogue de la prostaglandine E1 (PGE1).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MISODEL est indiqué 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 »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Misodel 200 microgrammes est une formulation à libération contrôlée qui libère le misoprostol à un taux d'environ 7 microgrammes/heure sur une période de 24 heures.

La dose maximale recommandée est de un dispositif de diffusion vaginal Misodel (200 microgrammes).

Misodel doit être retiré:

- au démarrage de la phase active de travail (dilatation progressive du col de l'utérus à 4 cm quelle que soit la fréquence des contractions, ou contractions rythmées, fermes, suffisantes entraînant une modification progressive du col survenant à une fréquence de 3 ou plus toutes les 10 minutes et durant au moins 45 secondes),
- si les contractions utérines sont prolongées ou excessives,
- s'il y a des signes de souffrance foetale,
- si Misodel est en place depuis plus de 24 heures.

Si Misodel est expulsé, ne pas le remplacer.

Dans les cas d'administration consécutive d'ocytocine, un temps d'attente d'au moins 30 minutes est recommandé après le retrait du dispositif de diffusion vaginal.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Misodel chez les jeunes filles enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Misodel ne doit être administré que par des professionnels de santé spécialisés en obstétrique, dans un établissement hospitalier disposant du matériel adéquat pour une surveillance foetale et utérine régulière. L'état du col de l'utérus doit être examiné avec attention avant toute administration de Misodel. Après insertion, l'activité utérine ainsi que l'état du fœtus doivent être suivis attentivement.

Misodel est conditionné dans un sachet individuel en aluminium, et doit être conservé au congélateur. Il n'est pas nécessaire de décongeler le produit avant utilisation.

Le sachet présente un trait repère sur un côté. L'emballage doit être ouvert en suivant ce trait repère tout le long de l'extrémité supérieure du sachet. Les ciseaux ou objets coupants qui pourraient endommager le dispositif de retrait ne doivent pas être utilisés.

Misodel doit être introduit haut dans le cul-de-sac vaginal postérieur. Afin de s'assurer que Misodel demeure in situ, celui-ci doit être tourné selon un angle de 90° et être ainsi disposé transversalement par rapport au cul-de-sac vaginal postérieur. Des lubrifiants hydrosolubles peuvent être utilisés afin de faciliter l'insertion si nécessaire.

Une fois le dispositif de diffusion vaginal inséré, le ruban de retrait peut être coupé avec des ciseaux, tout en s'assurant qu'il y ait suffisamment de ruban à l'extérieur du vagin pour permettre le retrait.

Après insertion, la patiente doit rester allongée pendant 30 minutes, mais peut se déplacer à nouveau par la suite. Il est nécessaire de faire attention à ne pas retirer accidentellement Misodel lors de la toilette ou de l'examen vaginal.

Retrait

Misodel doit être retiré en tirant doucement sur l'extrémité du ruban du dispositif de retrait.

Le dispositif de diffusion vaginal ne doit JAMAIS être retiré du dispositif de retrait.

Misodel est une formulation à libération contrôlée qui gonfle en présence d'humidité, entraînant la libération du principe actif. Pendant l'insertion, Misodel gonfle de 2 à 3 fois sa taille d'origine et devient malléable. Après le retrait, il est nécessaire de s'assurer que la totalité du produit (insert et dispositif de retrait) a été retiré du vagin. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Il existe cinq spécialités contenant de la prostaglandine E2 (dinoprostone), indiquées dans le déclenchement du travail dont trois à administration intravaginale : PROSTINE E2 1 mg/3 g gel vaginal, PROSTINE E2 2 mg/3 g gel vaginal, PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal.

MISODEL est la seule spécialité contenant du misoprostol (prostaglandine E1) disposant d'une indication validée par l'AMM dans le déclenchement du travail sur col défavorable.

Une spécialité contenant du misoprostol, CYTOTEC (comprimés 200 µg, voie orale), a fait l'objet d'une mise en garde de l'ANSM¹ concernant son utilisation hors AMM dans le déclenchement de l'accouchement en raison d'un risque d'effets indésirables graves tels que rupture utérine, hémorragies ou anomalies du rythme cardiaque foetal. Cette mise en garde s'appliquait aussi à la spécialité GYMISO (comprimés 200 µg, voie orale).

¹ Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique. Ansm – point d'information – février 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Même CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
PROSTINE E2 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion** (dinoprostone) PFIZER	Non	<ol style="list-style-type: none"> Déclenchement du travail à terme, en l'absence de contre-indication fœtale ou maternelle et en présence d'une bonne confrontation céphalo-pelvienne. Déclenchement du travail pour raison médicale : <ul style="list-style-type: none"> - dans l'intérêt maternel: notamment certaines cardiopathies, cancers du sein, hémopathies. - dans l'intérêt fœtal, notamment en cas de: <ul style="list-style-type: none"> - rupture prématurée des membranes, - grossesse prolongée, - maladie hémolytique néonatale par immunisation rhésus, - diabète, - grossesse à risque. - dans l'intérêt fœtal et maternel, notamment au cours des syndromes vasculo-rénaux avec hypertension artérielle ou pré-éclampsie. Mort fœtale in-utero. 	ND	-	-	oui
PROSTINE E2 1 ou 2 mg /3 g, gel vaginal* PROSTINE (dinoprostone) PFIZER		<p>Induction du travail à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont favorables ou peu favorables à une induction standard du travail.</p> <p>Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.</p>	10/02/1993 Inscription collectives	-	-	oui
PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal* (dinoprostone) FERRING SAS		<p>Induction de la maturation et/ou de la dilatation du col chez des patientes à terme (à partir de la 38^{ème} semaine de gestation).</p>	17/03/1999 Inscription collectives	-	V	oui
PREPIDIL INTRACERVICAL, gel stérile intracervical* (dinoprostone) PFIZER		<p>Les indications sont limitées à :</p> <p>Induction de la maturation cervicale et dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail.</p> <p>Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.</p>	28/10/1987 Inscription collectives	-	Non quantifié	oui

SYNTOCINON 5 U.I/1 ml, solution injectable en ampoule (ocytocine) SIGMA TAU	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail. - Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse....): obtention d'une bonne rétraction utérine. - Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance. 	22/07/2009 (RI)	Import ant	–	oui
--	-----	--	--------------------	---------------	---	-----

*Prescription réservée aux hôpitaux, aux services spécialisés en gynéco-obstétrique munis d'un équipement de réanimation et de monitoring

** : réservé à l'usage hospitalier

06.2 Autres technologies de santé

- Décollement des membranes.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités contenant de la dinoprostone (prostaglandine E2), à administration vaginale. En effet² :

- **le décollement des membranes peut être proposé quand un déclenchement sans raison médicale urgente est envisagé et cette pratique ne provoque pas à chaque fois un déclenchement de l'accouchement.**
- **l'utilisation des prostaglandines E2 est préférable à l'utilisation de l'ocytocine pour le déclenchement du travail quand le col est immature.**
- **le déclenchement par les prostaglandines E2 doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale.**

² Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. HAS – recommandations professionnelles – Argumentaire – avril 2008

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

PAYS	AMM	
	date	Indication(s)
Autriche	18/02/2014	MISODEL est indiqué 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.
Belgique	19/12/2013	idem
Danemark	16/12/2013	idem
Estonie	25/11/2013	idem
Finlande	12/03/2014	idem
Allemagne	09/01/2014	idem
Hongrie	07/11/2013	idem
Islande	13/01/2014	idem
Irlande	09/12/2013	idem
Italie	05/03/2014	idem
Lettonie	20/12/2013	idem
Lituanie	22/11/2013	idem
Pays-Bas	23/01/2014	idem
Norvège	18/11/2013	idem
Pologne	30/01/2014	idem
Roumanie	10/02/2014	idem
Slovaquie	18/12/2013	idem
Suède	21/11/2013	idem
Royaume Uni	01/11/2013	idem
Etats Unis	Refus d'AMM Non infériorité non démontrée sur le co-critère principal : taux de césariennes	Diminution du délai d'accouchement par voie vaginale, chez les femmes avec un col défavorable (mBS ≤4)

07.2 Prise en charge à l'étranger

PAYS	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume Uni	oui	Celle de l'AMM
Allemagne	oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	oui	Celle de l'AMM
Autriche	oui	Celle de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé un rapport d'étude clinique (étude EXPEDITE) et 5 publications^{3,4,5,6,7} dont 3^{3,6,7} n'ont pas été retenues (une étude ne comportant pas de groupe traité à la dose de 200 µg, une étude de recherche de doses ayant inclus de faibles effectifs et une étude pharmacocinétique). Les deux publications retenues sont des études de recherche de dose^{4,5}. Seuls les résultats des groupes traités selon la posologie de l'AMM sont présentés.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude EXPEDITE⁸ (Miso – Obs – 303) Misodel versus Propess

Objectifs de l'étude

Efficacité :

Démontrer que le délai jusqu'à l'accouchement par voie basse est plus court après administration de MISODEL 200 µg qu'après administration de PROPESS 10 mg.

Tolérance :

Démontrer que le taux de césariennes n'est pas plus élevé après administration de MISODEL 200 µg qu'après administration de PROPESS 10 mg.

Méthode :

Schéma de l'étude : randomisée en double aveugle (l'aspect des deux systèmes de diffusion était identique) versus PROPESS 10 mg. La randomisation (1 ;1) était stratifiée par site et selon la parité (nullipare/pare).

Critères d'inclusion :

- terme \geq 36 semaines de gestation,
- femmes âgées d'au moins 18 ans,
- ayant une indication au déclenchement (indications non précisées),
- grossesse unique en présentation céphalique,
- parité \leq 3 (naissances après 24 semaines),
- IMC \leq 50 kg/m² en début d'étude,
- score de Bishop modifié \leq 4 (col immature),

Critères de non-inclusion :

- travail en cours,
- Administration durant les 7 jours précédents d'un des traitements suivants :
 - o ocytocine

³Wing D.A., Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 ; 4:801-12.

⁴ Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol Vaginal Insert Miso-Obs-204 Investigators. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:533-41.

⁵ Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1130-7.

⁶ Castañeda CS, Izquierdo Puente JC, Leon Ochoa RA, Plasse TF, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol dose selection in a controlled-release vaginal insert for induction of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1071-5.

⁷ Rayburn W.F., Powers B.L., Plasse T.F., Carr D., Di Spirito M. Pharmacokinetics of a controlled-release Misoprostol vaginal insert at term. *J SOC Gynecol. Investig.* 2006; 13: 112-7

⁸ Wing DA, Brown R, Plante LA et Al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2013;122:201-9

- traitement ayant pour but la maturation cervicale ou l'induction du travail (y compris les méthodes mécaniques telles que la sonde de Foley),
- médicament tocolytique, à l'exception du sulfate de magnésium en traitement d'une prééclampsie ou d'une hypertension gestationnelle
- amnio-infusion ou autre traitement lié à un état foetal inquiétant avant le déclenchement,
- tout signe d'atteinte foetale à l'inclusion (un retard de croissance <10%, un hydramnios ou un oligoamnios n'étaient pas considérés comme des signes de souffrance foetale),
- cicatrice utérine ou cervicale (à l'exception d'antécédents d'électroréssection ou de biopsie du col),
- malformation utérine,
- prééclampsie sévère
- mauvaise présentation foetale, anomalie congénitale (sauf polydactylie),
- rupture des membranes \geq 48 h avant l'administration du traitement,
- chorioamniotite,
- tout saignement inexplicé après 24 semaines de gestation,
- contre-indication à un accouchement par voie basse,
- situation nécessitant un accouchement d'urgence
- allergie aux produits étudiés.

Traitements étudiés :

MISODEL 200 μ g ou PROPESS 10 mg, dispositifs de diffusion vaginaux, un dispositif par patiente pour une durée pouvant aller jusqu'à 24 h.

Traitement associé autorisé :

L'ocytocine intraveineuse était autorisée si nécessaire, 30 mn après le retrait du dispositif étudié en l'absence de début du travail et de contre-indication.

Critères de jugement principaux :

- efficacité : délai entre la mise en place du dispositif et l'accouchement par voie basse lors de la première hospitalisation.
- tolérance : pourcentage de césariennes lors de la première hospitalisation.

Principaux critères secondaires d'efficacité :

Pendant la première hospitalisation :

- délai entre l'administration du traitement et l'accouchement (voie basse ou césarienne),
- délai entre l'administration du traitement et le début de la phase active du travail,
- proportion de patientes ayant eu une administration d'ocytocine.

Nombre de sujets nécessaires :

Pour l'analyse d'efficacité, avec une différence entre groupes \geq à 320 minutes (soit une amélioration de 20% par rapport à la durée médiane observée avec PROPESS dans une précédente étude), $\alpha=5\%$, $\beta=10\%$, un pourcentage de sorties d'études égal à 34%, le nombre de sujets nécessaires était de 675 par groupe.

Ce nombre de sujets était suffisant pour l'analyse de non infériorité du co-critère de jugement principal (sécurité) avec une marge de non infériorité de 10% en prenant pour hypothèse 30% de césariennes dans le groupe PROPESS et 26% dans le groupe MISODEL), $\alpha=5\%$, $\beta=20\%$.

Analyse statistique :

La comparaison entre groupes du délai entre le début du traitement et l'accouchement a été effectuée à l'aide de courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, comparées par le test du Log-Rank. Les patientes ayant eu une césarienne ou n'ayant pas accouché lors de leur première hospitalisation ont été censurées en utilisant la durée la plus longue entre l'administration du traitement et la césarienne ou la sortie de l'hôpital, quel que soit le groupe.

Cette comparaison a été effectuée sur la population en ITT (définie comme l'ensemble des patientes ayant reçu le traitement).

La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'analyse des 3 principaux critères secondaires. Ils devaient être testés de façon séquentielle si les analyses principales étaient significatives. La

comparaison pour ces critères a été effectuée selon la même méthode que pour le critère principal d'efficacité et selon le test de Fisher pour le troisième critère.

Le pourcentage de césariennes par groupe a été analysé dans la population en ITT et en per protocole (excluant les patientes qui avaient une déviation majeure au protocole). La limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre groupes (MISODEL – PROPESS) devait être inférieure à 10% du taux observé dans le groupe PROPESS. Les patientes sorties d'hospitalisation, sorties d'essai ou perdues de vue avant leur accouchement ont été comptabilisées comme n'ayant pas eu de césarienne.

Les patientes et les nouveaux nés ont été suivis jusqu'à la sortie de l'hôpital et pendant 30 jours en cas de réhospitalisation.

Résultats

Un total de 1 358 patientes ont été incluses, 678 dans le groupe MISODEL et 680 dans le groupe PROPESS. Les caractéristiques des patientes à l'inclusion figurent dans le tableau 1 :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Age moyen (ans)	26,2 ± 6*	25,9 ± 5,9*
IMC moyen (kg/m ²)	33,8 ± 6,5* n=677	34,1 ± 6,6* n=680
Parité : nullipares n (%)	441 (65,0)	451 (66,3)
multipares n (%)	237 (35,0)	229 (33,7)
Score moyen de Bishop modifié	2,4 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Age gestationnel moyen (jours)	276,6 ± 9,2*	277,4 ± 9,0*
<37 semaines, n (%)	24 (3,5)	16 (2,4)
37 – 40 semaines, n (%)	385 (56,9)	359 (52,9)
>40 semaines, n (%)	269 (39,7)	305 (44,9)
Principaux motifs de déclenchement n (%) :		
Cholestase	13 (1,9)	4 (0,6)
Diminution des mouvements fœtaux	2 (0,3)	7 (1,0)
Diabète	48 (7,1)	43 (6,3)
Choix	82 (12,1)	83 (12,2)
Hypertension	79 (11,7)	86 (12,6)
Retard de croissance intra utérin	35 (5,2)	35 (5,1)
Facteur hématologique maternel	4 (0,6)	1 (0,1)
Oligoamnios	61 (9,0)	60 (8,8)
Terme dépassé (>40 semaines)	210 (31,0)	227 (33,4)
Prééclampsie	71 (10,5)	59 (8,7)
Rupture prématurée des membranes	22 (3,2)	25 (3,7)
Macrosomie fœtale (>4 kg)	1 (0,1)	3 (0,4)
Autres	50 (7,4)	47 (6,9)

* : écart type

Critère principal d'efficacité

Les résultats d'efficacité sur la population en ITT figurent dans le tableau 2 :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Délai médian en minutes (heures)	1 292,00 (21,5)	1 968,50 (32,6)
IC 95%*	[1 200,0 - 1 402,0]	[1 812,0 - 2 093,.]
p*	<0.001	
Sujets censurés n (%)	181 (26,7)	193 (28,4)
- Césarienne (valeur attribuée : 6548 mn)	176 (26,0)	184 (27,1)
- Patientes n'ayant pas accouché (valeur attribuée : 4571 mn)	5 (0,7)	9 (1,3)

* : test du Log-Rank

Le délai entre l'instauration du traitement et l'accouchement pendant la première hospitalisation a été plus court dans le groupe MISODEL (médiane : 21,5 heures) que dans le groupe PROPESS (médiane : 32,6 heures) p<0,001.

Critères secondaires d'efficacité.

Leurs résultats sur la population en ITT figurent dans le tableau 3:

	MISODEL n=678	PROPESS n=680	p
délai médian entre l'administration du traitement et l'accouchement par voie basse ou césarienne (heures) [IC 95%]	18,3 [17,2-19,5]*	27,3 [26,22-28,8]*	<0,001*
délai médian entre l'administration du traitement et le début de la phase active du travail† (heures) [IC 95%]	12,1* [12,0-12,9]	18,6* [18,1-22,5]	<0,001*
proportion de patientes ayant eu une administration d'ocytocine N (%) (n/n femmes ayant accouché pendant la 1 ^{ère} hospitalisation)	324 (48,1) (324/674)	497 (74,1) (671/680)	<0,001‡

* : test du Log-Rank ; † : définie comme une dilatation cervicale à 4 cm quelle que soit la fréquence des contractions ou présence de contractions de bonne qualité d'une fréquence de 3 ou plus /10 mn, durant au moins 45 secondes et entraînant une modification progressive du col ; ‡ : test exact de Fisher.

Les délais médians entre l'administration du traitement et l'accouchement par voie basse/césarienne ou le début de la phase active du travail ont été plus courts avec MISODEL ; La proportion de patientes ayant eu une administration d'ocytocine été plus faible avec MISODEL.

8.1.2 Publications

Wing 2011⁴

Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de misoprostol. Seuls les résultats du groupe traité par un dispositif contenant 200 µg de misoprostol (dose étudiée la plus élevée) sont présentés.

Méthode :

Critères d'inclusion :

- femmes âgées d'au moins 18 ans et terme \geq 36 semaines de gestation,
- grossesse unique en présentation céphalique,
- parité \leq 3,
- score de Bishop modifié \leq 4.

Critères de non-inclusion :

- travail en cours,
- administration durant les 7 jours précédents d'un des traitements suivants :
 - o ocytocine,
 - o traitement ayant pour but la maturation cervicale ou l'induction du travail,
 - o médicament tocolytique,
- traitement par un anti inflammatoire non stéroïdien dans les 4 heures précédentes
- état fœtal inquiétant avant le déclenchement,
- cicatrice utérine ou cervicale,
- anomalie utérine,
- disproportion céphalopelvienne,
- prééclampsie sévère,
- mauvaise présentation fœtale,
- rupture des membranes \geq 48 h avant l'administration du traitement,
- chorioamniotite, fièvre,
- contre-indication à un accouchement par voie basse,
- situation nécessitant un accouchement d'urgence,
- allergie aux produits étudiés.

Traitement :

Le dispositif devait être ôté au début de la phase active du travail (au moins 3 contractions durant au moins 45 secondes, survenant pendant une période de 10 mn ou aboutissant à une dilatation de 4 cm), après 24 heures de traitement, en cas de complication foeto-maternelle telle que des anomalies de la contractilité utérine ou du rythme cardiaque fœtal ou en cas de souhait de la patiente.

Critère de jugement principal :

Proportion de femmes ayant accouché dans les 24 heures après l'insertion du dispositif.

Résultats

Caractéristiques des patientes :

Un total de 131 femmes a été inclus dans le groupe traité par 200 µg de misoprostol.

Leur âge moyen était $25,5 \pm 5,9$ ans, 62,6% étaient nullipares, leur âge gestationnel moyen était $276,9 \pm 9,7$ jours. Le score de Bishop modifié médian était de 3 (0 à 4).

Traitement :

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 515 minutes.

Les raisons de retrait du dispositif ont été :

- début de la phase active du travail, n=56 (42,7%)
- dispositif en place depuis 24 heures, n=11 (8,4%)
- expulsion du dispositif, n=20 (15,3%)
- complication fœtale ou maternelle n=41 (31,3%)
 - hypercinésie, n=28 (21,4%)
 - anomalie du RCF, n=5 (3,8%)
 - autre, n=8 (6,1%)
- demande de la patiente n=2 (1,5%)
- autre n=1 (0,8%).

Soixante-quatre patientes/131 (48,9%) ont eu une administration d'ocytocine.

Critère de jugement principal :

Parmi les 100 patientes ayant accouché par voie basse, 76 (76%) ont accouché dans les 24 heures après l'insertion du dispositif, soit 58% de l'effectif total du groupe traité par 200 µg de misoprostol (76/131).

Trente patientes/131 (22,9%) ont accouché par césarienne au cours de leur première hospitalisation.

Une patiente est sortie de l'hôpital sans avoir accouché.

Ewert 2006⁵

Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité et la tolérance de 4 doses de misoprostol. Seuls les résultats du groupe traité par un dispositif contenant 200 µg de misoprostol (dose étudiée la plus élevée) sont présentés.

Méthode :

Critères d'inclusion :

- femmes âgées d'au moins 18 ans et terme compris entre 37 et 42 semaines de gestation, nécessitant une maturation du col et une induction du travail.
- grossesse unique en présentation céphalique, non compliquée,
- parité ≥ 1 , gestation d'au moins 37 semaines
- score de Bishop modifié ≤ 6 .

Critères de non-inclusion :

- parité ≥ 4 ,
- antécédent de césarienne
- travail en cours,
- administration d'un traitement ayant pour but la maturation cervicale ou l'induction du travail avant l'inclusion, d'un médicament tocolytique dans les 7 jours précédents,
- traitement par un anti inflammatoire non stéroïdien (y compris l'aspirine) dans les 4 heures précédentes,
- détresse fœtale,
- disproportion céphalopelvienne,
- fièvre,
- allergie aux produits étudiés,

- saignement génital inexpliqué après 24 semaines de grossesse,
- maladie pelvienne inflammatoire,
- *placenta praevia*,
- antécédent d'effet indésirable grave lié à une administration de prostaglandine quelle qu'en soit l'indication et la voie d'administration.

Critère de jugement principal :

Délai entre l'insertion du dispositif et l'accouchement par voie vaginale.

Traitement :

Le dispositif devait rester en place au plus pendant 24 heures.

Il devait être ôté au début de la phase active du travail, en cas de complications maternelles ou fœtales telles que des anomalies du rythme cardiaque fœtal (bradycardie, tachycardie, absence inexpliquée de la variabilité normale, décélération tardive récurrente, décélération variables modérées ou sévères) ou une acidose, administration d'ocytocine prévue dans les 30 minutes, césarienne prévue.

Résultats

Caractéristiques des patientes :

Un total de 30 femmes a été inclus dans le groupe traité par 200 µg de misoprostol.

Leur âge moyen était 30 ± 5 ans, 62,6% étaient nullipares, leur âge gestationnel moyen était 41 ± 1 semaine. Le score de Bishop modifié moyen était de $3,7 \pm 1,3$.

Le délai médian entre l'instauration du traitement et l'accouchement par voie basse a été de 10,6 heures [IC 95% : 8,6 ; 21,1] (estimation par la méthode de Kaplan Meier).

Dans 27 cas/30 (90%) l'accouchement a eu lieu par voie basse dont 2 (7%) avec extraction instrumentale. Une césarienne a été réalisée dans 3 cas/30 (10%)

La durée moyenne de traitement par MISODEL a été de 9 ± 5 h.

Le délai moyen entre l'instauration du traitement et le début de la phase active de travail a été de 8,5 heures (3,6 à 24,8).

Quatre patientes (13%) ont eu un traitement par ocytocine.

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude EXPEDITE⁸ (Miso – Obs – 303)

Critère principal de tolérance :

Ce critère a été analysé sur la population en ITT.

Le pourcentage de césariennes lors de la première hospitalisation a été de 25,96% (176/678) [IC 95% : 22,70, 29,43] dans le groupe MISODEL et de 27,06% (184/680) [IC 95% : 23,75, 30,57] dans le groupe PROPESS, soit une différence entre groupes de -1,10% [IC 95% : -5,79, 3,59].

La marge de non infériorité était fixée à 10% du taux de césariennes observé dans le groupe PROPESS, soit 2,71%. La borne supérieure de l'IC à 95% de la différence entre groupes étant supérieure à cette valeur, la non infériorité de MISODEL par rapport à PROPESS n'a pas été démontrée sur ce critère.

Événements indésirables :

La répartition des événements indésirables (EI) figure dans le tableau 4 :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Patients ayant eu un EI n (%)		
• Pendant l'accouchement	376 (55,5)	371 (54,6)
• Post partum	145 (21,4)	144 (21,2)
• Nouveau-né	362 (53,4)	395 (58,1)
Patients ayant eu un EI lié au traitement n (%)*		
• Pendant l'accouchement	89 (13,1)	29 (4,3)
• Post partum	1 (0,1)	1 (0,1)
• Nouveau-né	5 (0,7)	1 (0,1)
Patients ayant eu un EI grave n (%)		
• Pendant l'accouchement	81 (11,9)	47 (6,9)
• Post partum	9 (1,3)	11 (1,6)
• Nouveau-né	54 (8,0)	52 (7,6)
Patients ayant eu un EI grave lié au traitement n (%)*		
• Pendant l'accouchement	25 (3,7)	5 (0,7)
• Post partum	0	0
• Nouveau-né	2 (0,3)	0
EI suivi d'arrêt du traitement - n patients (%)	77 (11,4)	27 (4,0)
EI lié au traitement* suivi d'arrêt du traitement - n (%)	64 (9,4)	17 (2,5)

* : jugement de l'investigateur ;

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) survenus pendant l'accouchement figurent dans le tableau 5 :

Événement	MISODEL n=678	PROPESS n=680	RR IC 95%
Toutes hyperpercinésies*	333 (49,1)	167 (24,6)	2,00 [1,72 – 2,33]
Hyperpercinésie utérine	90 (13,3)	27 (4,0)	3,34 [2,20 – 5,07]
Nécessitant un traitement (sans atteinte du RCF)	25 (3,7)	9 (1,3)	2,79 [1,31 – 5,92]
Avec atteinte du RCF‡	70 (10,3)	18 (2,6)	3,90 [2,35 – 6,48]
Anomalie du RCF (type II)	169 (24,9)	175 (25,7)	0,97 [0,81 – 1,16]
Nécessité d'une amnio-infusion	85 (12,5)	66 (9,7)	1,29 [0,95 – 1,75]
Utilisation de la tocolyse	83 (12,2)	28 (4,1)	2,97 [1,96 – 4,50]
Liquide amniotique méconial	120 (17,7)	92 (13,5)	1,31 [1,02 – 1,68]
Accouchement par césarienne à la 1 ^è hospitalisation	176 (26,0)	184 (27,1)	0,96 [0,80 – 1,15]

RCF : rythme cardiaque fœtal ; * : considérées ou non comme des événements indésirables ‡ : décélération tardive, bradycardie, décélération prolongée

Les événements indésirables les plus fréquents en post partum ont été des hémorragies de la délivrance : 6,2% dans le groupe MISODEL et 5,9% dans le groupe PROPESS.

Les événements indésirables les plus fréquents chez les nouveaux nés ont été des circulaires du cordon (27,1% dans le groupe MISODEL, 28,5% dans le groupe PROPESS) et des hyperbilirubinémies (9,1% dans le groupe MISODEL et 11,5% dans le groupe PROPESS).

Evénements indésirables graves :

Les événements indésirables graves survenus chez au moins 2 sujets de l'un ou l'autre groupe pendant l'accouchement figurent dans le tableau 6 :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Tous événements indésirables graves n (%)	81 (11,9)	47 (6,9)
Concernant la grossesse, l'accouchement, le nouveau-né :		
Anomalie du travail affectant le fœtus*	13 (1,9)	0
Anomalies du rythme cardiaque foetal	65 (9,6)	46 (6,8)

* : hypercinésie utérine avec anomalies du rythme cardiaque foetal, entraînant une césarienne

Un cas de rupture utérine est survenu dans le groupe MISODEL ;

Les événements indésirables graves survenus en postpartum chez au moins 2 sujets de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 7 :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Endométrite	2 (0,3)	1 (0,1)
Hémorragie du post partum	2 (0,3)	3 (0,4)

Evénements indésirables graves chez le nouveau-né.

En dehors des anomalies congénitales, familiales et génétiques (5,8% dans le groupe MISODEL et 5% dans le groupe PROPESS), les événements indésirables graves les plus fréquents ont été des encéphalopathies hypoxiques-ischémiques : 4 cas dans le groupe MISODEL (0,6%), aucun dans le groupe PROPESS.

Tableau 8 : Evénements indésirables d'intérêt particulier, en plus de ceux décrits précédemment.

	MISODEL n=678	PROPESS n=680	Risque relatif [IC 95%]
Utilisation d'antibiotiques intraveineux/intramusculaires pendant l'accouchement n patientes (%)	38 (5,6)	59 (8,7)	0,65 [0,44, 0,96]
Utilisation d'antibiotiques intraveineux/intramusculaires en post partum n patientes (%)	31 (4,6)	57 (8,4)	0,55 [0,36, 0,83]
Chorioamniotite n patientes (%)	38 (5,6)	59 (8,7)	0,65 [0,44, 0,96]

Au total :

La comparaison du pourcentage de césariennes dans les 2 groupes (25,96% pour MISODEL et 27,06% pour PROPESS) n'a pas conclu à la non infériorité de MISODEL pour ce critère.

Les événements indésirables et les événements indésirables graves survenus pendant l'accouchement et en rapport avec une hyperactivité utérine ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL : anomalie du rythme cardiaque foetal, liquide amniotique méconial, anomalie du travail affectant le fœtus, hypercinésie utérine. L'utilisation de tocolytiques a aussi été plus fréquente dans le groupe MISODEL. Les événements indésirables graves les plus fréquents chez les nouveaux nés en dehors des anomalies congénitales familiales et génétiques ont été des encéphalopathies hypoxiques-ischémiques : 4 cas (0,6%) dans le groupe MISODEL, aucun dans le groupe PROPESS.

Les événements indésirables plus fréquents 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.

8.2.2 Publications

Wing 2011⁴

Les indications de césarienne ont été :

- dans 18 cas/131 (13,7%), une anomalie du rythme cardiaque foetal,
- dans 10 cas/131 (7,6%), un arrêt de la dilatation,

- dans 2 cas/131 (1,6%) un manque d'efficacité/ arrêt de la progression,
Une hypertonie utérine est survenue dans 9 cas/131 (6,9%), une hypercinésie utérine dans 54 cas/131 (41,2%), un syndrome d'hyperstimulation utérine dans 16 cas/131 (12,2%), une anomalie du rythme cardiaque fœtal de type II ou III dans 71 cas/131 (54,2%), la nécessité d'une tocolyse dans 28 cas/131 (21,4%), un liquide amniotique méconial dans 20 cas /131 (15,3%) et une hémorragie du post partum dans 8 cas/131 (6,1%).
Le score d'Apgar médian était de 8 (1-10) à 1 mn et de 9 (5-10) à 5 mn.

Ewert 2006⁵

Les 3 césariennes ont été effectuées dans 2 cas pour disproportion céphalopelvienne et dans un cas pour anomalie du RCF.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des anomalies du RCF : 8 cas/30 (27%). Une hypercinésie utérine (plus de 5 contractions en 10 mn) a été signalée dans 13% des cas, un syndrome d'hyperstimulation utérine (association d'une anomalie du RCF et d'hyperstimulation utérine : hypercinésie ou hypertonie) a été signalé dans 10% des cas. Il n'y a pas eu d'hypertonie utérine (contraction durant plus de 2 minutes).

Les autres événements indésirables ont été des déchirures périnéales (23%), des hémorragies du post partum (10%) et des vomissements (13%).

8.2.3 Enquête officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG⁹

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 réalisés dans les rubriques "mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "effets indésirables" du RCP de ces spécialités.

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

08.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

Dans une étude comparative en double aveugle MISODEL (misoprostol 200 µg) 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 de jugement 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).

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 au cours de leur première hospitalisation.

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.

⁹ ANSM - Réunion du Comité technique de pharmacovigilance – CT012013033 – séance du 29 mai 2013 – mis en ligne le 27/08/2013

Le critère principal de tolérance de l'étude EXPEDITE était le pourcentage de césariennes lors de la première hospitalisation. Il 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 (marge de non infériorité de 10%) de MISODEL versus PROPESS pour ce critère.

Principales données de tolérance :

Les événements indésirables et les événements indésirables graves survenus pendant l'accouchement et en rapport avec une hyperactivité utérine ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL : hypercinésies utérine considérées ou non comme des événements indésirables (49,1% dans le groupe MISODEL versus 24,6% dans le groupe PROPESS), dont hypercinésies utérines (13,3 versus 4,0 %) et hypercinésies avec anomalie du rythme cardiaque fœtal (10,3 % versus 2,6 %), utilisation d'une tocolyse (12,2 versus 4,1 %).

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal (24,9 % versus 25,7 %), un liquide amniotique méconial (17,7 versus 13,5%), le nombre d'enfants ayant un Apgar < 7 à la 1^è minute (11,8 versus 11,6 %) n'ont pas été différents entre les 2 groupes, MISODEL et PROPESS.

Les événements indésirables graves les plus fréquents chez les nouveaux nés en dehors des anomalies congénitales familiales et génétiques ont été des encéphalopathies hypoxiques-ischémiques : 4 cas (0,6%) dans le groupe MISODEL, aucun dans le groupe PROPESS.

Les événements indésirables plus fréquents 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.

Dans les deux autres études concernant MISODEL, les principaux événements indésirables mentionnés étaient en rapport avec une hyperactivité utérine : hypertonie utérine (6,9%) hypercinésie (13% et 41,2%), hyperstimulation utérine (10 et 12,2%), anomalie du rythme cardiaque fœtal (27% et 54,2%), nécessité d'une tocolyse (21,4%), liquide amniotique méconial (15,3%).

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.

Discussion :

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 100 µg 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.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné d'études en cours ou en projet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Stratégie thérapeutique

Le déclenchement artificiel du travail se définit comme une intervention médicale destinée à induire de manière artificielle des contractions utérines qui provoquent l'effacement progressif et la dilatation du col utérin et aboutissent à la naissance du bébé. Cette intervention s'adresse aux femmes n'ayant pas débuté le travail quel que soit l'état des membranes. L'induction artificielle du travail peut, comme toute autre intervention, avoir des effets indésirables. Pour cela, elle ne doit

être pratiquée que s'il apparaît qu'en termes de santé la mère ou l'enfant bénéficieront d'une issue plus favorable que si l'accouchement avait lieu plus tard².

Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse par une augmentation du nombre de patientes entrant en travail spontanément dans la semaine suivant le décollement¹⁰. Il peut être proposé quand un déclenchement sans raison médicale urgente est envisagé et cette pratique ne provoque pas à chaque fois le déclenchement de l'accouchement².

L'utilisation des prostaglandines E2 est préférable à l'utilisation de l'ocytocine pour le déclenchement du travail quand le col est immature². Elles permettent de diminuer le recours à l'ocytocine et d'en diminuer les doses requises. L'utilisation de PGE2 s'accompagne d'un risque d'hypercinésie et/ou d'hypertonie qui peuvent s'accompagner d'anomalies du rythme cardiaque fœtal¹⁰.

Avec les prostaglandines E1, le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est clairement retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50µg sans pour autant augmenter la morbidité néonatale ni le taux de césarienne. L'utilisation de cette molécule doit donc nécessiter un environnement permettant l'accès aux moyens de surveillance obstétricale adaptée en cas d'anomalie du RCF. Quelle qu'en soit la dose, le misoprostol est contre-indiqué en cas d'utérus cicatriciel¹⁰.

En cas de col défavorable, l'ocytocine permet également de déclencher le travail mais n'est plus la molécule de première intention¹⁰.

Le déclenchement par les prostaglandines E2 doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale.

L'ocytocine ne doit pas être employée dans les six heures suivant l'administration de prostaglandines par voie vaginale².

Les recommandations concernant le déclenchement artificiel du travail sont, selon les indications médicales² :

- 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,
- rupture prématurée des membranes à terme : *si les conditions cervicales sont favorables*, un déclenchement immédiat peut être envisagé à condition d'avoir réalisé une information de la femme enceinte et obtenu son accord
- 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 + 8 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,
- suspicion de macrosomie fœtale : les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que le déclenchement artificiel du travail chez une femme non diabétique avec suspicion de macrosomie fœtale contribue à réduire la morbidité maternelle et néonatale,
- 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

¹⁰ Grossesse prolongée et terme dépassé. CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique – Mises à jour en gynécologie et obstétriques - 2011 – 697 -708

- la naissance (déclenchement ou césarienne) après concertation avec le pédiatre de la structure,
- antécédent d'accouchement rapide : un antécédent d'accouchement rapide (< 2 heures) peut être une indication de déclenchement du travail à partir de 39 SA *si le col est favorable*,
 - l'hypertension artérielle isolée, sans signes fonctionnels, de même que l'hyperuricémie ou la protéinurie, isolées, ne constituent pas une indication de déclenchement du travail,
 - la pré-éclampsie doit conduire à provoquer la naissance de l'enfant (déclenchement ou césarienne).

09.2 Place du produit dans la stratégie thérapeutique

MISODEL a l'AMM dans le déclenchement du travail pour raisons médicales chez les femmes présentant un col défavorable à partir de 36 semaines d'aménorrhée et un fœtus viable.

Les indications pour lesquelles un déclenchement du travail est recommandé non exclusivement sur col favorable sont les suivantes² :

- dépassement du terme à partir de 41 SA + 6 jours
- diabète insulino-dépendant mal équilibré ou avec retentissement fœtal jusqu'à 38 SA + 6 jours,
- grossesse gémellaire jusqu'à 39 SA + 6 jours,
- arrêt de croissance intra-utérin (déclenchement ou césarienne),
- pré-éclampsie (déclenchement ou césarienne).

Cependant, en raison d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue dans MISODEL pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou foetale 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le déclenchement artificiel du travail lorsqu'il est cliniquement indiqué a pour but d'obtenir une diminution de la morbidité maternelle et/ ou fœtale par rapport à un accouchement spontané plus tardif.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préventif de cette morbidité.
- ▀ Compte-tenu de l'efficacité démontrée sur un critère de jugement principal (délai d'accouchement) ne tenant pas compte de la tolérance maternelle et fœtale et du profil de tolérance du misoprostol 200 µg, notamment en termes d'activité utérine, le rapport efficacité/effet indésirables est insuffisant.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (prostaglandines E2 administrées par voie vaginale).
- ▀ MISODEL n'a pas de place dans le déclenchement du travail.

▀ Intérêt de santé publique :

Dans l'indication de MISODEL, le nombre de déclenchement du travail serait de plus de 80.000 par an. La morbidité et la mortalité potentiellement associée à ces accouchements conduit à ce qu'ils aient un poids modéré sur la santé publique.

Eviter cette morbidité et cette mortalité est une priorité de santé publique.

Dans la mesure où la spécialité MISODEL ne peut permettre d'améliorer l'issue des accouchements tant sur la santé de la parturiente que du nouveau-né et ne modifie pas les modalités de prise en charge de la mère et de l'enfant, cette spécialité ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MISODEL est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour être pris en charge par la solidarité nationale.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 et à la posologie de l'AMM.