

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

GYMISO 200 microgrammes, comprimé

Boîte de 2

Laboratoire HRA Pharma

misoprostol

Liste I

Date de l'AMM : 29 octobre 2003

Caractéristiques de la demande : Agrément Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

misoprostol

1.2. Originalité

Le misoprostol est la première prostaglandine, par voie orale, indiquée en gynécologie-obstétrique, dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

1.3. Indication

Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.

1.4. Posologie

GYMISO doit être administré 36 à 48 heures après la prise orale de mifépristone.

La posologie est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
02	:	Autres médicaments gynécologiques
A	:	Ocytociques
D	:	Prostaglandines
06	:	Misoprostol (en cours)

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Dans l'interruption médicale de grossesse, aucune autre prostaglandine n'est indiquée en association à la mifépristone. Une autre prostaglandine est utilisée dans l'IVG médicamenteuse, bien qu'indiquée dans la préparation pré-opératoire du col utérin : le géméprost (CERVAGEME). Ce sont des ovules qui doivent être conservés à une température inférieure à moins 15°C et réservés à l'usage hospitalier.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande repose sur des données bibliographiques : 5 publications concernant 6 études.

Quatre études (Cf. Peyron et al., Aubeny et al. et Spitz et al.) ont été des études non-comparatives, multicentriques. Le protocole comportait l'administration d'une dose de 600 mg de mifépristone, suivie, 48 heures plus tard, d'une dose de 400 µg de misoprostol per os. Dans deux de ces études (Peyron et al., Aubeny et al.), une seconde dose de misoprostol (200 µg) pouvait être donnée 3 heures après la première si l'expulsion n'avait pas eu lieu.

Une étude (OMS), menée en double aveugle, randomisée, multicentrique, a comparé les doses de 600 mg et 200 mg de mifépristone, suivies, 48 heures plus tard, par 400 µg de misoprostol per os.

Une étude (Elul et al.), non comparative, a été réalisée au Vietnam et en Tunisie. Le traitement comportait l'administration d'une dose de 200 mg de mifépristone, suivie, 48 heures plus tard, d'une dose de 400 µg de misoprostol per os.

Résultats d'efficacité :

Essai	Patientes		Dosage de mifepristone en mg (toujours associé à 400 µg de misoprostol)	Taux de succès (%)	Grossesse persistante % (n)	Expulsion incomplète % (n)	Curetage hémostatique % (n)	Saignement	
	n	JA*						Durée moyenne (jours)	Transfusion (n)
Peyron et al. (2 études)	488	#49	600	96,9	0,8 (4)	1,8 (9)	0,4 (2)	9,0	1
	385	#49	600	98,7	0,3 (1)	0,5 (2)	0	10,0	0
Aubény et al.	1108	#63	600	92,9	0,3 (25)	4,0 (44)	0,9 (10)	9,3	3
	123	#42		97,6	0,8 (1)	1,6 (2)	0,0		
	364	42-49		94,8	1,4 (5)	3,6 (13)	0,3 (1)		
	380	50-56		93,4	1,6 (6)	4,2 (16)	0,8 (3)		
	235	57-63		86,8	5,1 (12)	5,5 (13)	2,6 (6)		
	6	>63		83,3	16,7(1)	0,0	0,0		
Spitz et al.	2015	#63	600	85,5	3,9 (79)	6,2 (144)	2,8 (56)		4
	827	#49		92,1	1,0 (8)	4,6	13		
	678	50-56		83,0	3,7 (25)	7,4	15		
	510	57-63		77,5	7,1 (36)	7,1	15		
OMS	797	#63	600	88,1	1,9 (15)	4,6 (37)		11	5
	792		200	89,3	2,8 (22)	3,4 (27)		11	0
Elul et al.	303	#56	200	91,8	1,3 (4)	4,0 (12)	0,7 (2)	10,8	0

*JA : jours d'aménorrhée

Résultats de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les douleurs pelviennes et les effets digestifs :

Essai	Douleurs abdominales %	Nausées %	Vomissements %	Diarrhée %
Peyron et al. (2 études)	80.5	43	17	14
	ND*	40	15	10
Aubény et al.	86.6	37.5	19.7	11.3
Spitz et al.	97.1	67.3	33.9	22.9
OMS				
Mifepristone 200 mg + misoprostol	84.8	67.2	27.7	10.3
Mifepristone 600 mg + misoprostol	86.1	66.4	28.2	8.2

*ND : non déterminé

A ce jour, la possibilité d'un risque malformatif n'est pas exclue.

Conclusion :

Dans les études cliniques déposées par la firme, le taux de succès de la méthode associant mifépristone à misoprostol a varié de 92 à 99 % avant 49 jours d'aménorrhée révolus et a été inversement proportionnel à l'âge gestationnel.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs abdominales liées aux contractions utérines et des effets digestifs (nausées, vomissements et diarrhée).

A ce jour, la possibilité d'un risque malformatif n'est pas exclue.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse est un acte médical réglementé et qui nécessite un suivi rigoureux.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

GYMISO est un médicament de première intention, en association avec la mifépristone.

Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse. Il existe une alternative non médicamenteuse, l'IVG chirurgicale.

Le niveau du service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité GYMISO 200 microgrammes, comprimé, en association avec la mifépristone, apporte une Amélioration du Service Médical rendu de niveau II dans l'interruption médicale de grossesse. GYMISO est indispensable à la pratique de l'IVG médicale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Deux techniques d'IVG existent : l'IVG chirurgicale et l'IVG médicale.

Selon les recommandations de l'ANAES, parues en mars 2001 : « Jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée révolues (49 jours), les deux techniques, chirurgicale et médicale, sont utilisables selon les disponibilités et le choix de la patiente. »

- La technique chirurgicale, sous anesthésie générale ou locale repose sur la dilatation du col et l'évacuation du contenu utérin par aspiration. Le risque d'échec est inférieur à celui de la technique médicale.

La technique chirurgicale est associée à des complications spécifiques que sont l'infection utérine, la déchirure cervicale, les synéchies et la perforation utérine. Les autres complications indirectes sont celles de l'anesthésie.

- La technique médicale : le protocole recommandé par l'ANAES est :
 - mifépristone 200 mg per os (1),
 - misoprostol 400 µg par voie orale ou vaginale, 36 à 48 heures plus tard.

4.4. Population cible

Selon les données INED (1997), 220.000 IVG seraient réalisées en France chaque année, dont 164.000 seulement sont déclarées. Soixante dix-sept pour cent des IVG déclarées seraient réalisées avant 7 semaines d'aménorrhée (SA) révolues. 22 % (INED 1997) à 30 % (Statistiques annuelles des établissements - 2000) des IVG réalisées avant 7 SA révolues, l'auraient été par voie médicamenteuse et 73 % d'entre elles auraient utilisé un protocole associant mifepristone et prostaglandine. Sur ces bases, en prenant en compte l'ensemble des IVG (déclarées ou non) la population cible de GYMISO serait de l'ordre de 27.000 à 37.000 patientes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans toutes les indications de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés à la posologie.

1 L'AMM prévoit l'administration d'une dose de 600 mg