

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

**GYMISO 200 microgrammes, comprimé**  
**Boîte de 2 comprimés : 362 499-4**

**Laboratoire HRA Pharma**

misoprostol

Liste I

Date de l'AMM : 29 octobre 2003, modifiée le 8 décembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ».

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

misoprostol

### 1.2. Originalité

GYMISO est la première prostaglandine pouvant être administrée per os dans cette indication.

### 1.3. Indications

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

**Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.**

### 1.4. Posologie

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

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

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

- Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

GYMISO doit être administré 3 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

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

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES  
G02 : AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES  
G02A : OCYTOCIQUES  
G02AD : PROSTAGLANDINES

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Ils sont uniquement agréés aux collectivités :

- géméprost : CERVAGEME 1 mg, ovule devant être conservé à une température inférieure à moins 15°C.

- mifépristone : MIFEGYNE 200 mg, comprimé. Cette spécialité peut être délivrée à l'officine uniquement aux médecins dans le cadre d'une commande à usage professionnel selon les modalités définies dans le décret du 1<sup>er</sup> juillet 2004 sur l'IVG médicamenteuse.

### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

# 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du misoprostol dans cette indication repose sur des données bibliographiques, aucune étude n'ayant été réalisée par le laboratoire. Deux publications comparant, après randomisation, le misoprostol à la dose de 400 mcg par voie orale au géméprost (Ngai et al., contraception, 1995 ; 51 : 347-350), et à la mifépristone (Ngai et al., Br J Obstet Gynaecol, 1996 ; 103 : 1120-23) ont été déposées. Les autres publications concernent des études versus placebo et ne seront pas détaillées.

### 3.1. Etude de Ngai et al. 1995

Population étudiée	misoprostol	Comparateur (géméprost)	Critères de jugement : unité de mesure	Résultats d'efficacité sur la dilatation du col : misoprostol / géméprost
N=64 6 à 12 semaines de grossesse	400 µg voie orale 12 heures avant aspiration n=32	1 mg voie vaginale 3 heures avant aspiration n=32	Dilatation cervicale de base : mm	8,1 + ou - 1,7 7,0 + ou - 1,7*
			Facilité de dilatation (+ facile qu'habituellement) : n (%)	28 (87,5) 19 (59,4)**
			Durée de l'intervention (aspiration) : mn	5,5 + ou - 2,7 7,0 + ou - 3,4
			Perte sanguine : ml	23,0 + ou - 17 37,4 + ou - 42

\*p<0,02

\*\*p<0,01

Nature des événements indésirables	Résultats N (%)	
	misoprostol	géméprost
nausées	2 (6,3)	5 (15,6)
vomissements	1 (3,1)	1 (3,1)
douleurs abdominales	1 (3,1)	4 (12,5)
saignements vaginaux	2 (6,3)	7 (21,9)
Femmes n'ayant pas décrit d'événement indésirable	28 (87,5)	17 (53)*

\*p<0,01

### 3.2. étude de Ngai et al. 1996

Population étudiée	misoprostol	Comparateur (mifépristone)	Critères de jugement : unité de mesure	Résultats d'efficacité sur la dilatation du col : misoprostol / mifépristone
N=93 6 à 12 semaines de grossesse	400 ì g voie orale 12 heures avant aspiration n=45	200 mg voie orale 36 heures avant aspiration n=48	Dilatation cervicale de base : mm	8,0 + ou - 1,6 7,7 + ou - 1,2
			Durée de l'intervention (aspiration) : mn	5,0 + ou - 2,2 4,5 + ou - 1,6
			Perte sanguine : ml	47,6 + ou - 36,0 52,4 + ou - 51,5
			Facilité de dilatation (+ facile qu'habituellement) : n (%)	20 (44,5) 20 (41,6)

Nature des évènements indésirables	Résultats N (%)	
	misoprostol	mifépristone
nausées	8 (17,8)	12 (25,0)
vomissements	10 (22,2)	10 (20,8)
diarrhée	0	1 (2,1)
douleurs abdominales	21 (46,7)	11 (22,9)*
spottings	22 (48,9)	12 (25)*
besoin de paracétamol	1 (2,2)	0
Femmes n'ayant pas décrit d'événement indésirable	23 (51,1)	24 (50,0)

\*p<0,02

### 3.3. Conclusion

La Commission dispose de deux études randomisées versus comparateur, sur de petits effectifs :

Dans une étude randomisée ayant comparé le misoprostol au géméprost chez 64 femmes, la dilatation a été considérée comme « plus facile qu'habituellement » chez 28 femmes sous misoprostol versus 19 femmes sous géméprost (p<0,01) et la dilatation cervicale a été plus importante sous misoprostol (8,1 mm versus 7 mm – p<0,02). Il n'y a pas eu de différence

entre les 2 produits pour la durée de l'intervention et le volume des pertes sanguines. Plus de femmes ont été asymptomatiques (pas d'événements indésirables décrits) sous misoprostol que sous géméprost (28 femmes versus 17 –  $p < 0,01$ ).

Dans une étude randomisée ayant comparé, chez 93 femmes, le misoprostol à la mifépristone, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 molécules, en termes d'efficacité. Plus de femmes se sont plaintes de douleurs abdominales (21 femmes versus 11 –  $p < 0,02$ ) et ont présenté des spottings (22 femmes versus 12 –  $p < 0,02$ ) sous misoprostol que sous mifépristone.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'interruption volontaire de grossesse est un acte réglementé 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.

Il y a des alternatives médicamenteuses.

La morbi-mortalité liée à l'interruption chirurgicale de grossesse est faible.

GYMISO devrait améliorer la rapidité de la dilatation lors des interruptions chirurgicales de grossesse. Mais, compte-tenu des traitements médicamenteux existants, il n'est pas attendu de cette spécialité qu'elle réduise de façon substantielle la morbi-mortalité de ce type d'intervention.

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

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

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

GYMISO apporte une amélioration mineure du Service Médical Rendu (ASMR de niveau IV) en termes de maniabilité et de rapidité d'action par rapport à la mifépristone.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

- La technique chirurgicale, sous anesthésie générale ou locale, repose sur la dilatation du col et l'évacuation du contenu utérin par aspiration. La dilatation du col peut être précédée d'une préparation cervicale médicamenteuse.

Lorsqu'elle est recommandée, la technique de préparation cervicale repose sur :

- mifépristone 200 mg per os 36 à 48 heures avant l'aspiration
- ou misoprostol 400 µg 3 à 4 heures avant l'aspiration.

La préparation cervicale, quelle que soit le produit utilisé ne nécessite pas d'hospitalisation

- La technique médicale repose sur l'association mifépristone + prostaglandines et peut être réalisée au domicile de la patiente comme à l'hôpital.

- 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.
  - Aux 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée (50 à 63 jours), les deux techniques, chirurgicale et médicale, sont utilisables selon les disponibilités et le choix de la patiente. La technique chirurgicale est cependant la technique de choix. Une préparation cervicale médicamenteuse est recommandée chez la nullipare. La technique médicale doit être réalisée en milieu hospitalier.
  - Entre la 10<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaines : la technique chirurgicale est la technique de choix et la technique médicale n'est pas recommandée.
- Dans le cadre de la technique chirurgicale, une préparation cervicale médicamenteuse est recommandée.

*Recommandations de l'ANAES (mars 2001) : prise en charge de l'IVG jusqu'à 14 semaines.*

#### **4.4. Population cible**

Selon les données publiées par la DREES (octobre 2004), 206.000 IVG auraient été pratiquées en France métropolitaine en 2002, dont 35 % par moyen médicamenteux. Sur ces bases, et en faisant l'hypothèse que toutes les IVG réalisées par la technique chirurgicale ont fait l'objet d'une dilatation du col précédée d'une préparation cervicale médicamenteuse, et en sachant que plus de 99 % des IVG ont été réalisées à 14 semaines d'aménorrhée ou avant (INED - 1997), la population cible de GYMISO serait au maximum de 134.000 patientes.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

##### 4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie

##### 4.5.2 Taux de remboursement : 65 %