



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 10 JUIN 2020

*misoprostol*  
**MISOONE 400 µg, comprimé sécable**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

L'IVG chirurgicale consiste en la dilatation du col et à l'aspiration du contenu utérin sous une anesthésie générale ou locale. Cette méthode peut être proposée à tout moment et jusqu'à 12 semaines de grossesse (14 semaines d'aménorrhée) et en cas d'échec à la méthode médicamenteuse. Néanmoins, la méthode chirurgicale sera privilégiée à la méthode médicamenteuse à partir de 7 semaines de grossesse (9 semaines d'aménorrhée).

Dans l'IVG chirurgicale, une préparation cervicale médicamenteuse ou mécanique est recommandée pour rendre plus facile la dilatation et diminuer ses complications :

- La préparation cervicale médicamenteuse repose sur l'emploi d'un antiprogéstérone, MIFEGYNE 200 mg (mifépristone) *per os* 36 à 48 heures avant l'aspiration, ou sur une prostaglandine, GYMISO 200 µg (misoprostol) *per os* 3 à 4 heures avant l'aspiration ou CERVAGEME 1 mg (géméprost) par voie vaginale 3 heures avant l'aspiration.
- La préparation cervicale mécanique repose sur l'emploi de dilateurs osmotiques (tiges laminaires) ou de dilateurs mécaniques synthétiques.

### Place du médicament

**MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, constitue une alternative thérapeutique dans la préparation cervicale médicamenteuse avant aspiration du contenu de l'utérus dans le cadre d'une interruption chirurgicale de grossesse.**

## ► Recommandations particulières

**La Commission rappelle que conformément au RCP, MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable doit être administré par voie orale en une seule prise, 3 à 4 heures avant l'aspiration chirurgicale.**

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée</b>	« Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du profil d'efficacité et de tolérance connu du misoprostol 400 µg <i>per os</i> ;</li> <li>- de l'absence de donnée comparative ;</li> <li>- du besoin médical actuellement couvert par une autre spécialité à base de misoprostol;</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère que MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse chirurgicale.</p>
<b>ISP</b>	MISOONE 400 µg (misoprostol), nouvelle spécialité à base de misoprostol, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique par rapport aux alternatives déjà disponibles.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, constitue une alternative thérapeutique dans la préparation cervicale médicamenteuse avant aspiration du contenu de l'utérus dans le cadre d'une interruption chirurgicale de grossesse.
<b>Population cible</b>	Maximum de 70 000 femmes par an.
<b>Autres recommandations</b>	La Commission rappelle que conformément au RCP, MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable doit être administré par voie orale en une seule prise, 3 à 4 heures avant l'aspiration chirurgicale.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ».

MISOONE 400 µg (misoprostol) a obtenu initialement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 par procédure européenne décentralisée. Il s'agit d'un médicament hybride de la spécialité de référence CYTOTEC 200 µg (misoprostol) selon l'application de l'article 10 (3) de la directive 2001/83/CE. CYTOTEC 200 µg (misoprostol) ayant des indications seulement dans le traitement des ulcères et des lésions gastro-duodénales, était majoritairement utilisé hors AMM en gynécologie-obstétrique pour l'interruption de grossesse médicamenteuse, avant son retrait du marché<sup>1</sup>.

Suite à l'arrêt de commercialisation du CYTOTEC 200 µg (misoprostol) en mars 2018<sup>1</sup>, les spécialités à base de misoprostol disponibles en France (GYMISO et MISOONE) bénéficient d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans d'autres indications que celles évaluées dans le présent avis: « prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales in utero (MFIU) au-delà de 14 SA en association à la mifépristone »<sup>2</sup> et « prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées »<sup>3</sup>.

Pour rappel, dans la première partie de son indication, dans « la prise en charge de l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée », la Commission a octroyé à MISOONE 400 µg (misoprostol) un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse<sup>4</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration du RCP).

**Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.**

Le misoprostol est indiqué chez l'adulte. »

---

<sup>1</sup> CYTOTEC (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1<sup>er</sup> mars 2018 – Communiqué ANSM : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué>. [Consulté le 20/05/2020].

<sup>2</sup> RTU GYMISO et MISOONE dans la prise en charge des IMG et des MFIU au-delà de 14 SA en association à la mifépristone : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/GYMISO-200-microgrammes-comprime> [Consulté le 20/05/2020].

<sup>3</sup> RTU GYMISO et MISOONE dans la prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 sa) en cas de grossesses arrêtées : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/GYMISO-200-microgrammes-comprime2>. [Consulté le 20/05/2020].

<sup>4</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à MISOONE 400 µg (misoprostol). 16 octobre 2013.

## 03 POSOLOGIE

---

### « Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre :

Le misoprostol est pris en une seule dose de 400 microgrammes par voie orale 3 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

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.

#### *Population pédiatrique*

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation du misoprostol chez les adolescentes.

#### **Mode d'administration**

Les comprimés de misoprostol sont destinés exclusivement à une administration orale et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

En France, la loi autorise à toute femme enceinte qui ne veut pas poursuivre sa grossesse, à demander à un médecin ou à une sage-femme l'interruption volontaire de grossesse (IVG) avant la fin de la douzième semaine de grossesse ou quatorzième semaine d'aménorrhée<sup>5</sup>. Deux méthodes d'IVG peuvent être proposées en fonction de l'âge gestationnel, de l'offre de soins disponible et des préférences de la femme : médicamenteuse et chirurgicale. L'IVG chirurgicale est réalisée en établissement hospitalier. Seule l'IVG médicamenteuse peut être effectuée en dehors des structures hospitalières<sup>6</sup>. En 2018, 224 300 IVG ont été réalisées en France dont 30% par méthode chirurgicale<sup>7</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>8</sup>. Le processus se déroule en quatre étapes : une première visite d'information, une deuxième visite de confirmation de l'IVG, la réalisation de l'IVG et une visite de contrôle. Cette dernière est obligatoire pour toute IVG et doit être effectuée dans les 14 à 21 jours suivant l'IVG.

L'IVG chirurgicale consiste en la dilatation du col et à l'aspiration du contenu utérin sous une anesthésie générale ou locale. Cette méthode peut être proposée à tout moment, jusqu'à 12 semaines de grossesse (14 semaines d'aménorrhée), et en cas d'échec de la méthode médicamenteuse. Néanmoins, la méthode chirurgicale sera privilégiée à la méthode médicamenteuse à partir de 7 semaines de grossesse (9 semaines d'aménorrhée)<sup>9</sup>.

---

<sup>5</sup> Article L. 2212-1 du Code de la Santé Publique (CSP).

<sup>6</sup> Décret n° 2009-516 du 6 mai 2009 relatif aux interruptions volontaires de grossesse par voie médicamenteuse. [Consulté le 04/05/2020].

<sup>7</sup> Etudes et Résultats – Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). n°1125 Septembre 2019.

<sup>8</sup> Un guide d'information sur l'IVG destinés aux femmes majeures ou mineures est édité par le Ministère de la Santé. Juin 2018 : <https://ivg.gouv.fr/le-guide-ivg.html>. [Consulté le 20/05/2020].

<sup>9</sup> HAS. Fiche de bon usage du médicament. IVG médicamenteuse : les protocoles à respecter. Juin 2018.

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19, des réponses rapides spécifiques ont été élaborées dans l'IVG autorisant à titre exceptionnel une IVG médicamenteuse hors milieu hospitalier à la 8<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée<sup>10</sup>.

Dans l'IVG chirurgicale, une préparation cervicale médicamenteuse ou mécanique est recommandée pour rendre plus facile la dilatation et diminuer ses complications<sup>9,11,12</sup> :

- La préparation cervicale médicamenteuse repose sur l'emploi d'un antiprogéstérone, MIFEGYNE 200 mg (mifépristone) *per os* 36 à 48 heures avant l'aspiration ou sur une prostaglandine, GYMISO 200 µg (misoprostol) *per os* 3 à 4 heures avant l'aspiration ou CERVAGEME 1 mg (géméprost) par voie vaginale 3 heures avant l'aspiration.
- La préparation cervicale mécanique repose sur l'emploi de dilateurs osmotiques (tiges laminaires) ou de dilateurs mécaniques synthétiques<sup>13</sup>.

Néanmoins, la préparation cervicale mécanique est de moins en moins employée.

**Le besoin médical est actuellement couvert par les alternatives disponibles suivantes : MIFEGYNE (mifépristone), GYMISO (misoprostol) et CERVAGEME (géméprost).**

---

<sup>10</sup> HAS. Fiche « Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8<sup>ème</sup> et à la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) hors milieu hospitalier ». Validée par le Collège de la HAS le 9 avril 2020. Disponible sur le site : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse\\_rapide\\_ivg\\_09\\_04\\_2020\\_coiv8.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_ivg_09_04_2020_coiv8.pdf)

<sup>11</sup> Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Avortement sécurisé : directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. Deuxième édition. 2013.

<sup>12</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline. Abortion care. September 2019.

<sup>13</sup> Cahiers des charges pour la réalisation des IVG par méthode instrumentale: hors établissements de santé et dans les centres de santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2062049/fr/cahiers-des-charges-pour-la-realisation-des-ivg-par-methode-instrumentale-hors-etablissements-de-sante-et-dans-les-centres-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2062049/fr/cahiers-des-charges-pour-la-realisation-des-ivg-par-methode-instrumentale-hors-etablissements-de-sante-et-dans-les-centres-de-sante). [Consulté le 20/05/2020].

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de MISOONE 400 µg (misoprostol) sont les thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de l'interruption chirurgicale de grossesse.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
GYMISO 200 µg (misoprostol) <i>HRA Pharma</i>	Oui	Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.	20/07/2005	Important	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.	Oui
MIFEGYNE 200 mg (mifépristone) <i>Exelgyn</i>	Non	Préparation du col utérin à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) du premier trimestre par aspiration	17/03/1989	Suffisant	MIFEGYNE apporte une amélioration du service médical rendu modeste en termes de réduction des effets indésirables par rapport aux médicaments de la classe pharmacothérapeutique de référence.	Oui (Collectivités)

\*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité CERVAGEME 1 mg (géméprost) ovule, qui dispose d'une AMM dans la même situation clinique que MISOONE 400 µg (misoprostol) est retenue comme un CCP, celle-ci étant recommandée<sup>9</sup>Erreur ! Signet non défini. Néanmoins, la Commission souligne qu'elle n'a pas évalué CERVAGEME 1 mg (géméprost) ovule.

A noter que CYTOTEC 200 µg (misoprostol) était utilisée en hors AMM dans « la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ». Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018 en raison notamment de son profil de tolérance, elle n'est donc pas considérée comme un CCP.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dilatateurs osmotiques (tige laminaire intracervical) ou dilatateurs mécaniques synthétiques.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de MISOONE 400 µg (misoprostol) sont les médicaments cités dans le tableau et CERVAGEME (géméprost) non évalué par la Commission mais recommandé, ainsi que les comparateurs non médicamenteux (dilatateurs osmotiques ou mécaniques).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Idem	Non	-
Croatie	Oui	Idem	Oui	AMM
Irlande	Oui	Idem	Oui	AMM
Italie	Oui	Idem	Oui	AMM
République Tchèque	Oui	Idem	Oui	AMM
Royaume-Uni	Non pour cette indication (AMM en cours de notification)	-	-	-
Slovénie	Oui	Idem	Oui	AMM
USA	Non	-	-	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 octobre 2013 (inscription)
Indication	« 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. »
SMR	« Important »
Place dans la stratégie thérapeutique	« MISOONE est une prostaglandine qui, en association avec la mifépristone, peut être utilisée en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse intra-utérine évolutive. »
ASMR	« MISOONE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. »
Etudes demandées	Sans objet.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de MISOONE 400 µg (misoprostol) repose sur :

- Une étude de pharmacocinétique<sup>14</sup> démontrant la bioéquivalence entre les spécialités MISOONE (misoprostol) et CYTOTEC (misoprostol) et ayant déjà été prise en compte par la Commission dans l'avis du 16 octobre 2013 relatif à la primo-inscription de la spécialité MISOONE (misoprostol). Celle-ci ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- 10 études issues de la littérature scientifique évaluant le misoprostol dans la préparation cervicale avant aspiration pour IVG chirurgicale comprenant :
  - o 5 études randomisées *versus* placebo dont 2 n'ont pas été retenues<sup>15,16</sup> en raison notamment d'un délai d'administration du misoprostol pré-intervention différent de celui validé par l'AMM,
  - o 5 études randomisées *versus* comparateur actif dont 3 n'ont pas été retenues<sup>17,18,19</sup> en raison également d'un délai d'administration du misoprostol pré-intervention différent de celui évalué par l'AMM,
- Une étude prospective observationnelle (MYA) évaluant les conditions réelles des différentes procédures de préparation du col de l'utérus avant l'IVG chirurgicale chez les femmes adultes en France entre 2013 et 2014.

---

<sup>14</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>15</sup> Ngai et al. Oral misoprostol *versus* placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. Human Reproduction. 1995. Vol. 10, n°5 (1220-1222).

<sup>16</sup> Sharma et al. Oral *versus* vaginal misoprostol administered one hour before surgical termination of pregnancy: a randomised controlled trial. BJOG. 2005. Vol. 112 (456-460).

<sup>17</sup> Sparrow et al. Vaginal Dinoprostone *Versus* Oral Misoprostol for Predilatation of the Cervix in First Trimester Surgical Abortion. Aust. NZ J Obstet Gynaecol. 1998. Vol 38 (64-68).

<sup>18</sup> Ngai et al. Oral Misoprostol *Versus* Vaginal Gemeprost for Cervical Dilatation Prior to Vacuum Aspiration in Women in the Sixth to Twelfth Week of Gestation. Contraception. 1995. Vol. 51 (347-350).

<sup>19</sup> Ngai et al. Oral misoprostol *versus* mifépristone for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester nulliparous pregnancy : a double blind prospective randomised study. Br J Obstet Gynaecol. 1996. Vol 103 (1120-1123).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes comparatives *versus* placebo

Parmi les publications fournies par le laboratoire, trois études anciennes, randomisées comparatives *versus* placebo ont évalué le misoprostol avec un délai d'administration préalable à l'intervention conformément au RCP. La méthodologie et les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1. Description des études comparatives *versus* placebo évaluant le misoprostol dans la préparation cervicale avant l'interruption chirurgicale de grossesse.**

Références	Cakir et al. 2005 <sup>20</sup>	Ngai et al. 1999 <sup>21</sup>	Saxena et al. 2008 <sup>22</sup>
<b>Méthodes</b>			
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Déterminer l'efficacité du misoprostol 400 µg par voie orale ou vaginale pour la préparation cervicale 3 heures avant l'aspiration manuelle sous vide sous anesthésie locale pour l'interruption volontaire de grossesse avant 10 semaines de grossesse par rapport au placebo administré par voie orale ou vaginale.	Déterminer la dose et la voie d'administration optimales du misoprostol pour la dilatation cervicale préopératoire.	Comparer l'efficacité du misoprostol par voie sublinguale, orale et vaginale pour la préparation cervicale avant l'évacuation par aspiration sous anesthésie locale.
<b>Type de l'étude</b>	Etude randomisée, en double aveugle, comparative <i>versus</i> placebo, groupe parallèle, monocentrique	Etude randomisée, en double aveugle, comparative <i>versus</i> placebo, groupe parallèle, monocentrique	Etude randomisée, en simple aveugle, comparative <i>versus</i> placebo, groupe parallèle, monocentrique
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	- Terme : 9 à 12 semaines d'aménorrhée.	- Terme : 8 à 12 semaines d'aménorrhée, - Antécédant et examen gynécologique normaux, - Age gestationnel établi par une histoire menstruelle fiable et confirmé par examen physique ou par échographie.	Terme : 8 à 14 semaines d'aménorrhée.

<sup>20</sup> Cakir et al. Comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical ripening before manual vacuum aspiration of first trimester pregnancy under local anesthesia: a randomized placebo-controlled study. *Contraception*. 2005. Vol 71 (337-342).

<sup>21</sup> Ngai et al. Comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical ripening before manual vacuum aspiration of first trimester pregnancy under local anesthesia: a randomized placebo-controlled study. *Human reproduction*. 1999. Vol 14. N°8 (2139-2142).

<sup>22</sup> Saxena et al. A randomised comparison between sublingual, oral and vaginal route of misoprostol for pre-abortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination under local anaesthesia. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol*. 2008. Vol 48 (101-106).

Références	Cakir et al. 2005 <sup>20</sup>	Ngai et al. 1999 <sup>21</sup>	Saxena et al. 2008 <sup>22</sup>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie systémique,</li> <li>- Contre-indication au misoprostol,</li> <li>- Antécédents d'opération du col de l'utérus,</li> <li>- Saignements pendant la grossesse en cours,</li> <li>- Avortement menacé ou manqué,</li> <li>- Grossesse &lt; 7 semaines,</li> <li>- Grossesse multiple,</li> <li>- Dilatation cervicale basale &gt; 4 mm.</li> </ul>	Non fournie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents de chirurgie utérine,</li> <li>- Allergie au misoprostol,</li> <li>- Dispositif contraceptif intra-utérin (IUCD) in situ,</li> <li>- Infection systémique ou locale,</li> <li>- Traitements concomitants à long terme,</li> <li>- Anomalies utérines.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	Randomisation (1 :1 :1 :1)	Randomisation (1 :1 :1 :1 :1)	Randomisation (1 :1 :1 :1)
<b>Population étudiée</b>			
<i>Incluse dans l'étude (n)</i>	160	225	228
<i>Perdues de vue (n)</i>	0	0	0
<i>Autres non analysées (n)</i>	0	21	28
<i>Incluse dans l'analyse d'efficacité (n)</i>	160	204	200
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Une différence de 2 mm ou plus entre le prétraitement et la dilatation cervicale post-traitement a été considérée comme significative et le nombre de femmes dans chaque groupe a été de 37 en utilisant une erreur de type 1 de 0,05 et une puissance de 0,90.</p> <p>Estimant 10% de perdu de vue, la taille de l'échantillon pour chaque groupe a été de 40.</p>	<p>La taille de l'échantillon a été initialement estimée à 200 en utilisant la méthode de Meinert, avec les hypothèses suivantes : erreur de type 1 à 0,05, puissance à 0,80; et différence de 2 mm dans la dilatation cervicale à l'inclusion entre les groupes. En supposant que 10% des données ont été exclues rétrospectivement en raison d'une saisie incomplète des données ou d'une violation du protocole, le nombre choisi était de 45 dans chaque groupe. Soit une taille totale de l'échantillon de 225.</p>	<p>Un échantillon de 37 femmes dans chaque groupe avec une puissance de 80% pour détecter une différence de dilatation cervicale moyenne de 2,0 mm. Ceci a été dérivé en prenant une dilatation cervicale préchirurgicale moyenne dans le groupe vaginal de 7,2 mm en supposant que l'écart-type est de 3,0 en utilisant un test de Student avec un niveau de signification bilatéral de 0,05.</p>
<b>Traitements étudiés (n patients)</b>	<p>Misoprostol 400 µg oral (40)  Misoprostol 400 µg vaginal (40)  Placebo oral (40)  Placebo vaginal (40)</p>	<p>Misoprostol 400 µg oral (40)  Misoprostol 400 µg vaginal (37)  Misoprostol 200 µg oral (43)  Misoprostol 200 µg vaginal (40)  Placebo (44)</p>	<p>Misoprostol 400 µg oral (50)  Misoprostol 400 µg vaginal (50)  Misoprostol 400 µg sublingual (50)  Placebo (50)</p>
<b>Délai d'administration misoprostol / placebo pré-intervention</b>	3 heures	3 heures	3 heures

Références	Cakir et al. 2005 <sup>20</sup>	Ngai et al. 1999 <sup>21</sup>	Saxena et al. 2008 <sup>22</sup>
<b>Critère de jugement principal et méthode d'analyse</b>	<p><b>Dilatation cervicale post-traitement</b> définie comme la taille du plus grand dilataleur de Hegar qui pouvait passer à travers l'orifice cervical sans résistance.</p> <p>Les résultats ont été donnés en moyenne +/- ET ou en pourcentages. Les variables continues ont été testées par analyse de variance (ANOVA) et tests de Tukey ; pour les variables non paramétriques, un test Kruskal-Wallis a été utilisé. Des comparaisons ont été faites par test du chi-deux pour les données catégorielles. Pour toutes les comparaisons, p &lt;0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.</p>	<p><b>Dilatation cervicale pré-opératoire</b></p> <p>Des comparaisons entre les groupes de traitement ont été faites en utilisant une analyse de variance (ANOVA ; Kruskal-Wallis) et un test post-hoc (Dunn) pour des comparaisons multiples non paramétriques, le cas échéant</p>	<p><b>Dilatation cervicale pré-opératoire</b> mesurée avec les dilateurs de Hegar en utilisant des dilateurs de plus en plus petits jusqu'à ce qu'un dilateur entre facilement dans l'orifice interne sans résistance.</p> <p>La dilatation initiale moyenne, la perte de sang et la durée de l'opération ont été comparé en utilisant le test ANOVA. Pour les comparaisons intergroupes, la différence minimale significative post-hoc de Tukey a été utilisée.</p>
<b>Critère de jugement secondaire (exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha)</b>	Durée de l'opération	Durée de l'opération	Durée de l'opération
<b>Résultats</b>			
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Misoprostol 400 µg oral</b>			
Âge moyen ± ET (année)	29,9 ± 6,4 ans	23,4 ± 6,0 ans	25,6 ± 2,5 ans
Terme moyen au moment du traitement ± ET (jours ou semaines)	55,5 ± 5,4 jours	9,6 ± 1,4 semaines	8,4 semaines
<b>Misoprostol 400 µg sublingual</b>			
Âge moyen ± ET (année)	-	-	26,6 ± 2,2 ans
Terme moyen au moment du traitement ± ET (semaines)	-	-	7,9 semaines
<b>Placebo oral</b>			
Âge moyen ± ET (année)	31,4 ± 5,8 ans	21,6 ± 3,5 ans	27,4 ± 2,8 ans
Terme moyen au moment du traitement ± ET (jours ou semaines)	54,5 ± 4,7 jours	9,6 ± 1,7 semaines	7,6 semaines

Références	Cakir et al. 2005 <sup>20</sup>	Ngai et al. 1999 <sup>21</sup>	Saxena et al. 2008 <sup>22</sup>
<b>Résultats</b>			
<b>Misoprostol 400 µg oral</b>			
<i>Dilatation cervicale (mm)</i>	6,6 ± 1,5 (vs. placebo, p <0,001)	7,2 ± 1,0 (vs. placebo, p <0,01)	8,2 ± 2,6 (vs. placebo, p <0,001)
<i>Durée de l'opération (min)</i>	3,9 ± 1,0 (vs. placebo, p <0,001)	5,8 ± 2,3 (vs. placebo, NS au seuil p < 0,05)	4,9 ± 1,7 (vs. placebo, p <0,01)
<b>Misoprostol 400 µg sublingual</b>			
<i>Dilatation cervicale (mm)</i>	-	-	9,9 ± 2,1 (vs. placebo, p <0,001)
<i>Durée de l'opération (min)</i>	-	-	3,6 ± 1,0 (vs. placebo, p <0,01)
<b>Placebo oral</b>			
<i>Dilatation cervicale (mm)</i>	3,4 ± 2,0	5,5 ± 1,4	1,9 ± 1,2
<i>Durée de l'opération (min)</i>	5,1 ± 1,0	4,9 ± 2,1	6,2 ± 1,9

ET : Ecart-type

Les résultats pour les variables quantitatives sont exprimés en moyenne +/- écart-type. Les données correspondant aux groupes de traitement par voie vaginale ou par misoprostol 200 µg ne seront pas présentées dans cet avis car ils n'ont pas été évalués dans le cadre de l'AMM.

## 8.1.2 Etudes comparatives *versus* comparateur actif

Parmi les publications fournies par le laboratoire, deux études anciennes, randomisées comparatives ont évalué le misoprostol avec un délai d'administration préalable à l'intervention conforme au RCP. Toutefois, il est notable que :

- l'étude américaine randomisée, comparative, en double aveugle, *versus* dilatateurs laminaires (Maclsaac et al. 1999)<sup>23</sup> a évalué le misoprostol par voie orale ou vaginale dans la préparation du col de l'utérus 4 heures avant l'IVG chirurgicale chez des femmes dont le terme pouvait dépasser celui de l'AMM de MISOONE (misoprostol) ; il était en effet compris entre 7 et 14 semaines de grossesses soit 9 à 16 semaines d'aménorrhée<sup>24</sup>. A l'inclusion, l'âge médian des 106 femmes incluses était compris entre 23 et 25 ans. Le terme médian au moment du traitement était compris entre 61,5 et 65 jours. La dilatation cervicale moyenne (critère de jugement principal) n'était pas statistiquement différente entre les 45 femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* (24,2 ± 4,8 mm) et les 14 femmes traitées par dilatateur laminaire (25,9 ± 5,8 mm). La part des patientes ayant dépassé le terme des 14 SA, seuil de l'AMM de MISOONE (misoprostol) n'est pas connue. Les résultats concernant le misoprostol par voie vaginale dans cette étude ne seront pas présentés en raison de l'usage hors AMM de cette voie d'administration dans l'IVG chirurgicale.

- l'étude française prospective, randomisée, comparative (Schaub et al. 1995)<sup>25</sup> a évalué le misoprostol par voie orale administré 4 ou 12 heures (hors AMM) avant l'IVG chirurgicale, *versus* la sulprostone, utilisée hors AMM, chez des femmes nullipares dont le terme est compris entre 7 et 12 semaines d'aménorrhée<sup>26</sup>. Les résultats de ce comparateur hors AMM et non recommandé ainsi que du misoprostol administré 12 heures avant l'intervention ne sont pas présentés. A titre indicatif, à l'inclusion, l'âge moyen des 90 femmes incluses était compris entre 23 et 24 ans. Le terme moyen au moment du traitement était compris entre 65 et 69 jours. La dilatation cervicale obtenue après traitement était de 7,23 ± 2,2 mm dans le groupe de femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* 3 heures avant l'aspiration. La dilatation cervicale maximale réalisée avec les bougies de Hégar et nécessaire à l'aspiration était quant à elle de 9,1 ± 1,3 mm dans le groupe de femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* 3 heures avant l'aspiration.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie *a posteriori* de l'intervention n'était prévue dans les études cliniques déposées par le laboratoire.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etudes comparatives *versus* placebo

Les données de tolérance sont issues des 3 études (Cakir 2005<sup>14</sup>, Ngai 1999<sup>15</sup>, et Saxena 2008<sup>16</sup>) ayant évalué le misoprostol 400 µg *per os* 3 à 4 heures avant l'aspiration chez 130 femmes ayant eu une IVG chirurgicale, par rapport à un placebo.

D'après l'étude Cakir 2005<sup>14</sup>, le pourcentage d'évènements indésirables liés au traitement était plus important dans le groupe misoprostol 400 µg *per os* par rapport au groupe placebo : 92,5 % *versus* 27,5 %.

<sup>23</sup> Maclsaac et al. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstetrics and Gynecology*. 1999. Vol. 93 n°5. (766-770).

<sup>24</sup> A noter que l'âge gestationnel permettant le recours à l'IVG (chirurgicale ou médicale) est au maximum de 12 semaines de grossesse en France.

<sup>25</sup> Schaub et al. Randomized study of sulprostone *versus* misoprostol for cervix preparation before aspiration abortion in nulliparous women. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1995. Vol 24 (505-510).

<sup>26</sup> La spécialité NALADOR 500 µg (sulprostone) IV est indiquée dans l'interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Dans le cadre de cette étude, la sulprostone a été évaluée dans un usage hors AMM.

La fréquence des douleurs pelviennes préopératoires survenues chez les femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* variaient entre 20 et 70 % *versus* 0 et 20 % chez les femmes traitées par placebo.

La fréquence des hémorragies utérines préopératoires survenues chez les femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* variaient entre 42 et 52,5 % *versus* 0 et 2,5 % chez les femmes traitées par placebo.

Les troubles gastro-intestinaux préopératoires tels que les nausées ont été plus fréquents dans le groupe misoprostol 400 µg *per os* (compris entre 0 % à 57,5 % *versus* 0 % et 17,5 %).

### 8.3.1.2 Etudes comparatives versus comparateur actif

Dans l'étude américaine (Maclsaac 1999)<sup>19</sup>, la fréquence des fortes douleurs pelviennes préopératoires (échelle à 3 niveaux : pas de douleur, faible douleur, très douloureux) était plus importante dans le groupe misoprostol 400 µg oral par rapport au groupe dilateur laminaire (17,8 % *versus* 14,3 %, respectivement). Par ailleurs, les hémorragies utérines préopératoires ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe misoprostol 400 µg oral par rapport au groupe dilateurs laminaires (4,4 % *versus* 0,0 %, respectivement).

Dans l'étude française (Schaub 1995)<sup>21</sup>, la fréquence des douleurs pelviennes préopératoires était de 53 % dans le groupe de femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os* 3 heures avant l'aspiration. Dans ce même groupe, la fréquence des hémorragies utérines préopératoires a été 12 %. Cette étude montre que les événements indésirables de type gastro-intestinale (nausées et vomissements) préopératoires ont été rapportés chez 15 % des femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os*. Les métrorragies préopératoires ont été rapportés chez 38 % des femmes traitées par misoprostol 400 µg *per os*.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a déposé les données du plan de gestion de risques version 7.1, daté de mars 2020. Les risques importants identifiés et potentiels, et les informations manquantes relatifs à MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé, sont décrits dans le tableau ci-dessous.

<b>Risques importants identifiés</b>	- Anomalie congénitale - Mésusage - Hémorragie utérine - Troubles cardiovasculaires
<b>Risques importants potentiels</b>	- NA
<b>Informations manquantes</b>	- Patientes atteintes d'insuffisance rénale - Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de tolérance actualisée (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2014 au 31 mai 2017. Durant cette période, aucun nouveau signal de tolérance potentiellement impactant sur le rapport bénéfice/risque de MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé, n'a été reporté.

### 8.3.4 Données issues du RCP

D'après le RCP, les effets indésirables de MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé, sont, selon leur fréquence d'apparition :

- effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : des nausées, des vomissements, des diarrhées, des contractions utérines ou des douleurs et des saignements utérins ;
- effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : des infections consécutives à l'interruption de grossesse, des crampes abdominales et des malformations fœtales ;
- effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) : des hypersensibilités ;

- effets indésirables rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) : des céphalées, des graves accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère), des urticaires, une mort fœtale, des malaises et des ruptures utérines ;
- effets indésirables très rares ( $< 1/10\ 000$ ) : des chocs toxiques et des chocs septiques graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* groupe A) et des œdèmes de Quincke ;
- effets indésirables de fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : des anaphylaxies, des hypersensibilités et des dorsalgies.

### 8.3.5 Enquête de pharmacovigilance<sup>27</sup>

Suite à la réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 7 février 2012 au sujet du risque d'effets indésirables coronariens en lien avec l'utilisation du misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'ANSM a souhaité qu'une enquête de pharmacovigilance relative aux événements vasculaires (cérébraux et coronariens) soit mise en place.

A l'issue de l'enquête de pharmacovigilance de 2012/2013, 12 effets indésirables vasculaires ont été retenus en France : 2 cas d'infarctus du myocarde (2 IDM, dont 1 dans une indication d'IVG), 7 cas d'angor ou de douleurs angineuses, 1 cas de douleur thoracique, 2 cas d'accidents ischémiques transitoires (2 AIT, dont 1 dans une indication d'IVG). Sur le plan international, parmi les 51 effets indésirables vasculaires retenus figuraient 20 cas d'IDM (dont 4 lors d'une IVG), 12 cas d'angor/angor instable (dont 1 dans une indication gynécologique), 14 cas d'AVC (dont 3 lors d'une IVG / fausses couches spontanées) et 1 cas d'AIT. Les cas d'IDM avaient été rapportés chez des femmes avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (tabac).

Les conclusions suivantes de l'enquête ont été présentées lors de la réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 21 mai 2013 :

« Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire, mais également cérébral, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale). Ceci justifie l'ajout de cet effet indésirable et d'une mise en garde dans le RCP de GYMISO et de CYTOTEC, similaires à celles qui existent déjà pour le géméprost. Par ailleurs, un avis des sociétés savantes semble nécessaire afin de connaître les raisons du non-respect de la posologie et de la voie d'administration préconisée pour le misoprostol dans l'IVG et d'envisager des recommandations d'utilisation. »

A noter que cet effet indésirable est mentionné dans le RCP de MISOONE (misoprostol).

## 08.4 Données d'utilisation

Une étude observationnelle, prospective, multicentrique (étude MYA)<sup>28</sup> a été menée en France afin d'évaluer les différentes procédures d'avortements chirurgicaux en conditions réelles d'utilisation. L'étude a inclus 542 femmes dans 36 centres français (hôpitaux publics et privés avec au moins 50 % de leur activité consacrée aux avortements chirurgicaux et un nombre d'avortements supérieure à 100 par an).

L'étude s'est déroulée du 12 décembre 2013 au 17 juillet 2014. Pour être incluses, les femmes devaient être âgées de 18 ans ou plus et souhaiter un avortement chirurgical à moins de 12 semaines de grossesse ou 14 semaines d'aménorrhée.

Sur les 542 femmes incluses, 94,0 % (510/542) des femmes ont eu une IVG chirurgicale.

<sup>27</sup> Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013033. p 12-14. Site ANSM. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/47860dababd65356aee23a7c82974954.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/47860dababd65356aee23a7c82974954.pdf) [Consulté le 20/05/2020].

<sup>28</sup> David et al. Cervical preparation prior to surgical abortion in real-life conditions and factors driving the prescription: A national observational study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017. Vol 46. (715–719).

L'analyse portait sur les modalités de la préparation du col de l'utérus avant l'IVG chirurgicale recueillies lors de la première visite, tels que : le type de traitement prescrit, le schéma thérapeutique proposé, les raisons du choix de ce schéma thérapeutique.

L'âge moyen des femmes incluses était de  $27,5 \pm 6,8$  ans (données disponibles pour 541 femmes sur les 542 incluses). Pour la moitié des femmes, il s'agissait de leur première grossesse. Pour près de deux tiers des grossesses, le terme à l'inclusion était compris entre 8 et 10 semaines d'aménorrhée.

#### Modalités de la préparation du col de l'utérus avant l'IVG chirurgicale

##### ○ *Données de prescription (N=542) :*

Sur les 542 IVG chirurgicales, 43,7 % (237/542) des prescriptions de traitement pour la préparation cervicale correspondaient au misoprostol, 32,5 % (176/542) des prescriptions à la mifépristone et 19,9 % (108/542) des prescriptions à une association mifépristone et misoprostol. Parmi les prescriptions de misoprostol, la spécialité CYTOTEC 200 µg (misoprostol) a été prescrite dans 86,9 % (206/237) des ordonnances en hors AMM et la spécialité GYMISO 200 µg (misoprostol) a été prescrite dans 13,1 % (31/237) des ordonnances.

Concernant les prescriptions de misoprostol seul (n = 237) ou en association à la mifépristone (n = 108), la dose de misoprostol à 400 µg a été prescrite dans 84,9 % (292/345) des cas et en une seule prise dans 93,3 % (321/345) des cas. Parmi les prescriptions de misoprostol, la voie d'administration orale a été prescrite dans 88,2 % (298/345) des cas.

En ce qui concerne le choix du schéma thérapeutique, les investigateurs ont déclaré avoir appliqué le protocole du centre pour 80,6 % (191/237) des femmes traitées par misoprostol. L'efficacité du protocole est la raison pour laquelle le schéma thérapeutique a été choisi chez 23,6 % (56/237) des femmes traitées par misoprostol.

##### ○ *Données de dispensation (N=509) :*

Parmi les traitements effectivement administrés, 59,3 % (302/509) des femmes ont été traitées par misoprostol et 12 % (61/509) des femmes ont été traitées par mifépristone et misoprostol. La spécialité CYTOTEC 200 µg (misoprostol) a été majoritairement administrée en hors AMM : 86,9 % *versus* 13,1 % pour la spécialité GYMISO 200 µg (misoprostol), ainsi qu'elles avaient été prescrites. Concernant la dispensation du misoprostol seul (n = 302) ou en association à la mifépristone (n = 61), la dose de misoprostol à 400 µg a été administrée dans 86 % (306/363) des cas et en une seule prise dans 91,5 % (332/363) des cas. Le misoprostol a été principalement administré par voie orale, buccale ou sublinguale (89,4 %). L'intervalle moyen entre l'administration du misoprostol et l'intervention chirurgicale a été de 3,1 (+/-3,2) heures.

##### ○ *Croisement des données de prescription et de dispensation (N=510) :*

L'administration du traitement était entièrement identique à la prescription chez 66,1 % (337/510) des femmes. Les différences notifiées entre la prescription et la prise effective du traitement ont concerné près d'un tiers (153/510) des femmes, et concernaient le schéma thérapeutique dans 62,1 % (95/153) des cas, l'intervalle entre l'administration et l'aspiration dans 23,5 % (36/153) des cas et la dose dans 7,8 % (12/153) des cas. Enfin, la prise de médicaments était différente de la prescription en termes de voie ou de lieu d'administration pour 3,9 % (20/510) des femmes.

#### Description de la méthode d'IVG chirurgicale

La durée moyenne de l'IVG chirurgicale a été de 12,6 minutes ( $\pm 6,5$ ).

#### Evaluation de la tolérance de l'IVG chirurgicale

Les évènements indésirables associés aux traitements utilisés pour la préparation du col de l'utérus ont été observés chez 36,8 % (187/510) des femmes.

Les hémorragies utérines ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe mifépristone (88 %) par rapport au groupe misoprostol (71,2 %) ou au groupe mifépristone et misoprostol (77 %). La relation entre les hémorragies utérines et la préparation cervicale a été observée moins fréquemment chez les femmes traitées par misoprostol (23,3 %) par rapport aux femmes traitées par mifépristone (36 %) et aux femmes traitées par l'association des deux molécules (34 %).

La fréquence d'apparition de la douleur était similaire entre les groupes (de 79,6 % à 81,1 % selon les groupes). La douleur liée au traitement pour la préparation cervicale a été rapportée plus fréquemment dans le groupe mifépristone et misoprostol (63,3 %) par rapport au groupe mifépristone (46,9 %) et au groupe misoprostol (40,4 %).

## 08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé, dans l'extension d'indication suivante : « préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ».

Cette spécialité est un médicament hybride de la spécialité CYTOTEC 200 µg (misoprostol), dont l'arrêt de commercialisation en France est effectif depuis mars 2018. La bioéquivalence entre ces deux spécialités a été démontrée par une étude de pharmacocinétique. Il est à noter toutefois que CYTOTEC (misoprostol) n'a pas l'indication d'IVG chirurgicale.

Il existe actuellement une autre spécialité à base de misoprostol en France (GYMISO 200 µg) qui est prise en charge dans la « Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ».

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats issus de 3 études randomisées *versus* placebo et d'une étude ancienne randomisée *versus* dilateurs laminaires.

L'analyse des études randomisées *versus* placebo, ayant inclus un total de 564 femmes, a montré l'efficacité du misoprostol 400 µg *per os* 3 à 4 heures avant l'aspiration chirurgicale en termes de dilatation du col utérin (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet comprise entre 6,6 et 8,2 mm *versus* 1,9 et 5,5 mm dans le groupe placebo.

L'étude randomisée comparative, ancienne et américaine, a montré chez 106 femmes incluses que la dilatation cervicale n'était pas statistiquement différente entre le misoprostol 400 µg *per os* 4 heures avant l'aspiration chirurgicale et le dilateur laminaire (24,2 mm *versus* 25,9 mm, respectivement). Il est à noter qu'une part non connue des femmes de cette étude avaient reçu la préparation cervicale à base de misoprostol au-delà du terme de grossesse préconisé dans le RCP, limitant la transposabilité de ces données.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée relative à la qualité de vie *a posteriori* de l'intervention.

### ► Tolérance

Les données de tolérance issues de la littérature scientifique ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance du misoprostol. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous misoprostol 400 µg *per os* sont des hémorragies utérines et des douleurs pelviennes. Des troubles cardiovasculaires, sont identifiés comme risque important dans le cadre du PGR de MISOONE 400 µg (misoprostol), et mentionnés dans le RCP.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (étude MYA)<sup>23</sup> ayant évalué les différentes méthodes utilisées pour la préparation du col de l'utérus avant l'IVG chirurgicale chez 542 femmes âgées de 18 ans ou plus à moins de 12 semaines de grossesse, incluses dans 36 centres français entre décembre 2013 et juillet 2014. Le misoprostol a été prescrit pour la préparation cervicale majoritairement à la dose de 400 µg par voie orale et en une seule prise. Le délai moyen entre la prise du traitement pour préparation cervicale et l'opération a été de 3,1 heures. L'étude MYA a montré des risques de survenue d'hémorragie utérine et de douleurs abdominales déjà bien connus avec le profil de tolérance du misoprostol.

### ► Discussion

Le laboratoire n'a pas mené d'étude clinique randomisée, comparant l'efficacité et/ou la tolérance de MISOONE 400 µg (misoprostol) *versus* un placebo ou un comparateur actif. Les nouvelles

données cliniques présentées ne permettent pas de modifier l'appréciation de la quantité d'effet du misoprostol déjà évaluée par la Commission pour une autre spécialité à base de misoprostol (GYMISO 200 µg).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MISOONE 400 µg (misoprostol) sur la morbi-mortalité liée à l'interruption chirurgicale de grossesse.**

**En conséquence, MISOONE 400 µg (misoprostol) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.**

## 08.6 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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>8</sup>. Le processus se déroule en quatre étapes : une première visite d'information, une deuxième visite de confirmation de l'IVG, la réalisation de l'IVG et une visite de contrôle. Cette dernière est obligatoire pour toute IVG et doit être effectuée dans les 14 à 21 jours suivant l'IVG.

L'IVG chirurgicale consiste en la dilatation du col et à l'aspiration du contenu utérin sous une anesthésie générale ou locale. Cette méthode peut être proposée à tout moment et jusqu'à 12 semaines de grossesse (14 semaines d'aménorrhée) et en cas d'échec à la méthode médicamenteuse. Néanmoins, la méthode chirurgicale sera privilégiée à la méthode médicamenteuse à partir de 7 semaines de grossesse (9 semaines d'aménorrhée)<sup>9</sup>.

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19, des réponses rapides spécifiques ont été élaborées dans l'IVG autorisant à titre exceptionnel une IVG médicamenteuse hors milieu hospitalier à la 8<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée<sup>10</sup>.

Dans l'IVG chirurgicale, une préparation cervicale médicamenteuse ou mécanique est recommandée pour rendre plus facile la dilatation et diminuer ses complications<sup>9,11,12</sup> :

- La préparation cervicale médicamenteuse repose sur l'emploi d'un antiprogéstérone, MIFEGYNE 200 mg (mifépristone) *per os* 36 à 48 heures avant l'aspiration ou sur une prostaglandine, GYMISO 200 µg (misoprostol) *per os* 3 à 4 heures avant l'aspiration ou CERVAGEME 1 mg (géméprost) par voie vaginale 3 heures avant l'aspiration.
- La préparation cervicale mécanique repose sur l'emploi de dilateurs osmotiques (tiges laminaires) ou de dilateurs mécaniques synthétiques<sup>13</sup>.

Néanmoins, la préparation cervicale mécanique est de moins en moins employée.

### **Place de MISOONE (misoprostol) dans la stratégie thérapeutique :**

**MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, constitue une alternative thérapeutique dans la préparation cervicale médicamenteuse avant aspiration du contenu de l'utérus dans le cadre d'une interruption chirurgicale de grossesse.**

**Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. MISOONE (misoprostol) doit être administré en une seule dose de 400 µg par voie orale 3 à 4 heures avant l'IVG chirurgicale.**

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 qui doit être pratiqué dans un cadre assurant la sécurité de la femme qui y a recours.
- ▶ MISOONE 400 µg (misoprostol) est utilisé dans le cadre de l'interruption volontaire de grossesse chirurgicale.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MISOONE (misoprostol) est important.
- ▶ Les spécialités MIFEGYNE 200 mg (mifépristone), GYMISO 200 µg (misoprostol) et CERVAGEME 1 mg (géméprost), ainsi que les dilatateurs osmotiques ou mécaniques constituent des alternatives thérapeutiques à MISOONE 400 µg (misoprostol).
- ▶ MISOONE 400 µg (misoprostol) constitue une alternative thérapeutique dans la préparation cervicale médicamenteuse avant aspiration du contenu de l'utérus dans le cadre d'une interruption chirurgicale de grossesse.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'incidence des interruptions volontaires de grossesse chirurgicales,
  - du besoin médical couvert,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI),
  - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,
- MISOONE 400 µg (misoprostol), nouvelle spécialité à base de misoprostol, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique par rapport aux alternatives déjà disponibles.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MISOONE 400 µg (misoprostol) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la « préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre » et à la posologie de l'AMM.

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du profil d'efficacité et de tolérance connu du misoprostol 400 µg *per os* ;
- de l'absence de donnée comparative ;
- du besoin médical actuellement couvert par une autre spécialité à base de misoprostol ;

la commission de la Transparence considère que MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse chirurgicale.

## 010.3 Population cible

La population cible de MISOONE 400 µg (misoprostol) dans l'indication de la préparation du col pour l'interruption de grossesse par méthode chirurgicale du 1<sup>er</sup> trimestre correspond aux femmes réalisant une interruption de grossesse par cette méthode et durant ce terme.

Cette population cible est approchée par des données de population rejointe.

Le nombre d'IVG pratiquées (méthodes médicamenteuse et chirurgicale confondues) est resté relativement stable depuis 2001, compris entre 215 000 et 230 000, ainsi que l'indique le rapport de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) de septembre 2019<sup>7</sup>. Néanmoins, depuis 2002, moins d'IVG chirurgicales sont réalisées au profit de l'usage de la méthode médicamenteuse<sup>7</sup>.

En 2018, 224 300 IVG ont été réalisées en France dont 30 % par méthode chirurgicale<sup>7</sup>, soit 67 290 femmes.

**En conséquence, la population cible de MISOONE 400 µg (misoprostol) dans l'indication préparation du col pour l'interruption de grossesse par méthode chirurgicale du 1<sup>er</sup> trimestre correspond à un maximum de 70 000 femmes par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Autres demandes

**La Commission rappelle que conformément au RCP, MISOONE 400 µg (misoprostol), comprimé sécable doit être administré par voie orale en une seule prise, 3 à 4 heures avant l'aspiration chirurgicale.**

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>MISOONE 400 µg, comprimé sécable</u> B/1 comprimé sous plaquette (OPA-aluminium-PVC/aluminium) (CIP : 34009 274 266 8 1) B/16 comprimés sous plaquette (OPA-aluminium-PVC/aluminium) (CIP : 34009 584 966 8 4) B/16 comprimés sous plaquette (PVC/PCTFE/aluminium) (CIP : 34009 584 964 5 5)
Demandeur	NORDIC PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée – état membre de référence : Pays-Bas) : 03/05/2013 Extension d'indication dans la préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre : 17/07/2019 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.
Code ATC	G02AD06 Misoprostol