



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 5 août 2005 (JO du 28/04/2006)

CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable

B/ 60 comprimés (CIP : 328 786-4)

Laboratoire PFIZER

DCI	Misoprostol
Code ATC (libellé)	A02BB01 (Prostaglandines)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste I
AMM (procédure)	6 mai 1986 (procédure nationale)

Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Motifs d'examen Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

Modifications de RCP.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹). En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de sa spécialité sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Les modifications de RCP sont également traitées dans cet avis.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

- « - traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif;
- traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable;
- traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), CYTOTEC a fait l'objet de 52 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données mais il faut souligner que 67% des prescriptions de CYTOTEC ont été réalisées dans des indications gynécologiques.

Or, le RCP de CYTOTEC précise que ce médicament, ayant une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin, peut entraîner une interruption de grossesse. Son utilisation chez la femme enceinte est donc contre-indiquée.

Au vu de l'usage hors AMM révélé par les données de prescriptions, il semblerait que CYTOTEC est prescrit à la place de l'autre spécialité à base de misoprostol (GYMISO) indiquée dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée à la posologie de 400 µg.

¹ http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 18 janvier 2006 (renouvellement d'inscription)

« Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative (cicatrisation de l'ulcère) mais ne guérit pas la maladie s'il s'agit d'une maladie ulcéreuse liée à *H.pylori*.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication, les IPP représentant le traitement de choix de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses dont les principaux sont les IPP, plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est **insuffisant**.

Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) des patients chez lesquels, la poursuite des AINS est indispensable

Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à **visée curative** (cicatrisation de l'ulcère).

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication, les IPP représentant le traitement de choix de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses dont les principaux sont les IPP, plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est **insuffisant**.

Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement par les AINS est indispensable.

Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement **préventif**.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et représentent le traitement de choix. La tolérance de cette spécialité est peu satisfaisante, notamment digestive, limitant son utilisation à la posologie de 800 µg.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est **faible** ».

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire a fourni une nouvelle donnée clinique une revue systématique de la collaboration Cochrane².

² Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6.

▮ La collaboration Cochrane a effectué une revue des essais évaluant le misoprostol, les anti-H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons dans la prévention des lésions gastro-intestinales hautes chez des patients traités de façon chronique par AINS. Il s'agit d'une actualisation d'une revue initialement publiée en 2000, dont les conclusions restent inchangées. Ont été inclus dans cette revue 41 essais cliniques. Les résultats ont montré que le misoprostol (toutes doses) réduisait significativement le risque d'ulcères endoscopiques, que la prévention des ulcères gastriques endoscopiques était supérieure à la posologie de 800 µg/jour par rapport à celle de 400 µg/jour (RR 0.17, et RR 0.39 respectivement $p=0.0055$), et que le misoprostol (toutes doses) était associé à une diarrhée, significativement plus fréquente à la dose de 800 µg/jour ($p=0.0012$). Le misoprostol réduit également le risque de complications cliniques de l'ulcère.

Au total, les auteurs concluent que la stratégie associant un inhibiteur de COX-2 à un inhibiteur de la pompe à protons semble être la mieux adaptée dans la prévention gastro-intestinale chez les patients à haut risque.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7,8,9}

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

▮ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2011).

▮ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : sections 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables, avec notamment l'ajout de « malformations congénitales », « Contractions utérines anormales, rétention placentaire, embolie amniotique, avortement incomplet, naissance prématurée, mort fœtale » (voir Annexe 1).

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 18 janvier 2006.

3 Conférence de consensus sur le RGO associé ou non à une œsophagite (janvier 1999)

4 Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps sur les anti-ulcéreux (juillet 1999). Une mise à jour est prévue courant 2006.

5 RBP - Mise au point sur la prise en charge thérapeutique de l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et chez l'enfant, AFSSAPS – Septembre 2005

6 Avis d'expert

7 Dubois RW et al, Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jan 15;19(2):197-208.

8 Chan FK, Graham DY., Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment., *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May 15;19(10):1051-61

9 Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J, Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art N°: CD002296.DOI : 10.1002/1465 1858.CD002296

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

« Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable »

▮ Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

▮ Une prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée chez les patients pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. La prise en compte des facteurs de risque repose sur :

- l'âge (>65 ans)
- les antécédents d'ulcère gastroduodéal
- la pertinence de la prescription d'AINS compte-tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation des IPP qui possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables sur l'incidence des ulcères endoscopiques. Le misoprostol n'a plus qu'une place mineure dans la prévention des lésions et des complications gastro-duodénales liées aux AINS. En effet, le misoprostol n'a démontré son efficacité sur la prévention des complications gastroduodénales graves qu'à la dose de 800 µg/jour qui est mal tolérée (diarrhée, douleurs abdominales).

Les recommandations de l'Afssaps 2007 sur les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte soulignent également que cette mauvaise tolérance, avec comme corollaire une mauvaise observance thérapeutique, fait que le misoprostol n'est pas recommandé en première intention dans la prévention des lésions digestives induites par les AINS. Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et représentent le traitement de choix.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par CYTOTEC reste faible dans cette indication de l'AMM.

Pour rappel, le service rendu par CYTOTEC est insuffisant dans les indications :

- Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) des patients chez lesquels, la poursuite des AINS est indispensable.

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication suivante « Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable » et aux posologies de l'AMM.

▮ Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

▮ Taux de remboursement : 15%

La Commission rappelle que CYTOTEC est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>

Annexe 1 : CYTOTEC 200 microgrammes, tableau comparatif des RCP (22/08/2008 Vs 17/11/2006)

Ampliation d'AMM du 17 novembre 2006	Ampliation d'AMM du 22 août 2008
	4.2 <u>posologie et mode d'administration</u> : ajout de la phrase : "Enfants : Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant."
4.3 <u>Contre-indications</u> : " hypersensibilité à l'un des constituants du produit"	4.3 <u>Contre-indications</u> : "hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines"
	4.4 <u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : ajout de la phrase " Une surveillance particulière est recommandée chez les patients susceptibles de présenter des diarrhées (tels que les patients présentant des maladies inflammatoires intestinales) ou à une déshydratation.
<p>4.8 <u>Effets indésirables</u> :</p> <p>L'effet indésirable le plus fréquemment signalé au cours des essais cliniques a été une diarrhée modérée, cédant même en cas de poursuite du traitement. L'incidence de la diarrhée augmente lors de l'administration en 2 prises quotidiennes, il convient alors de réduire temporairement la posologie ou de fractionner la dose administrée en 4 de prises.</p> <p>Autres effets indésirables : nausées (transitoires et modérées), céphalées, vertiges, gêne abdominal.</p> <p>Plus rarement : troubles mensuels, spasme utérin, saignement vaginal post-ménopausique. Des cas de rupture utérine ont été rapportés lors de l'utilisation du misoprostol dans l'interruption de grossesse ou l'induction du travail.</p>	<p>4.8 : mise à jour de la rubrique Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> o <u>Affections congénitales, familiales et génétiques</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Des cas de malformations congénitales ont été rapportés lorsque le misoprostol est administré chez les femmes enceintes. o <u>Affections du système nerveux</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Céphalées, vertiges. o <u>Affections gastro-intestinales</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Flatulences, constipation, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées (transitoires et modérées). o L'effet indésirable le plus fréquemment signalé au cours des essais cliniques a été une diarrhée modérée, cédant même en cas de poursuite du traitement. o L'incidence de la diarrhée augmente lors de l'administration en deux prises quotidiennes, il convient alors de réduire temporairement la posologie ou de fractionner la dose administrée en 4 prises. o <u>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Contractions utérines anormales, rétention placentaire, embolie amniotique, avortement incomplet, naissance prématurée, mort fœtale. o Des cas de rupture utérine ont été rapportés lors de l'utilisation du misoprostol dans l'interruption de grossesse ou l'induction du travail. o <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Des cas de dysménorrhée, de saignements intermenstruels, d'hémorragie vaginale (dont saignement vaginal post-ménopausique), de ménorragie, d'hémorragie utérine, de spasme utérin, et troubles menstruels ont été décrits.

Annexe 1 : CYTOTEC 200 microgrammes, tableau comparatif des RCP (20/07/2011 Vs 22/08/2008)

Ampliation d'AMM du 22 août 2008	Ampliation d'AMM du 20 juillet 2011
	4.4 <u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : Ajout de la phrase : "Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée)"