

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ANGUSTA 25 µg (misoprostol), par voie orale, utérotonique



Intérêt clinique faible dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de déclenchement du travail médicalement justifié mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique



Intérêt clinique insuffisant dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement du travail non médicalement justifié.

L'essentiel

- ANGUSTA 25 µg, par voie orale, a l'AMM dans le déclenchement du travail. La posologie est de 25 µg toutes les 2 h ou de 50 µg toutes les 4 h. La dose maximale est de 200 microgrammes pour 24 h.
- Aucune des études concernant le misoprostol n'a spécifiquement étudié ANGUSTA 25 µg. Elles ont été réalisées avec la spécialité CYTOTEC à différentes doses (sous forme de fractions de comprimé ou de solution buvable réalisée à partir de CYTOTEC). La bioéquivalence entre ces deux médicaments n'a pas été démontrée.
- Les données de la littérature suggèrent une efficacité du misoprostol administré par voie orale sur la réduction du nombre de césarienne ou sur la réduction du nombre d'accouchements par voie basse non obtenus dans les 24 heures.
- Cependant les schémas d'administration de misoprostol (dont certains sont hors AMM) utilisés dans les données de la littérature retenue, parmi lesquels aucun ne correspond aux dosages figurant dans l'AMM d'ANGUSTA ne permettent pas de situer cette spécialité par rapport à ses comparateurs sur le plan de l'efficacité et de la sécurité.

Stratégie thérapeutique

- L'ocytocine est actuellement de la méthode de référence pour le déclenchement du travail sur col favorable à 41 semaines d'aménorrhée (SA) et au-delà.
En cas de nécessité de déclencher le travail quand le col est immature, les prostaglandines E2 (PGE2) sont préférables à l'ocytocine. Elles permettent de diminuer le recours à l'ocytocine et d'en diminuer les doses. L'utilisation de PGE2 peut s'accompagner d'hypercinésie et/ou d'hypertonie, utérines et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.
- CYTOTEC (misoprostol, PGE1) a été utilisé hors AMM en obstétrique pour déclencher l'accouchement à partir de 37 SA, notamment par voie vaginale, sans donnée de sécurité d'emploi présageant d'un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication (déclenchement du travail), quelle que soit la voie d'administration. Il n'est plus commercialisé.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Les données disponibles ne permettent pas de situer ANGUSTA sur le plan de la sécurité par rapport à ses comparateurs.
ANGUSTA a une place dans le déclenchement du travail sur col défavorable, par voie orale, en cas de situation médicalement justifiée, lorsque les autres moyens de déclenchement indiqués ne sont pas disponibles.

Données cliniques

- Aucune des études concernant le misoprostol n'a spécifiquement étudié ANGUSTA 25 µg. Elles ont été réalisées avec CYTOTEK (sous forme de fractions de comprimé ou de solution buvable réalisée à partir de CYTOTEK). Il n'y a pas eu de démonstration de bioéquivalence entre ANGUSTA 25 µg et CYTOTEK,
- Une revue systématique Cochrane avec méta-analyses a suggéré une efficacité du misoprostol administré par voie orale par rapport à un placebo ou un des comparateurs pertinents (prostaglandine E2 administrée par voie vaginale) principalement en termes de réduction du nombre de césarienne. Considérant la multiplicité des tests effectués, l'inclusion dans les comparaisons de deux doses hors AMM (100 et 200 µg), l'inclusion dans les analyses portant sur la dose de 25 µg d'études ayant utilisé des doses plus faibles, le fait que ces études n'ont pas été effectuées avec ANGUSTA mais avec des solutions ou capsules de CYTOTEK pulvérisé, les résultats ne peuvent pas être considérés comme robustes concernant l'efficacité d'ANGUSTA 25 µg.
Parmi les comparaisons de la revue Cochrane, le pourcentage d'admission du nouveau-né en unité de soins intensifs a été significativement plus faible chez les femmes ayant reçu du misoprostol que chez celles n'ayant pas reçu de traitement ou ayant reçu un placebo.
- Une revue systématique avec méta-analyse en réseau a conclu à une efficacité versus placebo pour les 3 schémas d'administration de misoprostol par voie orale et les comparateurs pertinents en termes de réduction des accouchements par voie basse non obtenus dans les 24 heures. Les schémas de misoprostol utilisés dans cette méta-analyse ne permet pas de situer sur le plan de l'efficacité les doses d'ANGUSTA 25 µg figurant dans l'AMM par rapport aux comparateurs.
- Une étude contenant des biais méthodologiques (étude en ouvert, analyse en ITT, pas d'ajustement du risque alpha) a conclu à la non infériorité de 50 µg de misoprostol par voie orale par rapport à la pose d'une sonde de Foley dans le déclenchement du travail à terme sur col défavorable sur un critère de jugement composite : anoxie néonatale (pH artériel au cordon $\leq 7,05$ ou score d'Apgar à 5 min < 7) ou hémorragie du post-partum.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ANGUSTA est
 - o faible dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de déclenchement du travail médicalement justifié.
 - o insuffisant dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement du travail non médicalement justifié.
- ANGUSTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du déclenchement du travail sur col défavorable en cas de situation médicalement justifiée qui comprend les comparateurs pertinents.
- Avis favorable au remboursement à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 avril 2018 (CT-16829) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »