

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016****misoprostol*****MISODEL 200 microgrammes, dispositif de diffusion vaginal****B/5 sachets aluminium de 1 dispositif (emballage multiple) (CIP : 34009 586 170 6 5)**

Laboratoire FERRING SAS

Code ATC	G02AD06 (utérotonique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Misodel est indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué. »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	Il ne peut être exclu un impact négatif sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En raison d'un effet excessif du misoprostol à la dose de 200 microgrammes contenue dans MISODEL sur l'activité utérine pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage démontré en termes de morbidité maternelle et/ou foetale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E2, cette spécialité n'a pas de place dans le déclenchement du travail, a fortiori chez les femmes nullipares présentant un score de Bishop modifié ≤ 4 , à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	6 mars 2014 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	2015 G G02 G02A G02AD G02AD06	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Autres médicaments gynécologiques Utérotoniques Prostaglandines Misoprostol

02 CONTEXTE

Dans son avis du 7 janvier 2015, la Commission a considéré que le SMR de MISODEL était insuffisant dans l'indication de l'AMM, en raison d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue dans MISODEL pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou foetale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E2.

Le laboratoire demande à nouveau l'inscription de cette spécialité et sollicite un SMR important et une ASMR IV dans une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM : « dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes nullipares, présentant un score de Bishop modifié ≤ 4 , à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué ».

Le dossier déposé à cette intention repose sur une analyse *post-hoc* en sous-groupe (femmes nullipares) de l'étude EXPEDITE qui avait été déposée lors de la première demande d'inscription de MISODEL.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Misodel est indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué. ».

04 POSOLOGIE

Posologie

« Misodel 200 microgrammes est une formulation à libération contrôlée qui libère le misoprostol à un taux d'environ 7 microgrammes/heure sur une période de 24 heures.

La dose maximale recommandée est de un dispositif de diffusion vaginal Misodel (200 microgrammes).

Misodel doit être retiré :

- au démarrage de la phase active de travail (dilatation progressive du col de l'utérus à 4 cm quelle que soit la fréquence des contractions, ou contractions rythmées, fermes, suffisantes

entraînant une modification progressive du col survenant à une fréquence de 3 ou plus toutes les 10 minutes et durant au moins 45 secondes),

- si les contractions utérines sont prolongées ou excessives,
- s'il y a des signes de souffrance fœtale,
- si Misodel est en place depuis plus de 24 heures.

Si Misodel est expulsé, ne pas le remplacer.

Dans les cas d'administration consécutive d'ocytocine, un temps d'attente d'au moins 30 minutes est recommandé après le retrait du dispositif de diffusion vaginal.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Misodel chez les jeunes filles enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Misodel ne doit être administré que par des professionnels de santé spécialisés en obstétrique, dans un établissement hospitalier disposant du matériel adéquat pour une surveillance fœtale et utérine régulière. L'état du col de l'utérus doit être examiné avec attention avant toute administration de Misodel. Après insertion, l'activité utérine ainsi que l'état du fœtus doivent être suivis attentivement.

Misodel est conditionné dans un sachet individuel en aluminium, et doit être conservé au congélateur. Il n'est pas nécessaire de décongeler le produit avant utilisation.

Le sachet présente un trait repère sur un côté. L'emballage doit être ouvert en suivant ce trait repère tout le long de l'extrémité supérieure du sachet. Les ciseaux ou objets coupants qui pourraient endommager le dispositif de retrait ne doivent pas être utilisés.

Misodel doit être introduit haut dans le cul-de-sac vaginal postérieur. Afin de s'assurer que Misodel demeure in situ, celui-ci doit être tourné selon un angle de 90° et être ainsi disposé transversalement par rapport au cul-de-sac vaginal postérieur. Des lubrifiants hydrosolubles peuvent être utilisés afin de faciliter l'insertion si nécessaire.

Une fois le dispositif de diffusion vaginal inséré, le ruban de retrait peut être coupé avec des ciseaux, tout en s'assurant qu'il y ait suffisamment de ruban à l'extérieur du vagin pour permettre le retrait.

Après insertion, la patiente doit rester allongée pendant 30 minutes, mais peut se déplacer à nouveau par la suite. Il est nécessaire de faire attention à ne pas retirer accidentellement Misodel lors de la toilette ou de l'examen vaginal.

Retrait

Misodel doit être retiré en tirant doucement sur l'extrémité du ruban du dispositif de retrait

Le dispositif de diffusion vaginal ne doit JAMAIS être retiré du dispositif de retrait.

Misodel est une formulation à libération contrôlée qui gonfle en présence d'humidité, entraînant la libération du principe actif. Pendant l'insertion, Misodel gonfle de 2 à 3 fois sa taille d'origine et devient malléable. Après le retrait, il est nécessaire de s'assurer que la totalité du produit (insert et dispositif de retrait) a été retiré du vagin. »

05 BESOIN MEDICAL

Le déclenchement artificiel du travail se définit comme une intervention médicale destinée à induire de manière artificielle des contractions utérines qui provoquent l'effacement progressif et la dilatation du col utérin et aboutissent à la naissance du nouveau-né.

Cette intervention s'adresse aux femmes n'ayant pas débuté le travail, quel que soit l'état des membranes. L'induction artificielle du travail peut, comme toute autre intervention, avoir des effets

indésirables. Pour cela, elle ne doit être pratiquée que s'il apparaît qu'en termes de santé la mère ou l'enfant bénéficieront d'une issue plus favorable que si l'accouchement avait lieu plus tard¹.

Le déclenchement du travail, y compris lorsque le col est défavorable, est recommandé en cas de dépassement du terme à partir de 41 SA + 6 jours, de grossesse gémellaire afin de ne pas dépasser 39 SA + 6 jours, d'arrêt de croissance intra-utérin (déclenchement ou césarienne), de diabète insulino-dépendant mal équilibré ou avec retentissement fœtal afin de ne pas dépasser 38 SA + 6 jours, de pré-éclampsie (déclenchement ou césarienne) (cf paragraphe 010, place dans la stratégie thérapeutique).

Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse en augmentant les entrées en travail dans la semaine qui suit. Il peut être proposé quand un déclenchement est envisagé sans raison médicale urgente et cette pratique ne provoque pas à chaque fois le déclenchement de l'accouchement.

Il existe cinq spécialités contenant de la prostaglandine E2 (dinoprostone), indiquées dans le déclenchement du travail dont trois à administration intravaginale : PROSTINE E2 1 mg/3 g gel vaginal, PROSTINE E2 2 mg/3 g gel vaginal, PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal. La forme intravaginale est à privilégier, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la voie intracervicale

Le besoin thérapeutiques est donc théoriquement couvert par les prostaglandines E2 à administration intravaginale et en particulier PROPESS;

Une spécialité contenant du misoprostol, CYTOTEC (comprimés 200 µg, voie orale), a fait l'objet d'une mise en garde de l'ANSM² concernant son utilisation hors AMM dans le déclenchement de l'accouchement en raison d'un risque d'effets indésirables graves tels que rupture utérine, hémorragies ou anomalies du rythme cardiaque fœtal. Cette mise en garde s'appliquait aussi à la spécialité GYMISO (comprimés 200 µg, voie orale).

¹Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. HAS – recommandations professionnelles – Argumentaire – avril 2008

² Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique. Ansm – point d'information – février 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Même CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
PROSTINE E2 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion** (dinoprostone) PFIZER	Non	- Déclenchement du travail à terme, en l'absence de contre-indication fœtale ou maternelle et en présence d'une bonne confrontation céphalo-pelvienne. - Déclenchement du travail pour raison médicale : - dans l'intérêt maternel: notamment certaines cardiopathies, cancers du sein, hémopathies. - dans l'intérêt fœtal, notamment en cas de: - rupture prématurée des membranes, - grossesse prolongée, - maladie hémolytique néonatale par immunisation rhésus, - diabète, - grossesse à risque. - dans l'intérêt fœtal et maternel, notamment au cours des syndromes vasculo-rénaux avec hypertension artérielle ou pré-éclampsie. - Mort fœtale in-utero.	ND	—	—	Oui
PROSTINE E2 1 ou 2 mg /3 g, gel vaginal* PROSTINE (dinoprostone) PFIZER		Induction du travail à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont favorables ou peu favorables à une induction standard du travail. Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.	10/02/1993 Inscription collectivités	—	—	Oui
PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal* (dinoprostone) FERRING SAS		Induction de la maturation et/ou de la dilatation du col chez des patientes à terme (à partir de la 38 ^{ème} semaine de gestation).	17/03/1999 Inscription collectivités	—	V	Oui
PREPIDIL INTRACERVICAL, gel stérile intracervical* (dinoprostone) PFIZER		Les indications sont limitées à : Induction de la maturation cervicale et dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail. Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.	28/10/1987 Inscription collectivités	—	Non quantifiée	Oui
SYNTOCINON 5 U.I/1 ml, solution injectable en ampoule (ocytocine) SIGMA TAU	Non	- Insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail. - Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse....): obtention d'une bonne rétraction utérine. - Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance.	22/07/2009 (RI)	Important	—	Oui

*Prescription réservée aux hôpitaux, aux services spécialisés en gynéco-obstétrique munis d'un équipement de réanimation et de monitoring

** : réservé à l'usage hospitalier

06.2 Comparateurs non médicamenteux

- Décollement des membranes.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités contenant de la dinoprostone (prostaglandine E2), à administration vaginale. En effet¹ :

- le décollement des membranes peut être proposé quand un déclenchement sans raison médicale urgente est envisagé et cette pratique ne provoque pas à chaque fois un déclenchement de l'accouchement.
- l'utilisation des prostaglandines E2 est préférable à l'utilisation de l'ocytocine pour le déclenchement du travail quand le col est immature.
- le déclenchement par les prostaglandines E2 doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

7.1.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indication
Autriche	18/02/2014	MISODEL est indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué.
Belgique	19/12/2013	idem
Danemark	16/12/2013	idem
Estonie	25/11/2013	Idem
Finlande	12/03/2014	Idem
Allemagne	09/01/2014	Idem
Hongrie	07/11/2013	Idem
Islande	13/01/2014	Idem
Irlande	09/12/2013	Idem
Italie	05/03/2014	Idem
Lettonie	20/12/2013	idem
Lituanie	22/11/2013	Idem
Pays-Bas	23/01/2014	idem
Norvège	18/11/2013	idem
Pologne	30/01/2014	idem
Roumanie	10/02/2014	idem
Slovaquie	18/12/2013	Idem
Suède	21/11/2013	Idem
Royaume-Uni	01/11/2013	idem
Etats-Unis	Refus d'AMM Non infériorité non démontrée sur le co-critère principal : taux de césariennes	Diminution du délai d'accouchement par voie vaginale, chez les femmes avec un col défavorable (mBS ≤4)

7.1.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	Oui	Celle de l'AMM
Islande	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Slovaquie	Oui	Celle de l'AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 janvier 2015
Indication	« Misodel est indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué »
Stratégie thérapeutique	En raison d'un effet excessif sur l'activité utérine du misoprostol à la dose contenue dans MISODEL pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage en termes de morbidité maternelle et/ou foetale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E2, cette spécialité n'a pas de place dans le déclenchement du travail chez les femmes présentant un col défavorable à partir de 36 semaines d'aménorrhée et un fœtus viable.
SMR (libellé)	► Le déclenchement artificiel du travail lorsqu'il est cliniquement indiqué a pour but d'obtenir une diminution de la morbidité maternelle et/ ou foetale par rapport à un accouchement spontané plus tardif. ► Il s'agit d'un traitement préventif de cette morbidité. ► Compte-tenu de l'efficacité démontrée sur un critère de jugement principal (délai d'accouchement) ne tenant pas compte de la tolérance maternelle et foetale et du profil de tolérance du misoprostol 200 µg, notamment en termes d'activité utérine, le rapport efficacité/effet indésirables est insuffisant. ► Il existe des alternatives médicamenteuses (prostaglandines E2 administrées par voie vaginale). ► MISODEL n'a pas de place dans le déclenchement du travail. ► Intérêt de santé publique : Dans l'indication de MISODEL, le nombre de déclenchement du travail serait de plus de 80 000 par an. La morbidité et la mortalité potentiellement associée à ces accouchements conduit à ce qu'ils aient un poids modéré sur la santé publique. Eviter cette morbidité et cette mortalité est une priorité de santé publique. Dans la mesure où la spécialité MISODEL ne peut permettre d'améliorer l'issue des accouchements tant sur la santé de la parturiente que du nouveau-né et ne modifie pas les modalités de prise en charge de la mère et de l'enfant, cette spécialité ne peut avoir d'impact sur la santé publique. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MISODEL est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour être pris en charge par la solidarité nationale.
ASMR (libellé)	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire est principalement fondée sur une analyse *post-hoc* de l'étude EXPEDITE : efficacité et sécurité dans le sous-groupe des femmes nullipares.

Le laboratoire a fourni :

- le rapport d'étude clinique de l'étude EXPEDITE sur laquelle était principalement fondée la première demande d'inscription de MISODEL.
- six tableaux supplémentaires contenant une analyse *post-hoc* des événements indésirables de cette étude selon la parité (nullipares/ pares) qui n'était pas disponible dans le rapport de l'étude EXPEDITE. Le rapport de l'étude contenait des analyses en sous-groupes selon la parité (nullipares/ multipares) pour l'efficacité et le critère principal de tolérance. Ces analyses ne faisaient cependant pas partie des critères de jugement de l'étude.
- une analyse *post-hoc* publiée³ de l'étude EXPEDITE concernant le suivi des patientes et nouveaux nés après le retrait des dispositifs étudiés consécutif à la survenue d'un événement indésirable, sans analyse séparée nullipares/pares.
- une étude de cohorte rétrospective publiée⁴ qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de MISODEL et de PROPESS dans le déclenchement de l'accouchement, sans séparation des groupes pares/nullipares.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel de de l'étude EXPEDITE^{5,3}

Pour mémoire, cette étude a déjà été décrite dans l'avis du 7 janvier 2015 (première demande d'inscription de MISODEL).

9.1.1.1 Méthode

Référence	The EXogenous Prostaglandin comparing the Efficacy and safety of the Misoprostol Vaginal Insert (MVI) 200 mcg to the Dinoprostone vaginal Insert for reducing Time to vaginal delivery in pregnant women at tErM (EXPEDITE) Study ^{3,5}
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé en double aveugle.
Date et durée de l'étude	10 septembre 2010 – 15 mars 2012
Objectif de l'étude	<u>Efficacité</u> : Démontrer que le délai entre l'instauration du traitement et l'accouchement par voie basse est plus court après administration de MISODEL 200 µg qu'après administration de PROPESS 10 mg. <u>Tolérance</u> Démontrer la non infériorité par rapport à PROPESS : démontrer que le taux de césariennes n'est pas plus élevé chez les patientes traitées par MISODEL que chez celle traitées par PROPESS.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion</u> - Terme ≥ 36 semaines, - Femmes âgées d'au moins 18 ans,

³ Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing DA. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. BJOG 2016 Jun 16. doi: 10.1111/1471-0528.14147

⁴ Mayer RB, Oppelt P, Shebi O, Pbmer J, Allerstor[er C, Weiss C. Initial clinical experience with a misoprostol vaginal insert in comparison with a dinoprostone insert for inducing labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016 ;200 :89-93.

⁵ Wing DA, Brown R, Plante LA et Al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. Obstet Gynecol 2013;122:201-9

	- Ayant une indication au déclenchement (indications non précisées), - Grossesse monofoetale avec présentation céphalique, - Parité ≤ 3 (naissances après 24 semaines), - IMC $\leq 50 \text{ kg/m}^2$ en début d'étude, - Score de Bishop modifié ≤ 4 (col immature). <u>Principaux critères de non inclusion</u> - Travail en cours, - Administration durant les 7 jours précédents d'un des traitements suivants : - o Ocytocine - o Traitement ayant pour but la maturation cervicale ou l'induction du travail (y compris les méthodes mécaniques telles que la sonde de Foley - o Médicament tocolytique, à l'exception du sulfate de magnésium en traitement d'une prééclampsie ou d'une hypertension gestationnelle, - Amnio-infusion ou autre traitement lié à un état fœtal inquiétant avant le déclenchement, - Tout signe d'atteinte fœtale à l'inclusion (un retard de croissance $< 10\%$, un hydramnios ou un oligoamnios n'étaient pas considérés comme des signes de souffrance fœtale), - Cicatrice utérine ou cervicale (à l'exception d'électrorésection ou de biopsie du col), - Malformation utérine, - Prééclampsie sévère, - Mauvaise présentation fœtale, anomalie congénitale (sauf polydactylie), - Rupture des membranes $\geq 48 \text{ h}$ avant l'administration du traitement, - Chorioamniotite, - Tout saignement inexpliqué après 24 semaines, - Contre-indication à un accouchement par voie basse, - Situation nécessitant un accouchement d'urgence,
Cadre et lieu de l'étude	35 centres aux USA
Produits étudiés	Dispositifs à administration vaginale : MISODEL 200 μg (misoprostol) ou PROPESS 10 mg (dinoprostone) : un seul dispositif par patiente pour une durée de 24 heures au maximum. Traitement associé : l'ocytocine intraveineuse était autorisée si nécessaire, 30 mn après le retrait du dispositif étudié, en l'absence de début du travail et de contre-indication.
Critère de jugement principal	Co-critères de jugement : - Efficacité : délai médian entre la mise en place du dispositif et l'accouchement par voie basse lors de la première hospitalisation - Tolérance : pourcentage de césariennes lors de la première hospitalisation
Principaux critères de jugement secondaires (efficacité)	- Délai médian entre l'administration du traitement et l'accouchement (voie basse ou césarienne), - Délai médian entre l'administration du traitement et la phase active du travail, - Proportion de patientes ayant eu une administration d'ocytocine.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 675 par groupe
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) stratifiée par site et sur la parité (nullipare 60%/pare 40%).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population totale</u> Efficacité : Pour le critère principal, la comparaison entre groupes a été effectuée à l'aide de courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, comparées par le test du Log-Rank. Les patientes ayant eu une césarienne ou n'ayant pas accouché lors de leur première hospitalisation ont été censurées en utilisant la durée la plus longue entre l'administration du traitement et la césarienne ou la sortie de l'hôpital, quel que soit le groupe. Cette comparaison a été effectuée sur la population en ITT (définie comme l'ensemble des patientes ayant reçu le traitement). La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'analyse des 3 principaux critères secondaires. Ils devaient être testés de façon séquentielle si les analyses principales étaient significatives. La comparaison pour ces critères a été effectuée selon la même méthode que pour le critère principal d'efficacité et selon le test de Fisher pour le troisième critère. Tolérance : Le pourcentage de césariennes par groupe a été analysé dans la population en ITT et en per protocole (excluant les patientes qui avaient une déviation majeure au protocole). La limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre groupes (MISODEL – PROPESS) devait être inférieure à 10% du taux observé dans le groupe PROPESS. Les patientes sorties d'hospitalisation, sorties d'essai ou perdues de vue avant leur accouchement ont été comptabilisées comme n'ayant pas eu de césarienne. Les patientes et les nouveaux nés ont été suivis jusqu'à la sortie de l'hôpital et pendant 30 jours en cas de réhospitalisation.

9.1.1.2 Résultats

Les délais médians entre l'administration du traitement et l'accouchement par voie basse/césarienne ou le début de la phase active du travail ont été plus courts et la proportion de patientes ayant eu une administration d'ocytocine plus faible avec MISODEL.

La non infériorité de MISODEL versus PROPESS pour le pourcentage de césariennes n'a pas été démontrée.

9.1.2 Analyse en sous-groupe de l'efficacité de l'étude EXPEDITE

Une analyse des données du sous-groupe des femmes nullipares de l'étude EXPEDITE a été réalisée. Cette analyse *post-hoc* ne peut être considérée qu'à titre exploratoire.

9.1.2.1 Méthode

Les tests utilisés pour cette analyse ne concernant que le sous-groupe des femmes nullipares ont été les mêmes que ceux déjà effectués pour la population totale de l'étude EXPEDITE (cf paragraphe 9.1.1.1.).

9.1.2.2 Résultats

► Nombre de sujets analysés

Un total de 1 358 patientes a été inclus : 678 dont 441 nullipares dans le groupe MISODEL et 680 dont 451 nullipares dans le groupe PROPESS.

► Caractéristiques des patientes à l'inclusion et comparabilité des groupes :

Ces données ne sont pas disponibles pour le sous-groupe des patientes nullipares, mais seulement pour la population totale (nullipares et pères).

La comparabilité des groupes de traitement dans la population des nullipares n'est donc pas évaluable avec les données disponibles.

► Co-critère de jugement principal pour l'efficacité : délai entre l'administration du traitement et l'accouchement par voie basse.

Tableau 1 : efficacité (population en ITT)

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Délai médian en minutes (heures) IC 95%*	1750,00 (29,2) [1524,00 ; 1963,00]	2586,00 (43,1) [2272,00; 2926,00]
p*	<0,001	
Sujets censurés n (%)	156 (35,4)	176 (39,0)
- Césarienne (valeur attribuée : 6548 mn)	152 (34,5)	168 (37,3)
- Patientes n'ayant pas accouché (valeur attribuée : 4571 mn)	4 (0,9)	8 (1,8)

* : test du Log-Rank

► Co-critère de jugement principal pour la tolérance : pourcentage de césariennes

Tableau 2 : pourcentage de césariennes (population en ITT)

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
n (%) IC 95%*	152 (34,5) [30,0 ; 39,1]	168 (37,2) [32,8 ; 41,9]
Différence entre groupes (MISODEL – PROPESS)	- 2,78% 95% IC (-9,1 ; 3,5%)	

Tableau 3 : pourcentage de césariennes (population PP)

	MISODEL n=429	PROPESS n=442
n (%)	144 (33,6)	163 (36,9)
IC 95%*	[29,1 ; 38,2]	[32,4 ; 41,6]
Différence entre groupes (MISODEL – PROPESS)	-3,31% 95% IC [-9,6; 3,0]	

La marge de non infériorité était fixée à 10% du taux de césariennes observé dans le groupe PROPESS, soit 3,69 % dans la population PP et 3,72 % dans la population en ITT. La borne supérieure de l'IC à 95% de la différence entre groupes étant inférieure à cette valeur dans les deux populations, ce résultat est cohérent avec la non infériorité de MISODEL par rapport à PROPESS pour ce critère chez les patientes nullipares. Cependant le fait qu'il s'agisse d'une analyse en sous-groupe non prévue dans le plan statistique de l'étude ne permet pas de conclure à la non infériorité de MISODEL vis-à-vis de PROPESS pour ce critère.

Il est toutefois à noter que le rapport de l'étude EXPEDITE précise dans sa conclusion que la marge de non infériorité a été choisie d'une manière relativement arbitraire, sans pertinence clinique clairement établie.

9.1.3 Etude de cohorte rétrospective publiée⁴

► Méthode

Cette cohorte rétrospective sur dossiers réalisée dans un centre hospitalier avait pour but de comparer l'efficacité de MISODEL et de PROPESS dans le déclenchement de l'accouchement. Le critère de jugement principal était la proportion d'accouchements dans les 24 premières heures après la pose du dispositif.

Les dossiers des patientes ont été sélectionnés dans la base de données de l'hôpital à partir des mots clés « induction du travail ». Les données recueillies ne concernaient pas la même période pour l'un et l'autre groupe : 1^{er} juin au 31 octobre 2014 pour MISODEL, 1^{er} décembre 2013 au 30 avril 2014 pour PROPESS.

Les femmes incluses devaient avoir eu un déclenchement à un terme ≥ 36 semaines.

Les critères de non inclusion étaient : malposition fœtale, antécédent de césarienne ou autre cicatrice utérine, rupture des membranes ≥ 24 h avant l'administration du traitement, prééclampsie sévère, IMC >50 , données incomplètes.

L'analyse statistique est uniquement descriptive et n'a pas analysé séparément les résultats des femmes nullipares qui sont seules concernées par la demande actuelle du laboratoire.

► Résultats

Les dossiers de 119 patientes ont été inclus dans le groupe MISODEL et de 124 patientes dans le groupe PROPESS.

A l'inclusion, les groupes différaient pour l'IMC (24,7 kg/m² pour MISODEL versus 23,9 pour PROPESS), l'âge gestationnel (40,4 semaines versus 40), la proportion de termes dépassés (48,7% versus 31,5%), de rupture prématurée des membranes (21,8% versus 41,9%) et le score de Bishop (2 versus 3).

Tableau 4 : efficacité

	MISODEL (n=119)	PROPESS (n=124)
Patientes ayant accouché dans les 24 h (%)	77,3%	74,2%
Délai moyen entre la mise en place du dispositif et l'accouchement par voie basse	761,8 $\pm$ 409,4	805,2 $\pm$ 473
Délai moyen entre la mise en place du dispositif et le début du travail (mn)	506,3 $\pm$ 358,3	442,4 $\pm$ 391,8
administration d'ocytocine (%)	25,2%	26,6%

Etant donné les faiblesses méthodologiques de cette étude rétrospective sur dossiers (notamment : période d'étude différentes pour les 2 produits, biais de prescription, sélection des dossiers peu décrite) et les différences dans les caractéristiques des deux groupes à l'inclusion, il

n'est pas possible de conclure quant à une différence entre MISODEL et PROPESS en termes d'efficacité.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des résultats de l'étude EXPEDITE (Avis du 7 janvier 2015)

Les événements indésirables et les événements indésirables graves survenus pendant l'accouchement et en rapport avec une hyperactivité utérine ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL ainsi que l'utilisation de tocolytiques. Les événements indésirables graves les plus fréquents chez les nouveaux nés en dehors des anomalies congénitales familiales et génétiques ont été des encéphalopathies hypoxiques-ischémiques : 4 cas (0,6%) dans le groupe MISODEL, aucun dans le groupe PROPESS.

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe PROPESS ont été des arrêts du travail et des chorioamniotites. L'utilisation d'antibiotiques intraveineux/intramusculaires pendant l'accouchement et en post partum a aussi été plus fréquente dans ce groupe de traitement.

9.2.2 Analyse post-hoc de l'Etude EXPEDITE (Miso – Obs – 303) – rapport d'étude clinique

9.2.2.1 Co-critère principal de tolérance : pourcentage de césariennes (cf. paragraphe 9.1.1.2)

9.2.2.2 Evénements indésirables

Tableau 5 : répartition des événements indésirables (EI) chez les patientes nullipares :

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Patients ayant eu un EI n (%)		
• Pendant l'accouchement	280 (63,5)	292 (64,7)
• Post partum	117 (26,5)	115 (25,5)
• Nouveau-né	246 (55,8)	266 (59,0)
Patients ayant eu un EI lié au traitement n (%)*		
• Pendant l'accouchement	67 (15,2)	21 (4,7)
• Post partum	1 (0,2)	1 (0,2)
• Nouveau-né	3 (0,7)	1 (0,2)
Patients ayant eu un EI grave n (%)		
• Pendant l'accouchement	67 (15,2)	39 (8,6)
• Post partum	8 (1,8)	9 (2,0)
• Nouveau-né	39 (8,8)	40 (8,9)
Patients ayant eu un EI grave lié au traitement n (%)*		
• Pendant l'accouchement	22 (5,0)	1 (0,2)
• Post partum	0	0
• Nouveau-né	2 (0,5)	0
EI suivi d'arrêt du traitement - n patients (%)	55 (12,5)	20 (4,4)
EI lié au traitement* suivi d'arrêt du traitement - n (%)	48 (10,9)	12 (2,7)

* : jugement de l'investigateur ;

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

Tableau 6 : principaux événements indésirables survenus pendant l'accouchement ‡

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Hyperpercinésie utérine considérée comme événement indésirable- n (%)	69 (15,6)	22 (4,9)
Hyperpercinésie utérine - n (%) - Nécessitant un traitement (sans anomalie du RCF) - Avec anomalie du RCF*	19 (4,3) 55 (12,5)	8 (1,8) 14 (3,1)
Anomalie du RCF (type II)† - n (%)	132 (29,9)	130 (28,8)
Anomalie du RCF (type III)† - n (%)	6 (1,4)	2 (0,4)
Amnio-infusion - n (%)	63 (14,3)	45 (10,0)
Tocolyse - n (%)	61 (13,8)	23 (5,1)
Liquide amniotique méconial - n (%)	90 (20,4)	74 (16,4)
Acidose foetale	5 (1,1)	3 (0,7)
Extraction instrumentale à la 1 ^{ère} hospitalisation	31 (7,0)	26 (5,8)
Hémorragie du post partum	30 (6,8)	33 (7,3)

RCF : rythme cardiaque fœtal ; ‡ : sauf césariennes ; * : décélération retardée, bradycardie ou décélération prolongée ; †* : cf annexe ;

Tableau 7 : Naissance par césarienne – causes les plus fréquentes :

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Césarienne à la 1 ^{ère} hospitalisation- n (%)	152 (34,5)	168 (37,3)
Consécutives à un EI - n (%) dont : - Arrêt/échec de la dilatation - RCF de type II - Arrêt/échec de la progression - Hyperpercinésie utérine avec décélérations tardives, bradycardie ou décélérations prolongées - chorioamniotite	146 (33,1) 54 (12,2) 53 (12) 21 (4,8) 11 (2,5)	152 (33,7) 79 (17,5) 35 (7,8) 27 (6,0) 0
Autre - n (%) dont - Programmée - Manque d'efficacité	6 (1,4) 1 (0,2) 5 (1,1)	16 (3,5) 6 (1,3) 10 (2,2)

* : programmée ou « manque d'efficacité »

Tableau 8 : principaux événements indésirables néonataux

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Apgar <7 : à 1 mn - n (%)	61 (13,8)	63 (14)
à 5 mn - n (%)	11 (2,5)	5 (1,1)
Encéphalopathie néonatale - n (%) dont encéphalopathie hypoxiques ischémique - n (%)	4 (0,9) 4 (0,9)	1 (0,2) 0
Troubles cérébraux - n (%)	0	1 (0,2)
Admission en soins intensifs - n (%)	50 (11,3)	54 (12)
Événements respiratoires néonataux - n (%)	48 (10,9)	47 (10,4)

Tableau 9 : utilisation d'antibiotiques et infections

	MISODEL n=441	PROPESS n=451
Chorioamniotite - n (%)	34 (7,7)	53 (11,8)
Utilisation d'antibiotiques IM/IV pendant l'accouchement - n (%)	35 (7,9)	53 (11,8)
Utilisation d'antibiotiques IM/IV en post partum - n (%)	29 (6,6)	48 (10,6)
Utilisation d'antibiotiques IM/IV chez le nouveau-né - n (%)	39 (8,8)	55 (12,2)

9.2.3 Analyse post hoc de tolérance de l'étude EXPEDITE³

Le but de cette analyse post-hoc de tolérance (publiée) était le suivi des événements indésirables ayant motivé le retrait du dispositif contenant soit du misoprostol soit de la dinoprostone, et le mode d'accouchement ainsi que le suivi des nouveaux-nés dans ce sous-groupe de patientes. L'analyse a porté sur la population de l'étude, sans distinction des nullipares/pares.

Tableau 10 : principal motif de retrait du dispositif intra vaginal :

	MISODEL n=678	PROPESS n=680
Événements indésirables pendant l'accouchement – n (%) – dont :	77 (11,4)	27§ (4,0)
- Hypercinésie utérine*avec anomalie du RCF†	36 (5,3)	8 (1,2)
- Anomalie du RCF de type II/III†	22 (3,2)	13 (1,9)
- Hypercinésie ou hypertonie utérine	8 (1,2)	2 (0,3)
- Liquide amniotique méconial	5 (0,7)	2 (0,3)
- Autres‡	6 (0,9)	3 (0,4)
Causes de retrait autres qu'un événement indésirable pendant l'accouchement – n (%) – dont:	601 (88,6)	653 (96,0)
- Anomalie du RCF de type II non classée comme événement indésirable	58 (8,6)	35 (5,1)
- Hypercinésie utérine non classée comme événement indésirable	36 (5,3)	7 (1,0)
- Début du travail	297 (43,8)	232 (34,1)
- Dispositif en place depuis 24 h	88 (13)	219 (32,2)
- Expulsion du dispositif	104 (15,3)	129 (19,0)
- Demande de la patiente	6 (0,9)	10 (1,5)
- Autres	12 (1,8)	21 (3,1)

§ : 1 patiente a été comptabilisée pour 2 EI différents (anomalie du RCF et hypertonie) ; * : définie comme une activité utérine > 5 contractions en 10 mn, moyenne de 3 périodes consécutives de 10 mn, contractions d'intensité et de durée suffisantes ; † : décélérations tardive, bradycardie, ou décélérations prolongées ; ‡ : hémorragie antepartum, arrêt du travail, fièvre, décollement prématuré du placenta, œdème génital, hypertension, tachycardie supraventriculaire, malposition fœtale.

L'ensemble des cas d'hypercinésie/hypertonie utérine avec ou sans anomalies du RCF, considérés ou non comme des événements indésirables qui ont motivé le retrait du dispositif ont concerné 11,8 % (80/678) des retraits du groupe MISODEL et 2,5 % (17/680) des retraits du groupe PROPESS.

L'ensemble des anomalies du RCF de type II/III, classées ou non comme événements indésirables qui ont motivé le retrait du dispositif ont concerné 11,8 % (80/678) des retraits du groupe MISODEL et 7,1% (48/680) des retraits du groupe PROPESS.

Tableau 11 : délais médians de survenue et de résolution des EI ayant motivé le retrait du dispositif

	MISODEL n=77	PROPESS n=27
Délai médian entre l'insertion du dispositif et le début de l'événement indésirable qui a motivé son retrait	6h45mn	9h41mn
Délai médian entre le retrait du dispositif et la résolution de l'événement indésirable	1h39mn	47mn
Délai médian entre le retrait du dispositif et la résolution des hypercinésies utérines avec anomalie du RCF	1h34,5mn	8,5mn
Délai médian de résolution pour les anomalies du RCF de type II/III	2h47mn	1h27mn

EI : événement indésirable

Parmi les patientes ayant eu un retrait du dispositif à la suite d'un événement indésirable, 44/77 dans le groupe MISODEL et 19/27 dans le groupe PROPESS ont eu une césarienne.

La prise en charge des hypercinésies utérines serait plus difficile avec le misoprostol en raison de sa demi-vie plus longue : 40 mn alors qu'elle est de 3 mn pour la dinoprostone.

Tableau 12 : principaux événements indésirables néonataux

	MISODEL n=77	PROPESS n=27
Apgar <7 à 5 mn*	4 (5,2)	0
Admission en soins intensifs†	8 (10,4)	1 (3,7)
Événements respiratoires néonataux	9 (11,7)	0
Utilisation d'antibiotiques IM/IV chez le nouveau-né	2 (2,6)	2 (7,4)

* : pour information, la répartition dans le groupe n'ayant pas eu de retrait du dispositif était de 1,7% versus 1,1% respectivement ; † : la répartition dans le groupe n'ayant pas eu de retrait était 8,8% versus 10,7%
La constitution a posteriori de cette sous population ne permet pas une comparaison valide entre les groupes des EI chez les nouveaux-nés.

9.2.4 Etude de cohorte rétrospective⁴

Tableau 13 : principaux événements indésirables

	MISODEL n=119	PROPESS n=124
Tocolyse - n (%)	20 (16,8)	12 (9,7)
Extraction instrumentale	12 (10,1)	9 (7,3)
Césarienne - n (%)	12 (10,1)	13 (10,5)
Césarienne en urgence - n (%)	4 (3,4)	4 (3,2)
Prélèvement au scalp - n (%)	15 (12,6)	4 (3,2)
Acidose fœtale :		
ph artériel <7,1- n (%)	0	2 (1,6)
Déficit de base > 12 mmol/l	3 (2,6)	3 (2,4)
Apgar à 5 mn <7 - n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)
Admission en soins intensifs - n (%)	15 (12,6)	26 (21)

9.2.5 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 16 octobre 2013 au 31 mai 2016).

Les autorités sanitaires suisses ont demandé au laboratoire une enquête concernant 8 cas d'hypercinésie utérine sévère ayant entraîné une complication fœtale dans 3 cas. A la suite de cette enquête, une mise en garde a été ajoutée dans le RCP suisse, conformément au RCP européen : MISODEL doit être utilisé avec prudence chez les patientes ayant un score de Bishop modifié > 4. Une communication auprès des professionnels de santé a été réalisée par l'Agence Suisse sur l'importance de respecter l'AMM.

Les risques importants identifiés dans ces PSUR sont les contractions utérines anormales, le travail anormal affectant le fœtus, l'hémorragie du postpartum, le décollement prématuré du placenta, la rupture utérine et l'encéphalopathie hypoxique – ischémique. Les risques importants potentiels sont la coagulation intravasculaire disséminée, l'induction du travail non médicalement indiquée, les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

9.2.6 Enquête officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG⁶

Les spécialités mentionnées dans ce document sont GYMISO et CYTOTEC (utilisation hors AMM pour cette spécialité). Les cas étudiés ont concerné la France et l'international, depuis la commercialisation des produits jusqu'à 2012.

Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire (5 cas d'infarctus du myocarde et 1 cas d'angor instable) mais également cérébral (3 cas d'accident vasculaire cérébral et 1 cas d'accident ischémique transitoire) lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à une utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale).

Des ajouts mentionnant ces risques ont été réalisés dans les rubriques "mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "effets indésirables" du RCP de ces spécialités.

Les membres du comité technique ont souhaité que le dossier soit suivi et que l'usage hors AMM soit réévalué au bout de 5 ans.

09.3 Résumé & discussion

9.3.1 Efficacité

Il s'agit d'une nouvelle demande d'inscription dans une indication restreinte par rapport à l'indication de l'AMM (chez les femmes nullipares, présentant un score de Bishop modifié ≤ 4 , à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué). En rappel des données précédemment analysées (étude EXPEDITE), la non infériorité de MISODEL versus PROPESS pour le pourcentage de césariennes n'a pas été démontrée.

Dans une analyse du sous-groupe des femmes nullipares de cette étude, la non infériorité a été observée. Cependant, du fait notamment d'une analyse effectuée a posteriori, d'une marge de non-infériorité non argumentée, de l'absence de données sur la comparabilité des deux groupes à l'inclusion dans cette sous population, il ne peut être tiré de conclusion robuste de cette analyse.

Une étude rétrospective a comparé MISODEL et PROPESS en termes de proportion d'accouchements dans les 24 premières heures après la pose du dispositif. Cette proportion a été légèrement supérieure dans le groupe MISODEL par rapport au groupe PROPESS. Cependant, en raison des faiblesses méthodologiques observées, notamment : recueil des données des 2 groupes à des périodes différentes, biais de prescription, sélection des dossiers peu décrite, non comparabilité des groupes à l'inclusion, il ne peut être tiré de conclusion robuste de cette étude qui d'autre part, n'ayant pas analysé séparément des données des femmes nullipares, ne correspond pas à la demande actuelle du laboratoire.

9.3.2 Tolérance

Au cours de l'étude EXPEDITE, les effets indésirables observés sous MISODEL ont été globalement plus fréquents et plus graves que sous PROPESS:

Les patientes nullipares ayant eu un événement indésirable pendant l'accouchement et considéré par l'investigateur comme liés au traitement ont été plus nombreuses dans le groupe MISODEL que dans le groupe PROPESS (15,2% versus 4,7%), ainsi que celles ayant eu un EI grave pendant l'accouchement (15,2% versus 8,6%), un EI grave pendant l'accouchement considéré

⁶ ANSM - Réunion du Comité technique de pharmacovigilance – CT012013033 – séance du 29 mai 2013 – mis en ligne le 27/08/2013

comme lié au traitement (5,0 versus 0,2), un EI suivi d'arrêt du traitement (12,5 versus 4,4) un EI considéré comme lié au traitement suivi d'arrêt de traitement (10,9% versus 2,7%).

Les événements indésirables survenus pendant l'accouchement en rapport avec une hyperactivité utérine ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL : hypercinésies utérine considérées comme des événements indésirables (15,1% dans le groupe MISODEL versus 4,9% dans le groupe PROPESS), hypercinésies avec anomalie du rythme cardiaque fœtal (12,5 % versus 3,1 %), utilisation d'une tocolyse (13,8% versus 5,1 %). La nécessité d'une amnio-infusion (14,3% versus 10,0%) et la présence d'un liquide amniotique méconial (20,4% versus 16,4%) ont aussi été plus fréquentes dans le groupe MISODEL.

Les chorioamniotites ont été plus fréquentes dans le groupe PROPESS (7,7% versus 11,8%) ainsi que les utilisations d'antibiotiques IM/IV pendant l'accouchement (7,9% versus 11,8%), en post partum (6,6% versus 10,6%) et chez le nouveau-né (8,8% versus 12,2%).

Il y a eu 4 cas (0,9%) d'encéphalopathies hypoxiques-ischémiques dans le groupe MISODEL, aucun dans le groupe PROPESS.

Parmi EI à l'origine d'une césarienne, les plus fréquents ont été des arrêts/échecs de la dilatation (12,2% dans le groupe MISODEL versus 17,5% dans le groupe PROPESS), de la progression (4,8% versus 6,0%), les anomalies du RCF de type II (12% versus 7,8%), les hypercinésies utérines avec décélérations tardives, bradycardie (2,5 versus 0), les chorioamniotites (0,5% versus 1,6%).

Dans l'analyse post-hoc de tolérance de l'étude EXPEDITE qui a étudié les retraits du dispositif dus à un événement indésirable, ces retraits ont été plus nombreux dans le groupe MISODEL (11,4% versus 4%). Ces événements indésirables survenant plus rapidement avec un délai médian entre le retrait et leur résolution plus long dans le groupe MISODEL. Chez les nouveaux nés, les cas d'Apgar<7 à 5 mn, les admissions en soins intensifs et les événements respiratoires néonataux ont été plus fréquents dans le groupe MISODEL. L'utilisation d'antibiotiques IM/IV a été plus fréquente dans le groupe PROPESS. La constitution a posteriori de cette sous population ne permet pas une comparaison valide des EI chez les nouveaux-nés.

Dans l'étude de cohorte rétrospective, les événements indésirables les plus fréquents ont été la nécessité d'une tocolyse, plus fréquente dans le groupe MISODEL (16,8% versus 9,7%) et l'admission en soins intensifs, plus fréquente dans le groupe PROPESS (12,6% versus 21%). Cependant, du fait de sa méthode, cette étude ne permet pas de conclure sur la tolérance de MISODEL versus celle de PROPESS.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné d'études en cours ou en projet.

010.1 Stratégie thérapeutique

Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse en augmentant les entrées en travail dans la semaine qui suit.⁷ Il peut être proposé quand un déclenchement sans raison médicale urgente est envisagé et cette pratique ne provoque pas à chaque fois le déclenchement de l'accouchement¹.

En cas de nécessité de déclencher le travail quand le col est immature¹, l'utilisation des prostaglandines E2 (PGE2) est préférable à l'utilisation de l'ocytocine. Les PGE2 permettent de diminuer le recours à l'ocytocine et d'en diminuer les doses requises. L'utilisation de PGE2 s'accompagne d'un risque d'hypercinésie et/ou d'hypertonie qui peuvent s'accompagner d'anomalies du rythme cardiaque fœtal⁷.

Avec les prostaglandines E1, le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est clairement retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50µg sans pour autant d'augmentation de la morbidité néonatale ni du taux de césarienne. L'utilisation de cette molécule doit donc nécessiter un environnement permettant l'accès aux moyens de surveillance obstétricale adaptée en cas d'anomalie du RCF. Quelle qu'en soit la dose, le misoprostol est contre-indiqué en cas d'utérus cicatriciel⁷.

En cas de col défavorable, l'ocytocine permet également de déclencher le travail mais n'est plus la molécule de première intention⁷.

Le déclenchement par les prostaglandines E2 doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale. L'ocytocine ne doit pas être employée dans les six heures suivant l'administration de prostaglandines par voie vaginale¹. Il est à noter que les RCP des deux systèmes de diffusion vaginale délivrant une prostaglandine précisent qu'ils doivent avoir été retirés au moins 30 minutes avant d'instaurer une perfusion intraveineuse d'ocytocine.

Les recommandations concernant le déclenchement artificiel du travail sont, selon les indications médicales¹ :

- dépassement du terme : en l'absence d'accouchement à 41 SA + 6 jours, il est recommandé de réaliser un déclenchement, éventuellement précédé d'une maturation cervicale par prostaglandines,
- rupture prématurée des membranes à terme : *si les conditions cervicales sont favorables*, un déclenchement immédiat peut être envisagé à condition d'avoir réalisé une information de la femme enceinte et obtenu son accord
- diabète : la conduite à tenir en cas de diabète insulino-dépendant relève d'une décision pluridisciplinaire au cas par cas. Si le diabète est mal équilibré ou avec retentissement fœtal, il est recommandé de ne pas dépasser 38 SA + 8 jours. En cas de diabète gestationnel bien équilibré et sans retentissement fœtal, il n'y a pas d'argument qui justifie une conduite à tenir différente de celle d'une grossesse normale
- grossesse gémellaire : bien que les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'un déclenchement systématique en cas de grossesse gémellaire non compliquée, il est recommandé de ne pas dépasser 39 SA + 6 jours,
- suspicion de macrosomie fœtale : les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que le déclenchement artificiel du travail chez une femme non diabétique avec suspicion de macrosomie fœtale contribue à réduire la morbidité maternelle et néonatale,
- retard de croissance intra-utérin : on ne dispose pas de suffisamment de données permettant de formuler une appréciation sur les avantages ou les risques du déclenchement artificiel du travail, en cas de retard de croissance intra-utérin à terme.

⁷ Grossesse prolongée et terme dépassé. CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique – Mises à jour en gynécologie et obstétriques - 2011 – 697 -708

L'arrêt de croissance est une situation à haut risque périnatal qui doit conduire à provoquer la naissance (déclenchement ou césarienne) après concertation avec le pédiatre de la structure,

- antécédent d'accouchement rapide : un antécédent d'accouchement rapide (< 2 heures) peut être une indication de déclenchement du travail à partir de 39 SA *si le col est favorable*,
- l'hypertension artérielle isolée, sans signes fonctionnels, de même que l'hyperuricémie ou la protéinurie, isolées, ne constituent pas une indication de déclenchement du travail,
- la pré-éclampsie doit conduire à provoquer la naissance de l'enfant (déclenchement ou césarienne).
-

Les indications pour lesquelles un déclenchement du travail est recommandé, non exclusivement sur col favorable, sont les suivantes¹ :

- dépassement du terme à partir de 41 SA + 6 jours
- diabète insulino-dépendant mal équilibré ou avec retentissement fœtal afin de ne pas dépasser 38 SA + 6 jours,
- grossesse gémellaire afin de ne pas dépasser SA + 6 jours,
- arrêt de croissance intra-utérin (déclenchement ou césarienne),
- pré-éclampsie (déclenchement ou césarienne).

010.2 Place dans la stratégie thérapeutique

En raison d'un effet excessif du misoprostol à la dose de 200 microgrammes contenue dans MISODEL sur l'activité utérine pouvant expliquer les effets indésirables observés, sans avantage démontré en termes de morbidité maternelle et/ou foetale par rapport à une administration intravaginale de prostaglandine E2, cette spécialité n'a pas de place dans le déclenchement du travail, a fortiori chez les femmes nullipares présentant un score de Bishop modifié ≤ 4 , à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Le déclenchement artificiel du travail lorsqu'il est médicalement indiqué a pour but d'obtenir une diminution de la morbidité maternelle ou fœtale par rapport à un accouchement spontané plus tardif.

► Il s'agit d'un traitement préventif de cette morbidité.

► Compte tenu de la faiblesse méthodologique des données présentées, le rapport efficacité/effets indésirables de MISODEL chez les femmes nullipares ne peut être apprécié.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (prostaglandines E2 administrées par voie vaginale).

► MISODEL n'a pas de place dans le déclenchement du travail chez les femmes nullipares.

► Intérêt de santé publique :

Chaque année, le nombre de déclenchements serait d'environ 80 000 par an. Le déclenchement du travail peut avoir des conséquences sur la morbidité de la femme et du nouveau-né.

Dans la mesure où il n'est pas attendu de cette spécialité qu'elle permette d'améliorer l'issue des accouchements, tant sur la santé de la parturiente que du nouveau-né et compte tenu des conséquences en termes d'effets indésirables observés sur la femme et le nouveau-né, il ne peut être exclu un impact négatif sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MISODEL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Misodel est indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué. » et aux posologies de l'AMM.

RCF: classification

Category I FHR	Category I FHR tracings include all of the following: • Baseline rate: 110-160 bpm • Baseline FHR variability: moderate • Late or variable decelerations: absent • Early decelerations: present or absent • Accelerations: present or absent
Category II FHR	Category II FHR tracings include all FHR tracings not categorized as Category I or Category III. Category II tracings may represent an appreciable fraction of those encountered in clinical care. Examples of Category II FHR tracings include any of the following: Baseline rate • Bradycardia not accompanied by absent baseline variability • Tachycardia Baseline FHR variability • Minimal baseline variability • Absent baseline variability not accompanied by recurrent decelerations • Marked baseline variability Accelerations • Absence of induced accelerations after fetal stimulation Periodic or episodic decelerations • Recurrent variable decelerations accompanied by minimal or moderate baseline variability • Prolonged decelerations ≥ 2 minutes but < 10 minutes • Recurrent late decelerations with moderate baseline variability • Variable decelerations with other characteristics, such as slow return to baseline, "overshoots," or "shoulders."
Category III FHR	Category III FHR tracings include either: • Absent baseline FHR variability and any of the following: – Recurrent late decelerations – Recurrent variable decelerations – Bradycardia • Sinusoidal pattern

bpm=beats per minute; FHR=fetal heart rate