

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 21 mars 2018

misoprostol

ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé
B/8 (CIP : 3400955049531)

Laboratoire PHARMA BLUE

Code ATC	G02AD06 (utérotonique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ANGUSTA est indiqué dans le déclenchement du travail »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	- Faible dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de déclenchement du travail médicalement justifié. - Insuffisant dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement du travail non médicalement justifié.
ASMR	Prenant en compte : - le besoin thérapeutique partiellement couvert, - les données d'efficacité du misoprostol versus différents comparateurs, - mais le manque de donnée robuste permettant d'évaluer la réponse d'ANGUSTA au besoin médical identifié, la Commission considère que ANGUSTA 25 microgrammes 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 (cf paragraphe 6).
ISP	ANGUSTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ANGUSTA est indiqué, par voie orale, dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de situation médicalement justifiée, lorsque les autres moyens de déclenchement indiqués dans cette situation ne sont pas disponibles. ANGUSTA n'a pas de place dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement du travail non médicalement justifié. ANGUSTA ne doit pas être utilisé en cas d'utérus cicatriciel (antécédent de césarienne ou de chirurgie utérine ou cervicale).
Recommandations de la Commission	► Bon usage La Commission rappelle que l'AMM d'ANGUSTA prévoit une administration exclusivement par voie orale et que l'administration de misoprostol par voie vaginale ou par voie orale, à des doses supérieures à celles préconisées par l'AMM ne sont pas validées par des données suffisamment robustes pour garantir l'efficacité du déclenchement de l'accouchement tout en assurant la sécurité materno-fœtale.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19 janvier 2018 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 Autres médicaments gynécologiques G02A Utérotoniques G02AD Prostaglandines G02AD06 Misoprostol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste collectivités de la spécialité ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé à administration orale contenant du misoprostol, analogue de la prostaglandine E1 (PGE1).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ANGUSTA est indiqué dans le déclenchement du travail. »

04 POSOLOGIE

Posologie

Le schéma thérapeutique recommandé d'ANGUSTA est de 25 microgrammes par voie orale toutes les deux heures ou de 50 microgrammes par voie orale toutes les quatre heures selon la pratique de l'hôpital. La dose maximale est de 200 microgrammes pendant une durée de 24 heures.

Il peut y avoir un effet synergique/additif du misoprostol et de l'ocytocine. Les concentrations plasmatiques de l'acide misoprostolique sont négligeables après 5 demi-vies (3,75 heures). Il est recommandé d'attendre 4 heures après la dernière dose d'ANGUSTA avant d'administrer l'ocytocine.

Populations particulières

Une dose plus faible et/ou un allongement des intervalles d'administration doivent être envisagés chez les femmes enceintes présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ANGUSTA chez les femmes enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies lors d'essais cliniques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé qu'ANGUSTA soit administré par du personnel en obstétrique qualifié. ANGUSTA doit être pris par voie orale avec un verre d'eau.

Le déclenchement artificiel du travail se définit comme une intervention médicale destinée à induire 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 tard. Le déclenchement du travail ne peut être envisagé que lorsque l'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué¹.

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 rupture prématurée des membranes à terme, 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)¹.

Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse en augmentant les entrées en travail dans la semaine qui suit². Il peut être proposé quand un déclenchement est envisagé pour raison médicale non urgente et cette pratique ne provoque pas à chaque fois le déclenchement de l'accouchement¹.

La mise en place d'une sonde de Foley intracervicale est un moyen mécanique efficace pour déclencher le travail³.

L'ocytocine par voie I.V. est actuellement la méthode de référence pour le déclenchement du travail sur col favorable à 41 SA et au-delà. En cas de col défavorable (score de Bishop < 5), l'ocytocine n'est pas un traitement de première intention².

Les prostaglandines E2 (PGE2) peuvent être utilisées, que le col soit favorable ou non. Il existe quatre spécialités disponibles contenant de la dinoprostone (prostaglandine E2), indiquées dans le déclenchement du travail dont :

- trois à administration intravaginale : PROSTINE E2 1 mg/3 g ou 2 mg/3 g gel vaginal et PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal.
- une forme à administration intracervicale : PREPIDIL INTRACERVICAL

Par rapport à la voie intracervicale, la forme intravaginale est à privilégier, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive.

Dès 2013, l'ANSM a alerté⁴ sur l'usage hors AMM de la spécialité CYTOTEC (misoprostol) en obstétrique pour déclencher l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée, notamment

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

² Grossesse prolongée et terme dépassé. CNGOF – Recommandations pour la pratique clinique – Mises à jour en gynécologie et obstétriques - 2011 – 697 -708

³ NICE. Insertion of a double balloon catheter for induction of labour in pregnant women without previous caesarean section. Interventional procedures guidance. Published: 23 July 2015 nice.org.uk/guidance/ipg528

⁴ ANSM- 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 - Point d'information du 25/02/2013

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 est à noter que d'après l'Enquête Nationale Périnatale⁵ 2016, parmi les techniques de maturation du col utilisées au cours des déclenchements, la dinoprostone (gel ou système de diffusion vaginal) a été utilisée dans 90,1% des cas, le misoprostol (hors AMM en 2016) dans 1,9% des cas et les autres techniques (ballonnet, lamineurs....) dans 8% des cas.

Le besoin médical dans le déclenchement du travail est donc aujourd'hui partiellement couvert par l'ocytocine en cas de déclenchement du travail sur col favorable, par les prostaglandines E2 à administration intravaginale et la sonde de Foley en cas de déclenchement sur col défavorable. Il persiste, néanmoins, un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses ayant une meilleure tolérance que celles actuellement disponibles.

⁵ Enquête nationale périnatale, rapport 2016 publié en Oct 2017 Ministère des solidarités et de la santé

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs pertinents de ANGUSTA, sont les produits de santé qui peuvent être utilisés pour déclencher le travail sur col défavorable, uniquement dans le cas où le déclenchement est médicalement justifié.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Même CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Prostaglandines E2 par voie vaginale						
PROSTINE E2 1 ou 2 mg /3 g, gel vaginal* PROSTINE (dinoprostone) PFIZER	oui	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	oui	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	Non quantifié	V	Oui
PREPIDIL INTRACERVICAL, gel stérile intracervical* (dinoprostone) PFIZER	oui	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

* : réservé à l'usage hospitalier ; RI : renouvellement d'indication

MISODEL (dispositif de diffusion vaginal à base de misoprostol 200 µg, délivrant 7 µg/heure pendant 24h) a également disposé d'une AMM dans l'indication « déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué » qui a été abrogée le 04/01/2018. Ce médicament avait obtenu un SMR insuffisant en 2015 notamment 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 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.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

- Décollement des membranes : il peut être proposé quand un déclenchement pour raison médicale non urgente est envisagé et cette pratique ne provoque pas à chaque fois un déclenchement de l'accouchement.
- Sonde de Foley

► Conclusion

En cas de déclenchement du travail médicalement justifié sur col défavorable, les comparateurs cliniquement pertinents de ANGUSTA sont les spécialités contenant de la dinoprostone à administration vaginale (PROSTINE E2 et PROPESS) et la sonde de Foley.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date) /Non/Evaluation en cours	Indication
Danemark	Oui (01/03/2017)	Déclenchement du travail.
Bulgarie	Oui (15/12/2017*)	
République tchèque	Oui (15/12/2017*)	
Estonie	Oui (15/12/2017*)	
Finlande	Oui (07/03/2017)	
Croatie	Oui (15/12/2017*)	
Hongrie	Oui (15/12/2017*)	
Islande	Oui (08/03/2017)	
Norvège	Oui (28/02/2017)	
Pologne	Oui (15/12/2017*)	
Roumanie	Oui (15/12/2017*)	
Suède	Oui (20/03/2017)	
Slovénie	Oui (15/12/2017*)	
Slovaquie	Oui (15/12/2017*)	

* La date est celle de la fin de la procédure de Repeat Use ; la date de notification de l'AMM n'était pas encore connue au moment du dépôt du dossier.

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		
Danemark	Oui (10/04/2017)	Indication de l'AMM
Bulgarie	Evaluation en cours	
République tchèque		
Estonie	Oui (14/04/2017)	Indication de l'AMM
Finlande		
Croatie	Evaluation en cours	
Hongrie		
Islande	Oui (12/06/2017)	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé :

- une revue systématique Cochrane⁶ qui sera décrite, ayant notamment inclus les 3 études citées ci-dessous.
- trois études^{7,8,9} concernant l'efficacité et la sécurité du misoprostol qui ne seront pas décrites car intégrées dans la revue systématique Cochrane.
- une étude¹⁰ ayant comparé l'efficacité et la sécurité du misoprosol à celles de la sonde de Foley, qui sera décrite ci-dessous.

Une méta-analyse du NHS a aussi été identifiée par les experts qui sera décrite ci-dessous.

08.1 Données de pharmacocinétique

Aucune des études concernant le misoprostol n'a spécifiquement étudié la spécialité ANGUSTA 25 µg.

D'après le PAR¹¹ de cette spécialité, elles semblent toutes avoir été effectuées avec du CYTOTEC (comprimé dosé à 200 µg de misoprostol), bien qu'il ne soit pas parfaitement clair si ce sont des comprimés, des fractions de comprimés ou du CYTOTEC en solution administrée par voie orale qui ont été utilisés dans ces études.

Afin de relier les données présentées dans la revue Cochrane à la spécialité ANGUSTA 25 µg, une étude pharmacocinétique – pharmacodynamique a été entreprise comparant ANGUSTA 25 µg à CYTOTEC.

Seule la partie pharmacocinétique (en dose unique) de cette étude est décrite dans le PAR :

Il s'agit d'une étude, randomisée, ouverte, en deux groupes parallèles comparant ANGUSTA (comprimé à 25 µg de misoprostol) à CYTOTEC (en fraction de la dissolution/dispersion d'un comprimé de CYTOTEC correspondant à 25 ou 50 µg de misoprostol) administré par voie orale. Cette étude a été effectuée chez des femmes enceintes.

Cette partie pharmacocinétique de l'étude a comparé :

- d'une part une administration unique d'ANGUSTA (25 µg de misoprostol) à 12,5 ml de solution de CYTOTEC (correspondant à 25 µg de misoprostol) ;
- d'autre part une administration unique d'ANGUSTA (50 µg de misoprostol) à 25 ml de solution de CYTOTEC (correspondant à 50 µg de misoprostol).

⁶ Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6.

⁷ Levy R. *et al.* Induction of labor with oral misoprostol for premature rupture of membranes at term in women with unfavorable cervix: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Perinat. Med* 2007; 35:126–9

⁸ Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. *BMJ* 2006 ; 332 :509-13.

⁹ Bennett K.A. A Masked Randomized Comparison of Oral and Vaginal Administration of Misoprostol for Labor Induction. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 4: 481-6

¹⁰ Eikelder M *et al.* Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 1619–28

¹¹ Public Assessment Report. Scientific discussion. Angusta (Misoprostol) - DK/H/2584/001/DC - Date: 09-03-2017 - https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_2of2.pdf

Résultats :

Comparaisons	Rapport des AUC	Rapport des Cmax
ANGUSTA 25 µg versus CYTOTEC 25 µg	71% [51,2 ; 98,5]	66,3% [43,8 ; 100,3]
ANGUSTA 50 µg versus CYTOTEC 50 µg	105,2% [75,5 ; 150,7]	104% [70,9 ; 152,5]

Il a été conclu dans le PAR que cette étude ne pouvait en aucun cas être considérée comme une étude de bioéquivalence car n'ayant pas été réalisée dans les conditions habituellement requise (conditions de réalisation non standardisées et très variables, nombre limité de patientes par groupe). Ses résultats ne peuvent donc être utilisés que comme une comparaison approximative de l'exposition systémique consécutive à l'administration d'ANGUSTA et de CYTOTEC.

08.2 Efficacité

8.2.1 Revue systématique et méta-analyse Cochrane 2014⁶

L'objectif de cette revue était d'évaluer l'utilisation du misoprostol dans l'induction du travail chez des femmes ayant un fœtus viable. Au total, 76 études comparatives randomisées de qualité méthodologique variable ayant inclus 14 412 femmes ont été sélectionnées.

Seules sont ici mentionnées les comparaisons entre le misoprostol administré par voie orale et un placebo ou un comparateur cliniquement pertinent (prostaglandine E2 administrée par voie vaginale).

Les critères de jugement principaux ont été :

- l'absence d'accouchement par voie basse dans les 24 heures (y compris les césariennes),
- l'existence d'une hyperstimulation utérine avec modifications du rythme cardiaque fœtal,
- le pourcentage de césariennes,
- la morbi-mortalité fœtale (convulsions, asphyxie fœtale, encéphalopathie néonatale, handicap),
- la morbidité maternelle grave (rupture utérine, admission en soins intensifs, septicémie) ou décès.

Cette revue comprenait également 22 critères de jugement secondaires qui ne seront pas énumérés, en raison de leur multiplicité.

Les groupes de traitements ont été constitués en fonction de, la dose de misoprostol administrée : 25 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg par prise¹², donnée à intervalles et en nombre variables.

En dehors des déclenchements du travail sur membranes rompues, l'indication n'était pas précisée.

Seules les comparaisons dont le résultat est statistiquement significatif sont mentionnées.

¹² Dans la mesure où le schéma thérapeutique recommandé d'ANGUSTA est de 25 microgrammes par voie orale toutes les deux heures ou de 50 microgrammes par voie orale toutes les quatre heures selon la pratique de l'hôpital, les doses de 100 et 200 µg, en une prise, sont hors AMM.

8.2.1.1 Comparaison versus placebo/pas de traitement

Sur les 5 critères de jugement principaux, un avait un résultat statistiquement significatif.

■ Absence d'accouchement par voie basse dans les 24 heures

Une étude a été incluse dans cette comparaison.

Dans la mesure où :

- les femmes ont toutes reçu une dose hors AMM de misoprostol (100 µg par prise),
- et que les 2 groupes ont reçu de la dinoprostone après 12 h, avec un critère de jugement évalué à 24h,

cette comparaison ne sera pas détaillée.

■ Pourcentage de césariennes

L'analyse pour ce critère a inclus 8 études (1 029 femmes) dont, selon la dose de misoprostol :

- 1 étude dont la dose n'était pas précisée (100 femmes)
- aucune étude dans le groupe 25 µg
- 3 études dans le groupe 50 µg (495 femmes)
- 2 études dans le groupe 100 µg (198 femmes)
- 2 études dans le groupe 200 µg (236 femmes)

Dans toutes les études le déclenchement avait lieu à terme, avec rupture des membranes dans 7 études.

Le pourcentage de césarienne a été significativement plus faible chez les femmes ayant reçu du misoprostol par rapport à celles ayant reçu un placebo ou pas de traitement : RR= 0,72, IC 95% [0,54 ; 0,95].

Parmi les comparaisons en sous-groupes de doses pour ce critère, le risque de césarienne était plus faible seulement chez les femmes ayant reçu 200 µg de misoprostol (hors AMM): RR= 0,52 IC 95% [0,28; 0,97].

■ Critères secondaires de jugement

Augmentation de l'administration d'ocytocine :

L'analyse de ce critère a inclus 7 études (933 femmes), dont :

- 1 étude dont la dose n'était pas précisée (100 femmes)
- Aucune étude dans le groupe 25 µg
- 3 études dans le groupe 50 µg (495 femmes)
- 1 étude dans le groupe 100 µg (102 femmes)
- 2 études dans le groupe 200 µg (236 femmes)

Dans toutes les études le déclenchement avait lieu à terme, avec rupture des membranes dans 6 études.

Le pourcentage d'augmentation de l'administration d'ocytocine a été significativement plus faible chez les femmes ayant reçu du misoprostol : RR= 0,42, IC 95% [0,37; 0,49].

8.2.1.2 Comparaison versus dinoprostone par voie vaginale

Sur les 5 critères de jugement principaux, un avait un résultat statistiquement significatif.

■ Pourcentage de césariennes

L'analyse pour ce critère a inclus 11 études (3 592 femmes) dont :

- 7 études (2 707 femmes) dans le groupe « 25 µg ». La dose initiale était de 10 à 25 µg (dont 1 administrée par voie vaginale) selon les études, suivie ou non d'une augmentation de dose jusqu'à 25 µg, par voie orale dans toutes les études).
- 3 études dans le groupe 50 µg (685 femmes)
- 1 étude dans le groupe 100 µg (200 femmes)

La dose de dinoprostone (gel ou comprimé) a été comprise entre 1 et 3 mg/6h x1 à 5.

Le score de Bishop devait être ≤ 6, 7 ou 8 ou n'a pas été précisé.

Le déclenchement avait lieu sur membranes intactes dans 6 études, quel que soit l'état des membranes dans 2 études, non précisé dans 3 études. Le terme minimal d'inclusion était compris entre >24 semaines de gestation et « à terme ».

Le pourcentage de césarienne a été significativement plus faible chez les femmes recevant du misoprostol : RR= 0,88, IC 95% [0,78 ; 0,99].

Parmi les comparaisons en sous-groupes de doses, le pourcentage de césarienne a été significativement plus faible seulement dans le groupe « 25 µg » : RR= 0,83, IC 95% [0, 72 ; 0,96].

► Critères secondaires de jugement

Col défavorable/inchangé à 24 heures

Cette comparaison a inclus 2 études du groupe « 25 µg » (930 femmes).

Le pourcentage de femmes dont le col était défavorable/inchangé à 24 heures était significativement plus élevé dans le groupe misoprostol « 25 µg » per os que dans le groupe dinoprostone intra-vaginale : RR= 1,41, IC 95% [1,01 ; 1,96].

8.2.1.3 Comparaisons versus un dispositif vaginal contenant de la dinoprostone

Cette comparaison a inclus 1 étude (160 femmes).

- Elles ont été traitées soit par misoprostol (20 µg initialement suivi, en l'absence de contractions d'une augmentation progressive de la dose jusqu'à 60 µg), soit par un système de diffusion vaginale contenant 10 mg de dinoprostone et laissé en place au plus pendant 24 heures.

Cette analyse n'a montré de différence significative pour aucun critère.

8.2.2 Revue systématique et méta-analyse en réseau¹³

L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer l'efficacité relative, la sécurité et le rapport coût-efficacité des méthodes d'induction du travail et, si les données le permettaient, leur effet dans différents sous-groupes cliniques. Elle a inclus des études randomisées comparant les méthodes de déclenchement du travail à un placebo, à l'absence de traitement ou à d'autres interventions chez des femmes ayant un fœtus viable, éligibles pour un déclenchement au 3^{ème} trimestre. Un total de 611 études a été inclus dans cette revue, dont 69, déjà incluses dans la revue systématique Cochrane⁶.

Les critères de jugement retenus ont été :

- Accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures (141 études)
- Hyperstimulation utérine avec modifications du RCF (180 études)
- Césarienne (307 études)
- Décès néo natal (42 études)
- Morbidité maternelle grave (rupture utérine ou infection nécessitant une admission en soins intensifs) ou décès (16 études)
- Extraction instrumentale (299 études)
- Admission en unité néonatale de soins intensifs (critère lié à une morbidité néonatale grave) (204 études)
- Score d'Apgar < 7 à 5 minutes (critère lié à une morbidité néonatale grave) (200 études)

Seules sont ici mentionnées les comparaisons concernant le misoprostol administré par voie orale ou un comparateur cliniquement pertinent (prostaglandine E2 administrée par voie vaginale en gel ou en système de diffusion, sonde de Foley).

¹³ Alfirievic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour ? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2016;20(65).

Les études concernant le misoprostol administré par voie orale ont été classées en trois groupes :

- « Titrated (low-dose) » solution orale de misoprostol sans plus de précision sur les doses administrées.
- misoprostol en comprimés <50 µg
- misoprostol en comprimé ≥50 µg (qui comprend des doses hors AMM)

Aucun de ces groupes ne correspond précisément aux doses d'ANGUSTA spécifiées dans l'AMM (25 µg/2h et 50 µg/4h).

8.2.2.1 - Accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures

Tableau 1 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,10 [0,07 à 0,29]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	0,13 [0,08 à 0,50]
- PGE2, système de diffusion vaginal	0,15 [0,08 à 0,29]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,16 [0,05 à 0,20]
- Sonde de Foley	0,19 [0,09 à 0,46]
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,22 [0,07 à 0,39]

La différence a été statistiquement significative versus placebo pour les 6 traitements concernant l'accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures.

Tableau 2 : Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,79 [0,5 à 1,19]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,28 [0,9 à 1,76]
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,72 [0,78 à 3,32]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,68 [0,41 à 1,08]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,10 [0,72 à 1,63]
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,49 [0,63 à 3,02]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaisons non disponibles avec les différentes présentations de misoprostol

Les comparaisons n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les différentes présentations/doses de misoprostol et les comparateurs pertinents concernant l'accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures.

8.2.2.2 Césarienne

Tableau 3 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/ pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,62 [0,47 à 0,80]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,72 [0,58 à 0,88]
- Sonde de Foley	0,76 [0,61 à 0,95]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	0,79 [0,65 à 0,94]
- PGE2, système de diffusion vaginal	0,89 [0,69 à 1,12]
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,11 [0,64 à 1,81]

Il y a eu une différence statistiquement significative versus placebo pour les groupes “Titrated (low-dose)” solution de misoprostol oral, comprimés de misoprostol ≥ 50 µg, Sonde de Foley et PGE2 vaginale en gel (dose non précisée) sur les césariennes.

Tableau 4 : Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,79 [0,63 à 0,97]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,91 [0,77 à 1,07]
- de misoprostol en comprimé <50 µg	1,41 [0,83 à 2,25]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,70 [0,53 à 0,91]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,82 [0,64 à 1,02]
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,26 [0,72 à 2,06]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaisons non disponibles avec les différentes présentations de misoprostol.

Il y a eu une différence statistiquement significative entre la solution de misoprostol à faible dose d’une part, la PGE2 vaginale en gel et le système de diffusion vaginal de PGE2, d’autre part sur les césariennes.

8.2.2.3 Extraction instrumentale

Tableau 5 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/ pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- Sonde de Foley	0,68 [0,50 à 0,91]
- PGE2, système de diffusion vaginal	0,72 [0,50 à 0,99]
- Comprimés de misoprostol <50 µg	0,74 [0,34 à 1,38]
- Comprimés de misoprostol ≥ 50 µg	0,84 [0,63 à 1,09]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	0,93 [0,72 à 1,18]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	1,00 [0,62 à 1,52]

Il y a eu une différence statistiquement significative versus placebo pour les groupes Sonde de Foley et PGE2, système de diffusion vaginal sur l’extraction instrumentale.

Tableau 6 : Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,8 [0,39 à 1,46]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,9 [0,73 à 1,12]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	1,1 [0,73 à 1,53]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,1 [0,48 à 2,01]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,2 [0,86 à 1,62]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	1,4 [0,87 à 2,19]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaison non disponible avec les différentes présentations de misoprostol.

Il n’y a eu aucune différence statistiquement significative entre les comparateurs et le misoprostol sur l’extraction instrumentale.

8.2.3 Etude ayant comparé 50 µg de misoprostol par voie orale à la pose d'une sonde de Foley

Etude	PROBAAT-II ¹⁰
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé (1 :1) ouvert, de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Juillet 2012 à Octobre 2013.
Objectif de l'étude	Comparer le misoprostol par voie orale et la sonde de Foley dans le déclenchement du travail à terme sur col défavorable.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Grossesse monofoetale en présentation céphalique - Membranes intactes - Terme ≥ 37 semaines - Col défavorable : score de Bishop < 6 Critères de non inclusion : - Age < 18 ans - Antécédent de césarienne, de placenta prævia - Fœtus ayant des anomalies congénitales létales
Cadre et lieu de l'étude	29 centres aux Pays-Bas.
Produits étudiés	- Misoprostol, capsules de 50 µg/ 4 heures, 3 fois/ jour au maximum. La dose suivante était annulée en cas de ≥ 3 contractions en 10 mn ou d'anomalie du RCF. Les capsules ont été fabriquées par une pharmacie hospitalière à partir de comprimés de 200 µg de misoprostol pulvérisés. Chaque capsule contenait entre 47,5 et 52,5 µg de misoprostol. - Sonde de Foley CH16 ou CH18. Si le score de Bishop était < 6 après 24h, la sonde pouvait être remplacée ou laissée en place selon les procédures du centre. Si le score de Bishop était < 6 après 48h, la sonde était remplacée.
Critère de jugement principal	Critère composite : anoxie néonatale (pH artériel du cordon ombilical $\leq 7,05$ ou score Apgar de 5 min < 7) ou hémorragie du post-partum (perte de sang estimée ≥ 1000 mL pendant les 24 h suivant l'accouchement)
Critères de jugement secondaires	- mode d'accouchement, césarienne, - délai entre le déclenchement du travail et l'accouchement, - utilisation d'ocytocine, - transfusion sanguine post-partum - hyperstimulation (> 5 contractions en 10 min à au moins 2 reprises) avec ou sans anomalie du RCF, - hypertonie utérine (contraction > 2 min avec modifications du rythme cardiaque fœtal), - infection maternelle au cours du travail - infection maternelle dans la semaine suivant l'accouchement - utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse, - utilisation d'autres médicaments tels que les tocolytiques, - tachycardie fœtale (fréquence > 160 BPM), - liquide amniotique méconial, - score Apgar < 7 à 5 min - admission soins intensifs
Taille de l'échantillon	En se basant sur une incidence du critère principal de jugement de 13,7% dans le groupe misoprostol et de 12,7% dans le groupe sonde de Foley, avec une puissance de 80% et α unilatéral=5%, le nombre de sujets nécessaires était de 930 patientes par groupe pour démontrer la non infériorité du misoprostol avec une marge de non infériorité de 5%* et un intervalle de confiance de 90%

Méthode de randomisation	Randomisation informatique par blocs de 2 et 4, stratifiée sur le centre et la parité.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse de non infériorité a été faite en ITT. En cas de donnée manquante pour le PH au cordon, le critère de jugement principal était coté normal si le score d'Apgar était ≥ 7 à 5 mn et anormal si le score d'Apgar était < 7 à 5 mn. Une analyse intermédiaire de sécurité et d'efficacité a été effectuée après le recrutement de 300 patientes. Une seconde, prévue, n'a pas été effectuées. Il n'y a pas eu d'ajustement du risque α sur cette analyse intermédiaire

* : en l'absence de consensus concernant la valeur de la marge de non infériorité, celle-ci a été fixée afin d'obtenir un « équilibre raisonnable » entre la pertinence clinique et le nombre de sujets à inclure ;

Résultats

Tableau 7 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT)

	Misoprostol 50 µg n=924*	Sonde de Foley n=921*
Age médian (ans) (interquartile)	31,7 ± 5,2	31,4 ± 4,6
BMI (kg/m ²)	25,1 (22,3 – 29,0)	24,6 (21,9 – 28,8)
Parité – n (%)		
- 0	610 (66)	596 (64,7)
- 1	199 (21,5)	232 (25,2)
- ≥ 2	115 (12,4)	93 (10,1)
Age gestationnel médian (interquartile)	39,5 (38,2 – 41,1)	39,6 (38,2 – 41,1)
Score de Bishop < 6 – n (%)†	917 (99,2)	899 (97,6)
Indication du déclenchement - n (%)‡ :		
- hypertension	274 (27,7)	277 (30,1)
- dépassement du terme	277 (30,0)	291 (31,6)
- diabète insulino-dépendant	67 (7,3)	59 (6,4)
- hydramnios	49 (5,3)	50 (5,4)
- retard de croissance intra-utérin	64 (6,9)	69 (7,5)
- cholestase gravidique	21 (2,3)	25 (2,7)
- diminution des mouvements fœtaux	72 (7,8)	75 (8,1)
- programmée	233 (25,2)	226 (24,5)
- autre	72 (7,8)	57 (6,2)

* : 8 femmes du groupe misoprostol et 6 du groupe sonde de Foley ont été exclues de l'analyse en ITT, les raisons n'en sont pas précisées ; † : données manquantes pour la cotation du score de Bishop entre 0 et 5 (235 soit 25,4% dans le groupe misoprostol et 278 soit 30,2% dans le groupe sonde de Foley) ; ‡ : une femme pouvait avoir plus d'une indication ;

Un total de 204 femmes sont sorties d'essai : 63 dans le groupe misoprostol et 141 dans le groupe sonde de Foley. Les raisons les plus fréquentes ont été : arrêt de l'intervention pour progression insuffisante (n=48 dans le groupe misoprostol et n=56 dans le groupe sonde de Foley), échec d'insertion de la sonde de Foley (n=49), score de Bishop > 6 au début du déclenchement du travail et possible rupture des membranes (n=7 dans le groupe misoprostol et n=22 dans le groupe sonde de Foley).

La population en per protocole était donc de 880 femmes dans le groupe misoprostol et de 786 femmes dans le groupe sonde de Foley.

► Critère de jugement principal

Le critère composite anoxie néonatale ou hémorragie du post partum a été présent chez 113 femmes du groupe misoprostol et 106 du groupe sonde de Foley, soit respectivement 12,2% et 11,5% de la population en ITT.

La non infériorité a été évaluée sur la population en ITT. Aucune analyse n'a été réalisée sur la population per protocole.

La différence de risque entre groupes a été de 0,7% ; IC 90% [1,8 ; 3,2] ; la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence étant inférieure à 5%, il a été conclu à la non infériorité du misoprostol par rapport à la sonde de Foley.

► Critères de jugement secondaires

Tableau 8 : résultats

	Misoprostol 50 µg n=924	Sonde de Foley n=921
Mode d'accouchement - n (%)		
- spontané	644 (69,7)	648 (70,4)
- Extraction instrumentale	125 (13,5)	88 (9,6)
- césarienne	155 (16,8)	185 (20,1)
Perfusion d'ocytocine - n (%)	632 (68,4)	740 (80,3)
Intervalle entre le déclenchement et la naissance : médiane (intervalle interquartile)	29 (17 - 48)	30 (20 - 40)

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Revue systématique Cochrane 2014⁶

8.3.1.1 Comparaison versus placebo/pas de traitement

► Parmi les critères secondaires

Admission du nouveau-né en unité de soins intensifs

La comparaison pour ce critère a inclus 5 études (734 femmes), dont :

- Aucune étude dans le groupe 25 µg
- 1 étude dans le groupe 50 µg (300 femmes)
- 2 études dans le groupe 100 µg (198 femmes)
- 2 études dans le groupe 200 µg (236 femmes)

Dans toutes les études le déclenchement du travail avait lieu à terme, avec rupture des membranes dans 4 études.

Le pourcentage d'admission du nouveau-né en unité de soins intensifs a été statistiquement significativement plus faible chez les femmes ayant reçu du misoprostol : RR= 0,42, IC 95% [0,32 ; 0,56]

Dans l'analyse par sous-groupes de dose, le pourcentage d'admission du nouveau-né en unité de soins intensifs a été statistiquement significativement plus faible seulement chez les femmes ayant reçu 50 µg de misoprostol : RR= 0,36, IC 95% [0,27 ; 0,50].

8.3.2 Revue systématique et méta-analyse en réseau

8.3.2.1 Hyperstimulation utérine avec modifications du rythme cardiaque foetal

Tableau 9 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/ pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- Sonde de Foley	0,92 [0,37 à 1,93]
- Comprimés de misoprostol <50 µg	1,13 [0,28 à 3,15]
- "Titrated (low-dose)" solution orale de misoprostol	1,93 [0,73 à 4,19]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	2,33 [1,10 à 4,40]
- Comprimés de misoprostol ≥ 50 µg	2,85 [1,41 à 5,20]
- PGE2, système de diffusion vaginal	2,97 [1,36 à 5,73]

Il y a eu une différence statistiquement significative versus placebo pour les groupes PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), Comprimés de misoprostol ≥ 50 µg et PGE2, système de diffusion vaginal.

Il est à noter que le traitement ayant le risque d'hyperstimulation utérine le plus élevé a été le misoprostol ≥ 50 µg administré par voie vaginale (hors AMM)

Tableau 10: Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,49 [0,15 à 1,22]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,85 [0,41 à 1,52]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,27 [0,74 à 2,02]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,40 [0,1 à 1,07]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,68 [0,29 à 1,34]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,01 [0,54 à 1,73]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaison non disponible avec les différentes présentations de misoprostol.

Il n'y n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les comparateurs et le misoprostol

8.3.2.2 Mortalité et sévère morbidité maternelle et fœtale

L'analyse pour ce critère n'a pas été possible, ces événements étant trop rares ou mal rapportés.

8.3.2.3 - Admission en unité néonatale de soins intensifs

Tableau 11 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/ pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- Sonde de Foley	0,66 [0,41 à 1,00]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,67 [0,39 à 1,07]
- PGE2, système de diffusion vaginal	0,73 [0,44 à 1,11]
- Comprimés de misoprostol <50 µg	0,79 [0,31 à 1,63]
- Comprimés de misoprostol ≥ 50 µg	0,83 [0,55 à 1,20]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	0,88 [0,59 à 1,26]

Il n'a été mis en évidence de différence statistiquement significative pour aucun groupe versus placebo.

Tableau 12 : Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,76 [0, 51 à 1,09]
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,89 [0,4 à 1,74]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,95 [0,73 à 1,2]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,94 [0,58 à 1,42]
- misoprostol en comprimé <50 µg	1,11 [0,46 à 2,24]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	1,17 [0,81 à 1,63]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaison non disponible avec les différentes présentations de misoprostol.

Il n'y a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les comparateurs à base de PGE2 et les différentes formes galéniques/posologies de misoprostol.

8.3.2.4 Score d'Apgar <7 à 5 minutes

Tableau 13 : Misoprostol et comparateurs pertinents versus placebo/ pas de traitement

	OR – [CrI 95%]
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	- 0,46 [0,19 à 1,09]
- Comprimés de misoprostol <50 µg	- 0,53 [0,13 à 2,08]
- Comprimés de misoprostol ≥ 50 µg	- 0,57 [0,30 à 1,13]
- Sonde de Foley	- 0,82 [0,41 à 1,65]
- PGE2 vaginale en gel (dose non précisée)	- 1,03 [0,58 à 1,85]
- PGE2, système de diffusion vaginal	- 1,06 [0,43 à 2,60]

Il n'a été mis en évidence de différence statistiquement significative pour aucun groupe versus placebo.

Tableau 14 : Comparateurs pertinents versus misoprostol

	OR – [CrI 95%]
<u>PGE2 vaginale en gel (dose non précisée), versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,45 [0,22 à 0,88]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,56 [0,33 à 0,94]
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,51 [0,14 à 1,77]
<u>PGE2, système de diffusion vaginal, versus :</u>	
- “Titrated (low-dose)” solution orale de misoprostol	0,43 [0,16 à 1,18]
- misoprostol en comprimé <50 µg	0,54 [0,23 à 1,24]
- misoprostol en comprimé ≥ 50 µg	0,50 [0,12 à 2,08]
Méthodes mécaniques – sonde de Foley	ND*

* : comparaison non disponible avec les différentes présentations de misoprostol.

Il y a eu une différence statistiquement significative entre la PGE2 vaginale en gel d'une part et le misoprostol (solution orale faible dose et comprimé ≥ 50 µg) d'autre part.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le système de diffusion vaginale de PGE2 et les différentes formes galéniques/posologies de misoprostol.

8.3.3 Etude ayant comparé le misoprostol oral à la pose d'une sonde de Foley

Tableau 15 : Evénements indésirables graves :

	Misoprostol 50 µg n=924	Sonde de Foley n=921
Admission maternelle en soins intensifs (n)		
- Hémorragie sévère du post partum	2	0
- Réaction allergique pendant césarienne	0	1
Admission du nouveau-né en soins intensifs (n)		
- Malformation congénitale non létale connue	14	12
- Malformation létale non connue	1	2
- Asphyxie	2	2
- Problèmes de transition	3	5
- Infection	2	2
- Dysmaturité et anomalies glucidiques	1	0
- Autres (	2	1

Tableau 16: Evénements indésirables au cours du travail et de la naissance

	Misoprostol 50 µg n=924	Sonde de Foley n=921
Hyperstimulation - n (%) :		
- Avec anomalies du RCF	26 (2,8)	22 (2,4)
- Sans anomalie du RCF	8 (0,9)	16 (1,7)
- tocolyse	30 (3,2)	29 (3,1)
Hypertonie utérine - n (%)	0	0
Tachycardie fœtale - n (%)	88 (9,5)	79 (8,6)
Infection maternelle pendant l'accouchement - n (%)		

- température $\geq 38^{\circ}\text{C}$	121 (13,1)	118 (12,8)
- traitement antibiotique IV	26 (2,8)	33 (3,6)
Saignement >1000ml - n (%)	79 (8,6)	82 (8,9)
transfusion - n (%)	22 (2,4)	21 (2,3)
Liquide méconial - n (%)	110 (11,9)	108 (11,7)

Tableau 17 : Evénements indésirables néonataux :

	Misoprostol 50 μg n=924	Sonde de Foley n=921
Apgar<7 à 5 mn - n (%)	17 (1,8)	15 (1,6)
PH au cordon $\leq 7,10$ - n (%)	55/679 (5,1)	43/668 (6,4)
Données manquantes - n (%)	245 (26,5)	253 (27,5)
Admission en soins intensifs - n (%)	25 (2,7)	24 (2,6)
- infection néonatale prouvée	1 (0,1)	6 (0,7)
- asphyxie	6 (0,6)	6 (0,7)
Décès - n (%)	1 (0,1)	3* (0,3)

* dont 1 par anoxie

Tableau 18 : Evénements indésirables maternels :

	Misoprostol 50 μg n=924	Sonde de Foley n=921
Admission en soins intensifs - n (%)	2 (0,2)	1 (0,1)
Infection suspectée pendant la semaine suivant l'accouchement n (%)	50 (5,4)	42 (4,6)
Infection urinaire pendant la semaine suivant l'accouchement - n (%)	4 (1,1)	10 (2,7)

8.3.4 Pharmacovigilance

Le laboratoire a déposé un PSUR couvrant la période du 15 février 2017 au 31 mai 2017. Il s'agit du premier PSUR d'ANGUSTA, qui a été mis sur le marché à partir d'avril 2017.

ANGUSTA est disponible depuis 2013 dans le cadre d'un « programme d'accès compassionnel » au Danemark, en Norvège et Finlande. En tenant compte de ce programme, l'exposition à ANGUSTA jusqu'au 31 mai 2017 a été estimée à 43 150 patientes.

Aucun événement indésirable n'a été signalé pendant la période du 15 février 2017 au 31 mai 2017 couverte par le PSUR.

Un total de 67 signalements représentant 186 événements indésirables a été recueilli pendant la période d'usage compassionnel, dont 52 graves. Quarante-cinq cas ont concerné la mère (dont 35 graves) et 22 l'enfant (dont 17 graves).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- l'hyperstimulation utérine : 22 cas dont 16 avec anomalie du rythme cardiaque fœtal, 3 avec asphyxie périnatale et 1 rupture utérine,
- un travail accéléré : 14 cas,
- un monitoring fœtal anormal : 8 cas,
- un décollement prématuré du placenta : 7 cas.

Un décès a été signalé, survenu pendant la période compassionnelle. Aucune information n'est disponible le concernant.

Les risques importants identifiés sont l'hyperstimulation utérine, les anomalies du rythme cardiaque fœtal dues à une hyperstimulation utérine, l'asphyxie périnatale due à une hyperstimulation utérine et la rupture utérine.

08.4 Résumé & discussion

Etude de bioéquivalence

Une étude de pharmacocinétique en dose unique, mentionnée dans le PAR¹¹ d'ANGUSTA, a été réalisée par le laboratoire afin de relier les données présentées dans la revue Cochrane⁶, dont les études ont été réalisées avec du CYTOTEC, à la spécialité ANGUSTA 25 µg. Cette étude, qui n'a pas été réalisée dans les conditions habituellement requises pour une étude de bioéquivalence, n'a pas montré de bioéquivalence entre les deux spécialités aux doses de 25 µg et 50 µg.

Efficacité

Une revue systématique avec méta-analyses Cochrane 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 (5 critères de jugements principaux, 22 critères de jugement secondaires, 6 traitements différents, ainsi que différents protocoles d'administration du misoprostol),
- 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 CYTOTEC pulvérisé, spécialité avec laquelle il n'a pas été montré de bioéquivalence (cf. 8.1 Données de pharmacocinétique)

Les résultats de cette revue Cochrane ne peuvent être considérés comme robustes concernant l'efficacité d'ANGUSTA 25 µg.

La revue systématique avec méta-analyse en réseau¹³ a conclu à une efficacité versus placebo pour les 3 groupes de traitement par misoprostol oral et les comparateurs pertinents pour le critère « Accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures ». Il n'a pas eu de différence significative pour ce critère entre les groupes de traitement par misoprostol et la PGE2 par voie vaginale en gel ou en système de diffusion.

Il y a eu une différence significative en terme de réduction du risque de césarienne pour les groupes solution de misoprostol oral à faible dose, comprimés de misoprostol ≥ 50 µg, sonde de Foley et PGE2 vaginale en gel par rapport au placebo. Le risque de césarienne a été plus faible dans le groupe solution de misoprostol à faible dose que dans les groupes PGE2 vaginale en gel et le système de diffusion vaginal de PGE2. Il a cependant été constaté une incertitude considérable concernant le classement des différents traitements en termes de risque pour ce critère.

Le risque d'extraction instrumentale a été plus faible pour la sonde de FOLEY et le système de diffusion vaginal de PGE2 par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les comparateurs et les groupes de traitement avec misoprostol.

Le groupement des doses de misoprostol oral utilisé dans la méta-analyse en réseau 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 pertinents.

L'étude PROBATT-2, réalisée en ouvert, 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 ≤ 7,05 ou score d'Apgar à 5 min < 7) ou hémorragie du post-partum.

Il est cependant à noter que cette étude comprend plusieurs biais méthodologiques : pertinence clinique de la marge de non infériorité incertaine, analyse intermédiaire non prise en compte pour ajustement du risque α, évaluation de la non infériorité sur la population en ITT et non sur la population par protocole, avec un IC à 90%.

Tolérance

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. Dans

l'analyse par sous-groupes de dose, le pourcentage d'admission du nouveau-né en unité de soins intensifs a été significativement plus faible seulement chez les femmes ayant reçu 50 µg de misoprostol.

La revue systématique avec méta-analyse en réseau est en faveur d'une augmentation du risque d'hyperstimulation utérine avec modifications du rythme cardiaque fœtal avec la PGE2 vaginale en gel, les comprimés de misoprostol ≥ 50 µg et la PGE2 en système de diffusion vaginal par rapport au placebo. Il n'a pas été montré de différence entre les comparateurs à base de PGE2 et les groupes de dose de misoprostol oral pour ce critère.

Pour les autres critères de sécurité materno-fœtale, les données ont été soit insuffisantes pour conclure soit avec une incertitude trop importante pour permettre d'identifier les « meilleurs » traitements :

- L'analyse du risque de mortalité et de morbidité maternelle et fœtale sévère n'a pas été possible, ces événements étant trop rares ou mal rapportés.
- Le risque d'admission en unité néonatale de soins intensifs n'a été augmenté pour aucun des groupes versus placebo. Il n'y a pas eu non plus été mis en évidence de différence entre les comparateurs à base de PGE2 et les différentes formes galéniques/posologies de misoprostol.
- Il n'a été mis en évidence de différence versus placebo pour aucun groupe pour le critère Score d'Apgar <7 à 5 minutes. Le risque a été augmenté dans le groupe PGE2 vaginale en gel par rapport aux groupes misoprostol solution orale faible dose et comprimé ≥ 50 µg. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le système de diffusion vaginale de PGE2 et les différentes formes galéniques/posologies de misoprostol.

Etant donné les incertitudes retrouvées dans cette méta-analyse concernant le classement des groupes de traitements (misoprostol et comparateurs) pour différents critères de sécurité, le groupement des doses de misoprostol utilisé pour les comparaisons qui ne correspond pas aux doses administrées figurant dans l'AMM d'ANGUSTA, les données ne permettent pas de situer ANGUSTA sur le plan de la sécurité par rapport aux comparateurs pertinents.

Dans l'étude ayant comparé 50 µg de misoprostol oral à la pose d'une sonde de Foley, la répartition des événements indésirables a été similaire dans les 2 groupes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité et de robustesse des résultats, il n'est pas attendu d'impact de ANGUSTA sur la qualité des accouchements et sur la morbidité ou la mortalité materno-fœtale. En conséquence, ANGUSTA n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Une étude observationnelle rétrospective effectuée avec ANGUSTA dans le déclenchement du travail est en cours d'examen par les autorités danoises.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations concernant le déclenchement artificiel du travail sont, selon les indications médicales² :

- 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 du travail immédiat peut être envisagé à condition d'avoir réalisé une information de la femme enceinte et obtenu son accord. Le délai d'expectative, sauf exception, ne devrait pas excéder 48 heures.
- 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 du travail systématique en cas de grossesse gémellaire non compliquée, il est recommandé de ne pas dépasser 39 SA + 6 jours,
- 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. 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*,
- la pré-éclampsie doit conduire à provoquer la naissance de l'enfant (déclenchement ou césarienne).
- 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,
- 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.

Afin de déclencher le travail :

Le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse en augmentant les entrées en travail dans la semaine qui suit.² 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.

La mise en place d'une sonde de Foley intracervicale est un moyen mécanique³ efficace pour déclencher le travail avec moins d'hyperstimulations utérines que les prostaglandines, sans augmentation du taux de césariennes. Toutefois, le risque infectieux pourrait être augmenté².

L'ocytocine est actuellement de la méthode de référence pour le déclenchement du travail sur col favorable à 41 SA et au-delà. En cas de col défavorable (score de Bishop < 5) l'ocytocine n'est plus la molécule de première intention².

En cas de nécessité de déclencher le travail quand le col est immature, 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 fœtal (RCF)¹.

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.

Dès 2013, l'ANSM a alerté⁴ sur l'usage hors AMM de la spécialité CYTOTEC (misoprostol) en obstétrique pour déclencher l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée, 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.

Place dans la stratégie thérapeutique

ANGUSTA est indiqué dans le déclenchement du travail uniquement sur col défavorable, en cas de situation médicalement justifiée. L'AMM d'ANGUSTA prévoit uniquement une administration par voie orale.

Avec les prostaglandines E1, le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50 µg sans pour autant d'augmentation de la morbidité néonatale ni du taux de césarienne. Les doses les plus faibles sont à privilégier. 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 cicatriciel².

Etant donné :

- l'absence de démonstration de bioéquivalence entre le CYTOTEC avec lequel ont été réalisées les études incluses dans les méta-analyses concernant l'efficacité/sécurité du misoprostol dans le déclenchement de l'accouchement et ANGUSTA,
- les groupements de doses de misoprostol (dont certaines sont hors AMM) utilisés dans les comparaisons de la revue systématique Cochrane et dans la méta-analyse en réseau, parmi lesquels aucun ne correspond aux dosages figurant dans l'AMM d'ANGUSTA,
- les incertitudes retrouvées dans la méta-analyse en réseau concernant le classement des groupes de traitements pour différents critères de sécurité,

les données disponibles ne permettent pas de situer ANGUSTA sur le plan de la sécurité par rapport à ses comparateurs pertinents.

En conséquence, ANGUSTA a une place dans la stratégie thérapeutique du déclenchement du travail sur col défavorable, par voie orale, lorsque les autres moyens de déclenchement indiqués ne sont pas disponibles.

L'usage d'ANGUSTA chez la femme enceinte doit respecter le RCP. Il précise :

- qu'il peut y avoir un effet synergique/additif du misoprostol et de l'ocytocine. L'administration concomitante d'ocytocine est contre-indiquée. ANGUSTA est éliminé au bout de 4 heures. Il est recommandé d'attendre 4 heures après la dernière dose d'ANGUSTA avant d'administrer l'ocytocine.
- que les données cliniques sur le misoprostol dans les cas de grossesses multiples et de grande multiparité sont limitées voire inexistantes.

Le traitement recommandé en cas de déclenchement sur col favorable étant l'ocytocine, ANGUSTA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de cette situation clinique.

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

010.1 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

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ANGUSTA est mal établi

► Il existe des alternatives thérapeutiques (prostaglandines E2 administrées par voie vaginale, sonde de Foley).

► ANGUSTA a une place dans la stratégie thérapeutique dans le déclenchement du travail sur col défavorable, lorsque le déclenchement est médicalement justifié et que les autres moyens de déclenchement indiqués ne sont pas disponibles.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la morbidité et de mortalité potentiellement associée aux accouchements pour lesquels déclenchement du travail est médicalement justifié,
- l'incidence des accouchements nécessitant un déclenchement du travail sur col défavorable,
- des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de robustesse des résultats, et donc de l'absence d'impact attendu de ANGUSTA sur la qualité des accouchements et sur la morbidité ou la mortalité materno-fœtale,
- du besoin médical, aujourd'hui partiellement couvert et de la persistance d'un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses ayant une meilleure tolérance que celles actuellement disponibles,
- du manque de donnée robuste permettant d'évaluer la réponse d'ANGUSTA au besoin médical identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, ANGUSTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANGUSTA 25 microgrammes est :

- **Faible** dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de déclenchement du travail médicalement justifié.
- **Insuffisant** dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement du travail non médicalement justifié.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le déclenchement du travail sur col défavorable, uniquement en cas de déclenchement du travail médicalement justifié et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le besoin thérapeutique partiellement couvert,
- les données d'efficacité du misoprostol versus différents comparateurs,
- mais le manque de donnée robuste permettant d'évaluer la réponse d'ANGUSTA au besoin médical identifié,

la Commission considère que ANGUSTA 25 microgrammes 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 (cf paragraphe 6).

010.3 Population cible

Selon l'INSEE¹⁴, le nombre de naissances vivantes a été estimé à 767 000 en France en 2017. D'après l'Enquête Nationale Périnatale (EPN) 2016¹⁵, les déclenchements ont représenté 22% des accouchements, soit environ 168 740. Une méthode de maturation du col a été employée dans 61,9% des déclenchements, soit environ 104 450 naissances.

Estimation

La population cible est donc estimée à 104 500 patientes par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Bon usage

La Commission rappelle que l'AMM d'ANGUSTA prévoit une administration exclusivement par voie orale et que l'administration de misoprostol par voie vaginale ou par voie orale à des doses supérieures à celles préconisées par l'AMM ne sont pas validées par des données suffisamment robustes pour garantir l'efficacité du déclenchement de l'accouchement tout en assurant la sécurité materno-fœtale.

¹⁴ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926>

¹⁵ Enquête nationale périnatale, rapport 2016 publié en Oct 2017 Ministère des solidarités et de la santé

Annexe 1

Évaluation de la maturation du col selon le score de Bishop.

Cotation	0	1	2	3
Dilatation du col utérin	fermé	1 - 2 cm	3 – 4 cm	≤5
Effacement du col utérin	0 – 30%	40 – 50%	60 – 70 %	> 80 %
Consistance du col utérin	ferme	moyenne	molle	
Position du col utérin	postérieure	centrale	antérieure	
Positionnement de la présentation foetale par rapport aux épines sciatiques	mobile 2 cm au-dessus	amorcée 3 cm au-dessus	fixée <1cm au-dessus	Engagé 1–2cm au-dessous

Valeurs du score : de 0 à 13 ; score ≥ 7 : pronostic favorable (travail de moins de 4 heures chez les multipares).