



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 10 juin 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. MISOONE – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons le quorum.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je n'ai pas eu la réponse sur l'EPI.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Il n'y en a pas eu d'EPI demandée.

M. LE PRÉSIDENT.- Claire présente.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous passons à l'examen de MISOONE, extension d'indication... Mais [REDACTED] est là.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour, vous examinez ce jour une demande d'inscription sur la liste des collectivités de MISOONE 400 µg (misoprostol) en comprimé sécable dans l'extension d'indication suivante : « Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ».

La CT avait précédemment évalué MISOONE dans l'indication de l'IVG médicamenteuse et avait conclu à un SMR important et une absence d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Il s'agit d'un médicament hybride de CYTOTE à la dose de 200 µg, à base de misoprostol, en comprimé sécable. Cette spécialité n'est plus commercialisée en France depuis mars 2018 pour des raisons de pharmacovigilance liées à un usage hors AMM en gynécologie-obstétrique.

Actuellement, il existe deux spécialités remboursées pour la préparation cervicale avant l'IVG chirurgicale, à savoir : une prostaglandine, GYMISO 200 µg à base de misoprostol ; et une anti-progestérone, MIFEGYNE 200 mg à base de mifépristone.

Le dossier repose sur une étude de pharmacocinétique démontrant la bioéquivalence entre MISOONE et CYTOTE. Cette étude a déjà été prise en compte par la Commission lors de l'avis de primo-inscription de MISOONE.

Le dossier repose également sur des données cliniques anciennes issues de la littérature scientifique, dont trois études randomisées versus placebo et une étude randomisée versus dilateurs laminaires. Ces études ont montré la supériorité de MISOONE 400 µg per os trois à quatre heures avant l'aspiration chirurgicale en termes de dilatation du col de l'utérus par rapport au placebo et une efficacité similaire entre MISOONE et les dilateurs laminaires sur ce même critère.

Il y a également une étude observationnelle (MYA) réalisée en France montrant les habitudes de prescription et de dispensation des médicaments utilisés dans la préparation du col de l'utérus avant l'IVG chirurgicale chez 542 femmes entre 2013 et 2014. Les résultats ont montré une

prescription majoritaire du misoprostol à la dose de 400 µg en une prise par voie orale et dans un délai moyen de trois heures avant l'aspiration chirurgicale.

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

Sur la base des données fournies, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue. À présent, je cède la parole au Professeur Luton pour la présentation de son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Dominique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et vous siégez sans lien d'intérêt.

M. Le P^r LUTON.- Absolument.

Pour revenir sur le CYTOTEC, la disparition du CYTOTEC dans cette indication, c'est une grande hypocrisie du laboratoire. Je mets tout le monde à l'aise.

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'est-ce qui est une hypocrisie du laboratoire ?

M. Le P^r LUTON.- Le CYTOTEC, qui était du misoprostol, exactement la même molécule, était vendu 4 centimes le comprimé et il a été remplacé par MISOONE qui vaut quatre fois plus cher.

Les patientes ont besoin de cette molécule pour diverses indications. Jusqu'à présent, c'est GYMISO qui finalement était le plus implanté dans les différentes indications. L'objet de la demande aujourd'hui, c'est que le MISOONE, au dosage de 400 µg puisse lui aussi avoir l'indication de la préparation cervicale dans l'IVG chirurgicale.

Sur un plan pharmacologique, je l'ai mis dans le rapport, nous avons exactement la même biodisponibilité du misoprostol dans la spécialité MISOONE que dans la spécialité CYTOTEC, donc quelque part une bioéquivalence.

Ensuite, comme l'a dit mon prédécesseur, les différentes études montrent que nous avons une efficacité au moins identique au comparateur historique dans la préparation cervicale pour l'IVG chirurgicale.

Pour toutes ces raisons, je pense que la demande du laboratoire est complètement fondée, en termes de SMR et d'ASMR. En fait, finalement, qu'est-ce que cela va apporter de plus ? Cela va apporter un composé supplémentaire et donc nous aurons le choix entre deux spécialités.

Finalement, c'est peut-être mieux de ne pas dépendre d'une seule spécialité pour la même indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Pour la même molécule. Pour GYMISO, dosé à 200 µg, vous en donniez deux.

M. Le P^r LUTON.- Oui, c'est cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Il me semble que cela ne pose pas de problème. C'est la même efficacité. Les effets indésirables sont soulignés et connus de tous. Nous les redonnerons, mais ils sont largement connus. Cela ne pose pas de souci particulier. Ce dossier est assez simple finalement.

Quelqu'un veut-il poser une question ?

M. Le D^r BINARD.- Quelles sont les revendications ?

M. Le P^r LUTON.- SMR important et ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas de question, nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 19 voix

ASMR V : 19 voix

Nous pouvons adopter sur table comme le suggère Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai une mini question. Souhaitez-vous une étude dans le cadre de ce projet d'avis ? Il y avait des problématiques de mésusage dans l'IVG médicamenteuse plutôt que chirurgicale. Est-il utile de demander une étude sur l'usage de MISOONE ?

M. Le P^r LUTON.- Si on le demande, il faudrait aussi le faire sur GYMISO. Je ne pense pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Parfait. Nous adoptons sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons demander : qui s'oppose à une adoption sur table ?

M. LE PRÉSIDENT.- Qui s'oppose ?

(Personne)

Nous considérons que c'est adopté. Merci.