



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

sulprostone
NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre et l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, de môle hydatiforme ou de mort fœtale in utéro.

► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en flacon par rapport à la présentation en ampoule déjà disponible.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'un complément de gamme de la spécialité NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral (sulprostone) sous forme de flacon en verre **dans l'indication « Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero ».**

Ce complément de gamme sous forme de flacon est amené à remplacer la présentation sous forme d'ampoule, déjà inscrite aux collectivités.

Pour rappel, dans son avis initial du 12 novembre 1986, la Commission a octroyé un avis favorable à l'inscription au remboursement à la spécialité NALADOR (sulprostone) dans l'avortement thérapeutique de deuxième trimestre, pour cause maternelle ou fœtale, l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero et dans la dilatation du col préalablement à une interruption de grossesse du premier trimestre. La spécialité NALADOR (sulprostone) n'a, à ce jour, plus l'indication dans la dilatation du col préalablement à une interruption de grossesse du premier trimestre.

En 2002, la spécialité NALADOR a obtenu une autorisation d'étendre son AMM dans « l'hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine ». Cette indication n'a jamais été évaluée par la Commission de la Transparence et n'est donc pas remboursée dans cette indication.

Le laboratoire a également sollicité l'inscription de son complément de gamme NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral (sulprostone) sous forme de flacon en verre dans cette extension d'indication. **Cette demande d'extension d'indication fera l'objet d'un avis distinct.**

02 INDICATIONS

- **« Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero.**
- Hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine. »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NALADOR (sulprostone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre et l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, de môle hydatiforme ou de mort fœtale in utero.

03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CERVAGEME 1 mg, ovule (géméprost) <i>NORDIC PHARMA</i>	Oui	En obstétrique : <ul style="list-style-type: none"> • au cours du premier trimestre de la grossesse, dans la préparation pré-opératoire du col utérin dans l'interruption volontaire de grossesse, les rétentions après interruption volontaire de grossesse et les fausses couches spontanées ; • au cours du deuxième trimestre de la grossesse, dans l'expulsion du contenu utérin dans les ruptures de membrane, les grossesses arrêtées, les interruptions thérapeutiques de grossesse. 	1985 (Inscription)	Avis favorable à l'inscription au remboursement	Non disponible	Oui (collectivités)

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol) disposent d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation^{1,2} depuis le 16 février 2018 dans la « prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales in utero (MFIU) au-delà de 14 SA, en association à la mifépristone » ; elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de NALADOR (sulprostone).

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NALADOR (sulprostone) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau (CERVAGEME) ainsi que les spécialités GYMISO (RTU) et MISOONE (RTU).

¹ ANSM - Recommandation Temporaire d'Utilisation – Misoprostol - février 2018 <https://ansm.sante.fr/uploads/2019/02/04/7690962faa09aeb19f0751480f91be90.pdf>

² HAS - Recommandation Temporaire d'Utilisation – Misoprostol - février 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/cte_val_reco_rtu_annexe_misoprostol_img_mf_cd_2018_03_14.pdf

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

► L'interruption de grossesse pour motif médical est un acte qui doit être pratiqué dans un cadre assurant la sécurité de la femme qui y a recours. Elle est pratiquée quand la poursuite de la grossesse peut mettre en péril grave la santé de la mère ou quand il peut exister une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic².

► La spécialité NALADOR (sulprostone) est utilisée dans le cadre de l'interruption médicale de grossesse au cours du deuxième trimestre.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses sous forme orale (GYMISO et MISOONE sous RTU) et sous forme d'ovule (CERVAGEME).

► NALADOR (sulprostone) est une alternative thérapeutique en association à un anti-progestérone dans l'interruption médicale de grossesse au cours du deuxième trimestre et l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero. Son usage est cependant limité en raison des conditions de conservation (température inférieure à 8°C) et de son profil de tolérance, en particulier sur le plan cardiovasculaire².

Intérêt de santé publique

NALADOR (sulprostone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par NALADOR (sulprostone) est important dans l'indication « interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero »

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.

04.3 Population cible

La population cible de NALADOR (sulprostone) correspond aux patientes devant subir une interruption médicale de grossesse (IMG) au cours du deuxième trimestre ou une expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero.

Selon les données de l'agence de biomédecine en 2016³, 7 366 attestations de particulière gravité en vue d'une IMG ont été déclarées par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. Il est à noter qu'il s'agit de l'enregistrement des attestations d'IMG, et non du nombre d'IMG réalisé. Aucune donnée disponible ne permet d'évaluer le nombre d'IMG au cours du deuxième trimestre. Le taux de mort fœtale in utero (MFIU) est estimé entre 6 et 7 pour 1 000 grossesses^{Erreur ! Signet non défini.}. Selon les données du PMSI, 842 000 grossesses (incluant les accouchements par voie basse ou par césarienne, les interruptions médicales de grossesse) ont eu lieu en 2016. Par extrapolation, le nombre de MFIU est estimé entre 5 000 et 6 000 par an¹. Aucune donnée disponible ne permet d'évaluer le nombre d'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet ou de môle hydatiforme.

La population cible de NALADOR (sulprostone) dans l'interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre et dans l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero est estimée à un maximum de 13 300 patientes par an.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23/06/2021 Date d'examen et d'adoption : 21/07/2021
Présentation concernée	<u>NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral</u> 1 flacon en verre de 2 ml (CIP : 34009 550 796 1 3)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 26/11/1985 Date d'extension d'indication dans l'hémorragie du post-partum : 06/02/2002
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)
Code ATC	G02AD05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire