

**Arrêt de commercialisation de la spécialité Cytotec  
CR de réunion à l'ANSM le 20 novembre 2017**

- Tour de table de présentations : HAS, MG, Ordre des médecins, Planning Familial, CNGOF (Vayssière + Nisand), Ciane, Timéo, Le lien, SF orthogénistes, Ordre des SF, Ordre des Pharmaciens, Revo, & ANSM.
- Présentation de JM Race sur l'actualité du problème pour le 1/3/18 : arrêt du cytotec pour la France AMM depuis 86 en gastro entéro. Utilisation exclusive en GO sans AMM en particulier dans l'IVG, le déclenchement et l'IMG. Recueillir l'avis de tout le monde sur le sujet. Gendarme du médicament = ANSM. Gymiso (Linepharma) (20 000 boîtes/an) et MisoOne (Exelgyn) 8 000 boîtes/an ont des AMM pour préparation du col et IVG médicamenteuses jusqu'à 7 SA. Ces AMM sont réservées à l'usage professionnel et collectivités. L'ANSM a demandé aux labos d'en fabriquer plus et ils ont augmenté leur production pour atteindre un million de cp et suivre ainsi la demande prévue sur le misoprostol à la disparition du Cytotec. Ils ont obtenu de plus une diversification des producteurs de substance active pour ne pas risquer une rupture de la disponibilité du produit. Les marchés publics sont revus actuellement. Mise à disposition pour la ville par Nordic Pharma MisoOne d'un blister à un cp de Misoprostol.

Liste des produits disponibles pour le déclenchement du travail entre 25 et 50 µg. Misodel trop dosé donc non commercialisé. AMM européenne pour Augusta à 25 µg/2h et 50 µg/4h par voie orale à chaque fois (labo Azanta) est en cours d'extension à la France sur une procédure européenne pour 14 pays qui semble bien avancée.

Autres indications du Misoprostol : Pas d'AMM pour l'IVG au-delà de 7 SA ni pour l'IMG ni pour la MFIU, ni pour les FC spontanées, ni pour la préparation à l'insertion d'un DIU ou la préparation avant hystéroscopie. Balance bénéfique/risque et évaluation de la sécurité et respect des AMM pour protéger les patients, mais aussi les médecins car depuis 2011 la prescription hors-AMM est très encadrée par la loi. La prescription hors-AMM semble majorer les risques à cause des variations de posologie. Les prescriptions hors-AMM doivent donc être encadrées et évaluées.

Evolutions possibles : nouvelles AMM (le prix n'est pas le pb de l'ANSM mais c'est celui des pharmacies hospitalières et des collègues du privé), ou faire une RTU en attendant que les labos veuillent bien demander une AMM. Recommandations de bonnes pratiques de la HAS et des Sociétés savantes en contradiction les unes par rapport aux autres.

Gymiso et MisoOne qui ne sont pas des génériques mais des médicaments princeps, ce qui leur permet d'avoir une autre indication que le cytotec, n'ont fait l'objet d'aucune étude scientifique et ont cependant obtenu leur AMM en 2001 grâce aux études faites et publiées sur le cytotec (petit rappel nécessaire pour l'auditoire).

C'est une 1<sup>ère</sup> réunion et il en faudra d'autres.

Débats :

Evaluation du nombre de boîtes nécessaires à hauteur d'un million de cp de Misoprostol.

On connaît le nombre d'IVG médicamenteuses et il ne faudrait pas qu'on sous-estime la production nécessaire. Les labos ont joué le jeu et s'adaptent en termes de production (et ils

y trouvent leur intérêt). Ces médicaments sont en prix libres alors que le forfait pour les médecins qui l'achètent est fixe. Ces médicaments sont inscrits aux collectivités et réservés aux professionnels

Cytotec = 24 cts le cp,

Gymiso = 6 euros le cp

Le point de vue des patientes CIANE : les femmes regrettent de ne pas avoir accès à l'information car elles n'ont pas la boîte et il faut que les gynécologues remettent la boîte et la notice pour qu'elles puissent la lire.

Ces produits sont inscrits sur la liste collectivités et SS et le prix est discuté entre les collectivités mais certains pharmaciens ne respectent pas la réglementation.

Rappel d'une association de patients connectée avec l'UFC (Ceretti) un peu agressive sur la manière d'utiliser les médicaments hors-AMM : Il rappelle de nombreuses saisines déposées auprès du défenseur des droits sur les infractions des prescripteurs qui ne délivrent pas d'information préalable alors que d'autres produits ont l'AMM, pas d'info du patient, pas de consentement, et rien n'est documenté dans le dossier patient. Ces histoires n'ont pour raison d'être que des économies de bouts de chandelle faites par des médecins libéraux qui augmentent leur marge sur le forfait et pareil du côté hospitalier. Or l'obstétrique a près de 50% de hors-AMM, par exemple la Nifédipine n'a pas d'AMM pour l'instant.

Le Ciane qui s'oppose frontalement à l'utilisation du Misoprostol dans l'accouchement demande où en est la procédure d'AMM d'Angusta.

IN : Quid de la RTU que nous avons décidé voilà plus d'un an sur le Misoprostol ? Réponse ANSM : « On en parle après »

CV : Quid de l'IVG après 7 SA. Réponse ANSM : « On en parle après »

Prix du Gymiso en ville : 14 à 20 euros et la Mifégyne va de 49 et 87 euros

Augmentations de prix pour les pharmacies hospitalières où on quintuple les budgets à une période où elles ne vont pas pouvoir suivre. Réponse ANSM : cela a été anticipé par la DGOS où l'information a été donnée et pour cela on va trouver de l'argent.

Discussion avec Anne Loirette (Assoc TIMEO) sur la légitimité du Misoprostol dans le déclenchement du travail qui reparle constamment de la demi-vie du Misoprostol.

MFPF rappelle les menées des anti IVG. Les femmes veulent une information claire et objective pour l'IVG médicamenteuse. Le cytotec provoque une FC et les femmes manquent d'information. Forfait à 190€ ne suffira plus à cause du prix.

Attention à la prescription hors-AMM quand il existe des alternatives thérapeutiques, la messe est dite pour le juge semble-t-il même si on a renseigné le dossier sur l'information donnée et comprise.

Evolutions possibles :

IVG & IMG : faire évoluer les AMM et le cas échéant RTU si trop long. L'ANSM va piloter un groupe de travail avec les professionnels et les usagers pour voir ce qui est possible en matière de RTU qui devra être discutée également avec les labos.

Faucher : Medabon commercialisé dans 14 pays européens et enregistré jusqu'à 9 SA. C'est un combi pack qui n'a pas paru utile d'être retenu en France jusque-là car les prescripteurs ne pouvaient pas faire varier les doses des médicaments respectifs. Il est vrai que les pays qui ont validé le Medabon ne souffrent pas de la disparition du cytotec.

Pas d'associations de patientes connues sur l'IVG et le Ciane ne se sent pas de jouer ce rôle.

IN pour le CNGOF : d'accord avec la création d'un groupe de travail pour harmoniser la dispensation du Gymiso et de MisoOne avec les RPC du CNGOF en 2016 étant entendu qu'on ne touchera pas aux RPC.

UFC va se mobiliser de même que les associations de patients.

Voies jugales et sublinguales vont peut-être évoluer

FC spontanées seront incluses dans le groupe de travail

#### Déclenchement de l'accouchement :

Aussi un groupe de travail mais Augusta en cours de procédure d'AMM semble-t-il très avancée.

Hors de question pour le déclenchement du travail à terme d'utiliser Gymiso ou MisoOne. Une circulaire sera envoyée à tous les membres du CNGOF pour ne plus utiliser pour l'instant de misoprostol dans le déclenchement du travail à terme sur enfant vivant.

Anne Loirette : pas besoin de misoprostol qui a une trop longue demi-vie et donc il ne peut pas être utilisé quelle que soit la dose. Elle lutte contre l'AMM d'Angusta qui n'aurait pas d'essai clinique et qui aurait des conflits d'intérêts et on aurait aucune donnée sur la comparaison avec le Propess. CV répond point par point, notamment parle de la rétractation du World Report sur les « Misused du Misoprostol par les français » paru dans le Lancet 28/10 : l'association TIMEO avait évoqué des cas de ruptures utérines avec Angusta ce qui s'est avéré inexact d'où la rétractation.

Martin semble défendre Angusta.

Un seul groupe de travail finalement où on fera un point très précis sur les deux sujets.

Cereti : est-ce qu'on peut barrer un produit qui a l'AMM européenne ? Oui si on arrive à le faire barrer sur tout le territoire européen. Chances nulles qu'on ait une objection majeure pour s'isoler de la procédure européenne. C'est ce qui s'est passé pour le Diantalvic où les Anglais ont réussi à le faire retirer de toute l'Europe. Aucune chance a priori qu'on arrive à cela avec Angusta.

CV dit qu'il y a une littérature énorme sur les doses de Misoprostol et sur l'innocuité. Il y a plus d'hypertonie avec la Dinoprostone. Le Bricanyl arrête les contractions après Misoprostol.

En conclusion : réunion pléthorique et seule contribution réelle c'est de constituer un groupe de travail.

Ma conclusion supplémentaire est d'envoyer le papier suivant soumis à vos critiques à l'ensemble de notre fichier de membres :

***« Le CNGOF recommande à ses membres de cesser provisoirement d'utiliser le misoprostol sous quelque forme que ce soit dans le déclenchement du travail à terme sur enfant vivant avant de disposer d'une AMM pour Augusta (25µg de Misoprostol). Dans l'état actuel de la jurisprudence, un accident dans ce contexte, alors qu'il existe des produits certes moins efficaces et plus chers mais qui ont l'AMM pour cette indication, exposerait à un risque médico-légal pour non-respect de la législation sur les prescriptions hors-AMM. »***

Israël Nisand

Président du CNGOF