

ANNEXE 1

- Formulaire d'information destinée à la patiente.
- Feuille de recueil du consentement écrit.

ANNEXE 2

- Fiche de recueil d'évènement indésirable sérieux.



➤ A COMPLETER EN CAS :

- d'évènement indésirable mettant en jeu le pronostic vital
- de décès
- de découverte d'un cancer ou d'une anomalie congénitale
- d'évènement indésirable nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- d'évènement indésirable entraînant des séquelles ou évoluant sur un mode chronique
- de surdosage

QUELLE QUE SOIT LA RELATION AVEC LE MEDICAMENT ETUDIEE

- La première copie doit être envoyée au moniteur, la seconde doit être conservée par l'investigateur, la troisième doit être incluse dans le cahier d'observation.
- Soyez aussi complet et précis que possible dans la description de l'histoire médicale.
Dans la mesure du possible, joindre une copie des examens complémentaires pertinents et faire parvenir une copie du compte-rendu d'hospitalisation dès qu'il est disponible.

ESSAI CLINIQUE
FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE

PROTOCOLE/INVESTIGATEUR

Numéro de protocole : _____

Numéro de centre : _____

Indication : _____

Nom de l'investigateur : _____

Adresse : _____ Pays : _____

PATIENT

Numéro attribué dans l'étude _____

Numéro de pharmacovigilance (local) _____

Initiales _____

Age

a m

Sexe

M F

Poids

kg g

Taille

m cm

Profession : _____ Origine ethnique : _____

Antécédents pertinents : _____

Intolérance médicamenteuse : Non Oui Inconnue
Médicaments incriminés : _____

EVENEMENT INDESIRABLE

Date de survenue _____
j m a

Description : _____

Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) nécessaire ? Oui Non

Traitement : _____

EVOLUTION Guérison complète Chronicité ou séquelle

FINALE : Effet toujours en cours Inconnue

Décès

► Date _____
j m a

ESSAI CLINIQUE
FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE

PROTOCOLE/INVESTIGATEUR

Numéro de protocole :

Numéro de centre :

Indication : _____

Nom de l'investigateur : _____

Adresse : _____ Pays : _____

PATIENT

Numéro attribué dans l'étude

Numéro de pharmacovigilance (local)

Initiales

Age
a m

Sexe M F

Poids
kg g

Taille
m cm

Profession : _____ Origine ethnique : _____

Antécédents pertinents : _____

Intolérance médicamenteuse : Non Oui Médicaments incriminés : _____

Inconnue

EVENEMENT INDESIRABLE

Date de survenue
j m a

Description : _____

Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) nécessaire ? Oui Non

Traitement : _____

EVOLUTION Guérison complète Chronicité ou séquelle

FINALE : Effet toujours en cours Inconnue

Décès

> Date
j m a

> Autopsie Oui Non

ESSAI CLINIQUE
FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE

PROTOCOLE/INVESTIGATEUR

Numéro de protocole :

Numéro de centre :

Indication : _____

Nom de l'investigateur : _____

Adresse : _____ Pays : _____

PATIENT

Numéro attribué dans l'étude

Numéro de pharmacovigilance (local)

Initiales

Age

a m

Sexe

M F

Poids

kg g

Taille

m cm

Profession : _____ Origine ethnique : _____

Antécédents pertinents : _____

Intolérance médicamenteuse : Non Oui Médicaments incriminés : _____

Inconnue

EVENEMENT INDESIRABLE

Date de survenue
j m a

Description : _____

Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) nécessaire ? Oui Non

Traitement : _____

EVOLUTION Guérison complète Chronicité ou séquelle

FINALE : Effet toujours en cours Inconnue

Décès

> Date
j m a

RESUME

(Description précise de l'histoire médicale concernant l'évènement)

RESUME

(Description précise de l'histoire médicale concernant l'évènement)

17-08-11

RESUME

(Description précise de l'histoire médicale concernant l'évènement

MEDICAMENT ETUDE

Code _____

Schema d'administration
dose unités fréquence/j

Date de traitement :

Voie d'administration : _____ _____

Début : - j m a

Fin : j m a

En cours

**Administration du médicament
après le début de la réaction :**

Resultats immédiats:

Poursuivi même dose Interrompu Amélioration Sans changement NA*
Réduit NA* Aggravation Ininterprétable

Réadministration :

Réapparition de la réaction :

Non Oui NA* Non Oui NA*
Date : j m a Ininterprétable

* Non applicable

MEDICAMENTS ASSOCIES

Nom	Dose/ 24 heures	Date de début	Date de fin	Indication
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

RELATION CAUSALE

Opinion de l'investigateur :

exclue peu probable
possible probable très probable
non évaluable expliquez pourquoi : _____

Cette fiche a été remplie ➤ le j m a

➤ Nom du moniteur et signature : _____

➤ par : _____

➤ fonction : _____

➤ signature : _____

MEDICAMENT ETUDIE

Nom _____
ou
Code

Schéma d'administration :
dose _____ unités _____ fréquence/j _____

Voie d'administration : _____ _____

Date de traitement :

Début : - -
j m a

Fin : - -
j m a

En cours

**Administration du médicament
après le début de la réaction :**

Resultats immédiats:

Poursuivi même dose Interrompu Amélioration Sans changement NA*
Réduit NA* Aggravation Ininterprétable

Réadministration :

Réapparition de la réaction :

Non Oui NA* Non Oui NA*
Date : - -
j m a Ininterprétable

* Non applicable

MEDICAMENTS ASSOCIES

Nom	Dose/ 24 heures	Date de début	Date de fin	Indication
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

RELATION CAUSALE

Opinion de l'investigateur :

exclue peu probable
possible probable très probable
non évaluable
expliquez pourquoi : _____

Cette fiche a été remplie > le - -
j m a

> Nom du moniteur et signature : _____

> par : _____

> fonction : _____

ANNEXE 3

Déclaration d'Helsinki

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.



LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL, INC

L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE, INC.

28, AVENUE DES ALPES - 01210 FERNEY-VOLTAIRE - FRANCE

Adresse télégr.:
WOMEDAS, FERNEY-VOLTAIRE

Téléphone: 50 40 75 75
Télex: 385755F WMASFVF

Septembre 1989

17.C
Original: anglais

DECLARATION D'HELSINKI

de

L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Adoptée par la 18e Assemblée Médicale Mondiale
Helsinki, Finlande, Juin 1964

Amendée par les
29e Assemblée Médicale Mondiale
Tokyo, Japon, Octobre 1975
35e Assemblée Médicale Mondiale
Venise, Italie, Octobre 1983

et la

41e Assemblée Médicale Mondiale
Hong-Kong, Septembre 1989

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'être humain. Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants: "la santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Ethique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale.

L'objet de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques: ceci s'applique spécialement à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'occuper sur l'expérimentation portant sur l'homme.

MIF 004314

essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoires à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I. PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis pour examen, commentaire et conseil à un comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur et du sponsor, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales.
3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.
4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.
6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.
9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.
11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.
12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II. RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AUX SOINS MEDICAUX
(Recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.

3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au I-2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale à des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

III. RECHERCHE BIOMÉDICALE NON THÉRAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche biomédicale non clinique)

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.
 2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
 3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
 4. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
-

ANNEXE 4

Assurance

ATTESTATION D'ASSURANCE
DE LA RESPONSABILITE CIVILE PROFESSIONNELLE DES PERSONNES VISEES
par La Loi N° 88.1138 du 20 Décembre 1988 modifiée

_____ atteste que le contrat
souscrit par La Société ROUSSEL UCLAF, 35 Boulevard des Invalides - 75007
PARIS -, sous le n° 6.746.570 B garantit la Responsabilité Civile des :

LABORATOIRES ROUSSEL
97 Rue de Vaugirard
75006 PARIS

en leur qualité de promoteur de recherches biomédicales, ainsi que celle
de tout intervenant, conformément aux dispositions de l'Article L.209.7 du
Code de La Santé Publique, pour la recherche dénommée :

"Efficacité et tolérance de la mifepristone (RU 486) à la dose de 600 mg
en prise unique en association au Misoprostol comme alternative à
l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesses d'âge inférieur ou
égal à 49 jours d'aménorrhée"

Ce contrat comporte des garanties conformes à celles prévues par le Décret
91.440 du 14 Mai 1991.

La présente attestation n'implique qu'une présomption de garantie à la
charge de l'Assureur.

Fait à Paris, le 21 Juin 1991
Pour servir et valoir ce que de droit

POUR LA SOCIETE :



DOMAINE THERAPEUTIQUE
ENDOCRINOLOGIE

PRO. Octobre 92

VERSION FINALE

*Ex 18
Dr Aubenay, Paris
6.27/28 96*

PROTCOLE FF/92/486/24.

EFFICACITE ET TOLERANCE DE LA
MIFEPRISTONE (RU 486) ADMINISTREE
A LA DOSE DE 600 MG EN PRISE UNIQUE
EN ASSOCIATION AU MISOPROSTOL
EN ALTERNATIVE A L'ASPIRATION UTERINE
POUR L'INTERRUPTION DE GROSSESSE D'AGE INFERIEUR
OU EGAL A 63 JOURS D'AMENORRHEE

ETUDE MULTICENTRIQUE EN OUVERT.

PROMOTEUR:

ROUSSEL SANTE R ET D
102, Route de Noisy
93230 ROMAINVILLE
Tel: _____
Fax: _____

COORDINATEUR:

ROUSSEL UCLAF
102, Route de Noisy
93230 ROMAINVILLE
Tel: _____
Fax: _____

MONITEURS:

ROUSSEL UCLAF
102, Route de Noisy
93230 ROMAINVILLE
Tel: _____
Fax: _____

LABORATOIRES ROUSSEL
97, rue de Vaugirard
75006 Paris
Tel: _____

Dr. Veronique TARGOSZ
LABORATOIRES ROUSSEL
97, rue de Vaugirard
75006 Paris
Tel: (1) 40 62 44 57

PHARMACOVIGILANCE:

Dr. Catherine DUBOIS
ROUSSEL UCLAF
102, Route de Noisy
93230 ROMAINVILLE
Tel: (1) 49-91-46-96
Fax: (1) 49-91-43-41

ASSURANCE DE QUALITE:

ROUSSEL UCLAF
102, Route de Noisy
93230 ROMAINVILLE
Tel: _____
Fax: _____

INVESTIGATEURS:

Dr. E. AUBENY
Hôpital Broussais
Centre d'Orthogénie
96, rue Didot
75014 PARIS
Tel: (1) 43 95 95 95

Dr. BOGHOSSIAN
Hôpital henri Duffaut
Service de gynécologie/obstétrique
Tour Mère-Enfant
305, rue Raoul Follereau
84000 AVIGNON
Tel: 90 80 33 33

Dr. JOURDAN - Dr. VANDENBOSSCHE
Hôpital Joseph Ducuing
Centre d'Orthogénie
15, rue de Varsovie
31000 TOULOUSE
Tel: 61 77 34 00

Dr. MISSEY KOLB
C.H. Centre d'Orthogénie
4, rue Baronne Gérard
78104 ST GERMAIN EN LAYE
Tel: 39 73 92 01

Dr. NENY
Hôpital Bretonneau
Centre d'Orthogénie
2, bd. Tonellé
37044 TOURS
Tel: 47 47 47 47

Dr. MARIA
Centre Hospitalier
Intercommunal
Sce de Gynéco/Obstétrique
40 Allée de la Source
92195 Villeneuve St. Georges
Tel: 43 86 20 00

Dr. RETTEL
Hôpital N.D. de Bon Secours
Service de gynécologie
1, pl. de Vigneulles
B.P. 1065
57038 METZ CEDEX
Tel: 87 55 31 31

Dr. SCHARFMAN
Hôpital de la Fraternité
20, avenue Julien Lagache
B.P. 359
59065 ROUBAIX CEDEX
Tel: 20 99 32 30
20 54 31 33 (Cabinet)

Dr. VAN GEEM
C.H. Service d'Orthogénie
Avenue Désandrouins
59300 VALENCIENNES
Tel: 27 14 34 23
27 29 71 73

Dr. VITANI
Hôpital de la Croix Rousse
Centre d'Orthogénie
93, Gde rue de la Croix Rousse
69317 LYON CEDEX
Tel: 78 29 87 33

Dr. WANG
Clinique de Montrouge
24, rue Perrier
92120 MONTROUGE
Tel: 46 57 12 45
45 86 79 00 (Cabinet)

SOMMAIRE

1	Introduction	p 1
2	But de l'étude	p 3
3	Description de l'étude	p 3
4	Choix des sujets	
	4.1 Nombre de sujets nécessaires	p 4
	4.2 Critères d'inclusion	p 4
	4.3 Critères d'exclusion	p 5
5	Traitement	p 5
	5.1 Mifepristone	p 5
	5.2 Misoprostol	p 6
	5.3 Gestion des produits	p 6
	5.4 Traitements associés	p 7
6	Critères d'évaluation	
	6.1 Efficacité	p 7
	6.2 Tolérance	p 8
7	Déroulement de l'essai	
	7.1 J1 Bilan initial	p 9
	7.2 J3 Administration du Misoprostol	p 9
	7.3 J 15 Visite de contrôle	p 11
8	Recueil et analyses des données	
	8.1 Recueil des données	p 11
	8.2 Analyse statistique	p 12
9	Amendement au protocole	p 12
10	Evénements indésirables	
	10.1 Evénement indésirable bénin	p 12
	10.2 Evénement indésirable sérieux	p 13
11	Patientes perdues de vue et sorties d'essai	p 15
12	Notification aux autorités	p 15
13	Ethique	
	13.1 Consentement	p 15
	13.2 CCPPRB	p 16
14	Confidentialité	p 16

SOMMAIRE (suite)

15	Suivi de l'étude et contrôle de qualité	p 16
16	Durée de l'étude	p 17
17	Assurance	p 17
18	Publication	p 17
19	Engagement et responsabilité de l'investigateur	p 17
	Check list	p 19
	Bibliographie	p 21

ANNEXES

Annexe 1	Information destinée à la patiente et consentement éclairé
Annexe 2	Formulaire "Recueil d'un Evénement Indésirable sérieux".
Annexe 3	Déclaration d'Helsinki
Annexe 4	Assurance

1. INTRODUCTION

La Mifépristone est un composé anti-progestérone synthétisé par ROUSSEL UCLAF. Des études antérieures ont montré qu'il est capable par lui-même d'interrompre environ 80% des grossesses d'âge inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée (JA) (1) lorsqu'il est donné à la dose de 600 mg per os en une prise. Au-delà de cette date, l'efficacité du produit seul diminue rapidement (chute d'environ 10 % du taux de succès par semaine d'aménorrhée supplémentaire). Des travaux suédois (2), écossais (3) et français (4-5) ont montré que l'association de la Mifépristone à une faible dose d'un analogue synthétique de prostaglandine (sulprostone 0.25 mg ou Géméprost 1 mg) permet l'interruption et l'expulsion complète de la grossesse dans 95% des cas pour des aménorrhées allant jusqu'à 49 jours.

Le délai optimum entre la prise de la Mifépristone et l'administration de la prostaglandine est de 36 à 48 heures. En effet, la dilatation cervicale provoquée par la Mifépristone est plus grande à 48 heures qu'elle ne l'est à 24 heures, et la sensibilisation du muscle utérin à l'action contracturante des prostaglandines est maximale 36 à 48 heures après la prise de Mifépristone (6,7).

La Mifépristone a été enregistrée en France en décembre 1988 comme alternative médicale à l'aspiration utérine de grossesse de 49 JA au maximum; les règles de prescription alors préconisées étaient l'administration de 600 mg (3 comprimés de 200 mg) de Mifépristone, en une prise à J1, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de Géméprost (Cervagème[®]) par voie vaginale, ou de 0,25 mg de Sulprostone (Nalador[®]) par voie intramusculaire. L'efficacité de la méthode (interruption et expulsion complète de la grossesse) était d'environ 95%.

Dans les 4 heures suivant la prostaglandine, les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des contractions utérines douloureuses chez environ 80% des femmes, des nausées chez 34%, des vomissements chez 15%, de la diarrhée chez 7,5% et un malaise chez environ 1% (5).

Les autres effets indésirables le plus souvent notifiés, en dehors de cette période de 4 heures suivant la prostaglandine, ont été des contractions utérines douloureuses (1,6%), des céphalées (1%), des troubles digestifs : nausées (0,8%), vomissements (0,5%), des éruptions cutanées (0,2%) (8). Les saignements utérins ont nécessité un geste endo-utérin à visée hémostatique dans 0,8% des cas, et une transfusion dans 0,1% des cas.

Sur l'ensemble des femmes ayant eu recours à la méthode (environ 80 000) 3 effets indésirables sévères à type d'infarctus du myocarde ont été notifiés ; l'évolution a été fatale dans un des cas. Ces infarctus semblent liés à un spasme coronarien et sont tous survenus dans les 4 heures suivant l'injection de sulprostone. Les 3 patientes concernées étaient toutes d'âge supérieur à 30 ans et fumeuses. Ces spasmes coronariens sont très probablement imputables à la sulprostone. Ils ont également été décrits après injection isolée de sulprostone(9) et ont conduit au retrait de la forme intramusculaire de la Sulprostone.

Au vu de ces accidents, il a été décidé de rechercher si d'autres prostaglandines que celles antérieurement étudiées ne pouvaient pas être associées à la Mifépristone.

Le Misoprostol est un dérivé synthétique de la série PGE₁ (15-desoxy 16-hydroxy 16 méthyl analogue) administré par voie orale à la dose de 4 comprimés de 0,2 mg par jour pour le traitement ou la prévention des lésions ulcéreuses, gastriques ou duodénales (10).

Ce produit est très largement prescrit et aucun effet cardio-vasculaire grave n'a été publié jusqu'à présent. Les données de pharmacovigilance sont favorables (11).

Malgré un tropisme essentiellement digestif, le Misoprostol conserve une activité de stimulation du muscle utérin (12, 13) et est donc contre indiqué dans son indication actuelle chez les femmes enceintes ou chez les femmes en période d'activité génitale qui n'ont pas une méthode efficace de contraception.

Une étude faite en France, chez 500 femmes a montré que la prescription de 600 mg de Mifépristone, suivi 48 heures plus tard par 2 comprimés de Misoprostol permettait l'interruption et l'expulsion complète de 96,9% des grossesses (intervalle de confiance au risque 5% : 94,1 - 97,7%) de 49 JA au maximum (14). L'expulsion est survenue en moyenne 12 heures après l'administration de Misoprostol, 61% des femmes ont expulsé dans les 4 heures suivant cette administration et 87% dans les 24 heures. La durée moyenne des saignements utérins a été de 8,7 jours. La baisse moyenne du taux d'hémoglobine entre le jour de la prise de Mifépristone et la visite de contrôle a été de 0,7g/dl. Ces résultats sont similaires à ce qui avait été observé avec le géméprost ou la Sulprostone. Dans les 4 heures suivant l'administration de Misoprostol, 80% des femmes ont signalé des contractions utérines douloureuses qui ont nécessité un traitement antalgique mineur dans 20% des cas. Durant cette même période, les autres effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des nausées dans 43% des cas, des vomissements dans 17% et de la diarrhée dans 14%. Ces symptômes n'ont que très rarement nécessité un traitement. En dehors de la période de 4 heures suivant l'administration de Misoprostol, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (4,3%), des céphalées (4,2%), des contractions utérines douloureuses (3,2%), des vomissements (3,0%) et une asthénie (2,6%).

Ces résultats ont conduit à l'enregistrement en France en mai 1992 de l'association Mifépristone - Misoprostol dans l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal à 49 JA.

Une autre étude française mise en place par un investigateur, selon un schéma thérapeutique similaire chez 229 patientes, a montré que l'expulsion ovulaire avait lieu, chez 60,1% des femmes, dans les 3 heures qui suivent l'administration des 2 comprimés de Misoprostol. L'expulsion est survenue entre la 3^e et la 4^e heures dans 14,6% des cas. Les 55 patientes n'ayant pas eu d'expulsion au bout de 4 heures ont alors reçu un 3^e comprimé de Misoprostol, et sont restées sous surveillance pendant 2 heures supplémentaires. Trente d'entre elles, soit 13,7% du total des patientes ont eu une expulsion complète durant les 2 heures de surveillance.

Ainsi, avec cette méthode modulable au niveau de la dose du Misoprostol administré, l'expulsion ovulaire est survenue dans le Centre chez 88,4% des femmes. Le taux de succès dans cette étude a été de 99,6%, il n'y a eu en effet qu'un échec (rétention placentaire).

La tolérance a été jugée satisfaisante, tant sur le plan de l'intensité des douleurs que sur celui des saignements.

En Grande Bretagne, la Mifépristone est enregistrée en association au Géméprost (1mg) dans l'interruption volontaire de grossesse d'âge inférieur ou égal à 63 JA. En effet dans une étude chez 957 femmes (15) demandant l'interruption d'une grossesse de 63 JA au maximum, le taux de succès global a été de 94,8% (intervalle de confiance au risque 5% : 93,4 - 96,2%). Dans cette étude, les taux de succès ne différaient pas significativement selon l'âge de la grossesse: inférieur à 50 JA ou compris entre 50 et 63 JA.

Un geste endo-utérin à visée hémostatique et une transfusion sanguine ont dû être pratiqués chez 7 femmes (0,7%) en raison de l'abondance des saignements. La perte sanguine moyenne a été mesurée dans 1 centre chez 114 femmes et était de 75,5 ml (extrêmes 15 - 447 ml). Ceci est similaire à la perte sanguine observée lors des interruptions chirurgicales de grossesse (16). La baisse de l'hémoglobine observée entre la date de la prise de Mifépristone (J1) et la visite de contrôle à J10 a été inférieure ou égale à 0,2 g/dl chez 95% des patientes. Les effets indésirables ont été similaires à ceux qui ont été observés dans les autres études.

En Grande Bretagne, un investigateur a également étudié l'efficacité de la Mifépristone en association au Misoprostol (3 comprimés) chez 100 femmes demandant l'interruption d'une grossesse d'âge inférieur ou égal à 56 JA (17). Le taux de succès a été de 93% quel que soit l'âge de la grossesse: inférieur à 50 JA ou compris entre 50 et 56 JA. La tolérance de la méthode a été satisfaisante. Un geste endo-utérin a été nécessaire dans 1 cas et il n'y a pas eu de transfusion. La baisse moyenne de l'hémoglobine entre le jour de la prise de la Mifépristone (J1) et la visite de contrôle (J8) a été de 0,7g/dl.

Compte tenu de ces données, nous nous proposons d'évaluer l'efficacité de la Mifépristone (600mg) en association au Misoprostol administré à la dose de 0,4mg (2 comprimés) ou 0,6mg (3 comprimés) si nécessaire, dans l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal à 63 JA, pour juger:

- si les résultats observés en Grande Bretagne peuvent s'appliquer à une prostaglandine différente du Géméprost; ceci permettrait d'harmoniser les règles de prescription de la Mifépristone entre la France et la Grande Bretagne.
- Si, en l'absence d'expulsion dans les 3 heures qui suivent la prise des 2 premiers comprimés de Misoprostol, l'administration d'un 3^e comprimé permet d'augmenter le pourcentage d'expulsion pendant la phase de surveillance dans le centre et peut être l'efficacité de la méthode.

2. BUT DE L'ETUDE

Cette étude est destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une prise unique de 600mg de Mifépristone, en association à 2 ou 3 comprimés de 0,2mg de Misoprostol, administrés 36 à 48 heures plus tard, pour l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal à 63 JA, dans le cadre de la loi sur l'interruption volontaire de grossesse en France.

3. DESCRIPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude multicentrique, qui sera menée dans 11 centres, en ouvert, et dont le schéma thérapeutique est le suivant:

- * au jour 1 en présence de l'investigateur, une fois vérifiés les critères d'inclusion:

prise de 600 mg de Mifépristone (3 comprimés)

- * Au jour 3, c'est à dire 36 à 48 heures après la prise de Mifépristone:
- Administration de 2 comprimés de Misoprostol à 0,2 mg en une prise, en présence de l'investigateur.
- La femme est gardée sous surveillance en milieu hospitalier pendant 3 heures.
- Si 3 heures après l'administration des 2 comprimés de Misoprostol, l'expulsion a eu lieu, la femme sera gardée sous surveillance pendant 1 heure supplémentaire.
- Si 3 heures après l'administration des 2 comprimés de Misoprostol, l'expulsion n'a pas eu lieu, l'investigateur administrera un troisième comprimé de Misoprostol à la patiente. Celle-ci sera gardée sous surveillance en milieu hospitalier pendant 2 heures supplémentaires.

L'efficacité et la tolérance du traitement seront appréciées 10 à 18 jours après la prise de la Mifépristone, lors d'une visite de contrôle.

4. CHOIX DES SUJETS

4.1. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

Compte-tenu du taux de succès observé en Grande Bretagne au cours de l'essai chez 957 femmes, il est prévu d'inclure 1000 patientes dans cette étude. Ceci permettra en effet une appréciation raisonnable de l'efficacité et de la tolérance.

4.2. CRITERES D'INCLUSION

Seront incluses les femmes :

- . demandant une interruption de grossesse (IVG),
- . ayant satisfait aux demandes légales obligatoires en matière d'IVG en France,
- . âgées d'au moins 18 ans (majorité légale ; des femmes mineures ne pourront être incluses qu'avec l'autorisation du tuteur légal),
- . ayant accepté de se soumettre aux contraintes de l'étude, notamment à la visite de surveillance suivant la prise du traitement,
- . informées du déroulement habituel d'une fausse-couche,
- . acceptant de subir une interruption instrumentale de grossesse, en cas d'échec du traitement,
- . informées du déroulement de l'étude et ayant donné leur consentement écrit pour y participer (annexe 1),

et dont la grossesse est :

- intra-utérine.
- évolutive,
- d'âge précisé et égal ou inférieur à 63 JA (calculé à partir du premier jour des dernières règles).

En cas de doute sur la localisation de la grossesse (anomalies cliniques ou discordance des taux de BHCG), ou d'antécédents tubaires, une échographie sera pratiquée pour s'assurer que la grossesse est bien intra-utérine et qu'elle semble évolutive.

(La survenue d'une grossesse sur stérilet n'est pas une contre-indication, à condition qu'il soit enlevé lors de la prise de la Mifépristone).

4.3. CRITERES D'EXCLUSION

Ne seront pas incluses les femmes :

- ayant des signes de fausse couche spontanée en cours,
- ayant une suspicion de grossesse extra-utérine,
- dont l'aménorrhée est supérieure à 63 jours,
- d'âge supérieur à 35 ans, et fumeuses, (ce critère sera défini par le fait de fumer au moins 10 cigarettes par jour dans les 2 ans précédant le début de l'étude),
- ayant une des pathologies suivantes : antécédents cardio-vasculaires (angine de poitrine, trouble du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère...), asthme, glaucome ou pression intraoculaire élevée, diabète, hyperlipémie,
- ayant une insuffisance rénale, surrénale ou hépatique, actuellement ou dans leur antécédents,
- ayant été traitées par les corticoïdes de façon chronique dans les 6 derniers mois,
- ayant une anomalie connue de l'hémostase ou recevant un traitement anticoagulant,
- ayant une allergie à la Mifépristone ou au Misoprostol
- ayant une anémie,
- refusant de donner leur consentement écrit à participer,
- dont on pense qu'elles risquent de ne pas se plier aux exigences du protocole, ou dont le domicile est très éloigné du centre.

5. TRAITEMENT

5.1. MIFEPRISTONE

La Mifépristone sera fournie par ROUSSEL UCLAF sous forme de comprimés à 200 mg de produit actif micronisé.

Le traitement comportera 3 comprimés conditionnés sous forme de flacons.

Le produit sera donné en une prise unique de 3 comprimés, en présence du médecin investigateur, à distance d'un repas.

Les flacons de Mifépristone seront étiquetés comme suit :

- N° de protocole
- Mifépristone
- Institut Roussel Uclaf
- N° de lot - Date de péremption
- N° de patiente (de 0001 à)

5.2. MISOPROSTOL

Le Misoprostol (Cytotec^R) sera conditionné sous forme de flacons de 1 et 2 comprimés à 0,2 mg, et sera fourni par Roussel Uclaf.

Le traitement de chaque patiente comportera 2 flacons: l'un contenant 2 comprimés de Misoprostol, l'autre contenant 1 seul comprimé.

Le traitement sera administré de la façon suivante:

2 comprimés de 0,2 mg de Misoprostol (1^{er} flacon) en une seule prise, 48 heures après la prise de Mifépristone, en présence de l'investigateur. La femme sera gardée sous surveillance dans le centre pendant 4 heures.

En l'absence d'expulsion dans les 3 heures qui suivent la prise du Misoprostol, un 3^e comprimé (2^e flacon) de 0,2 mg sera administré à la patiente par l'investigateur. Celle-ci sera gardée sous surveillance pendant 2 heures supplémentaires.

Les flacons de Misoprostol seront étiquetés:

- N° de protocole
 - Misoprostol
 - Institut Roussel Uclaf
 - N° de patiente (de 0001 à)
- Flacon N° 1 (pour le flacon contenant 2 comprimés)
 ou Flacon N° 2 (pour le flacon contenant 1 comprimé)

L'ensemble des 3 flacons Mifépristone et Misoprostol représentant le traitement d'une patiente sera regroupé dans une boîte étiquetée:

- N° de protocole
- Mifépristone - Misoprostol
- Institut Roussel Uclaf
- N° de patiente (de 0001 à)

5.3. GESTION DES PRODUITS

La totalité des traitements nécessaires à un centre sera remise au pharmacien responsable de ce centre qui en assurera la distribution auprès du médecin investigateur.

Après vérification des critères d'inclusion et non-inclusion, la femme sera affectée d'un numéro d'entrée dans l'étude et il lui sera attribué une boîte portant ce numéro. Les numéros seront attribués dans l'ordre.

Une feuille de comptabilité des produits en expérimentation devra être tenue à jour par l'investigateur.

A la fin de l'étude, tous les produits non utilisés, ainsi que la feuille de comptabilité des produits, devront être récupérés par l'assistante de recherche clinique.

5.4. TRAITEMENTS ASSOCIES

5.4.1 Traitements autorisés

Dans la mesure du possible, on n'associera pas d'autre traitement. Au cas où une prescription serait faite, la nature et la dose du médicament seront indiquées dans le cahier d'observation.

Les traitements en cours seront signalés sur le cahier d'observation.

5.4.2 Traitements interdits

- Acide acétylsalicylique et ses dérivés, anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, médicaments inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (en cas de besoin, on utilisera un antalgique appartenant à une autre classe pharmacologique ou un antispasmodique de préférence à un de ces médicaments), médicaments inducteurs enzymatiques.
- Ocytociques ou prostaglandines autres que celle utilisée dans l'étude.
- La patiente devra s'abstenir d'une automédication.
- La patiente devra s'abstenir de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures séparant la prise de Mifépristone et de misoprostol, et le jour de l'administration du misoprostol.

6. CRITERES D'EVALUATION

6.1 EFFICACITE

L'efficacité sera appréciée entre 10 et 18 jours après la prise de la Mifépristone (J10 - J18) par l'investigateur sur les données cliniques (survenue de saignements, expulsion du sac ovulaire, persistance du saignement), biologiques et/ou échographiques.

On distinguera :

- 1 - L'interruption de la grossesse et l'expulsion complète (disparition des signes cliniques, baisse des bêta HCG par rapport à J1 et/ou vacuité utérine en cas d'échographie) sans nécessité de geste chirurgical d'appoint (en dehors de l'éventuelle extraction à la pince de fragments ovulaires faisant saillie par l'orifice externe du col). On notera la date et si possible l'heure de l'expulsion, ainsi que le nombre de comprimés de Misoprostol administrés. Cette éventualité sera considérée comme un succès.
- 2 - L'interruption de la grossesse sans expulsion complète.
- 3 - La grossesse persistante.
- 4 - La nécessité d'un geste endo-utérin à visée hémostatique.

Les éventualités 2, 3, et 4 seront suivies d'une thérapeutique chirurgicale d'appoint, dont on notera la date. Elles seront considérées comme des échecs.

6.2. TOLERANCE

6.2.1 Lors de l'administration du misoprostol (J3) :

La tolérance sera évaluée sur :

- * Tout effet indésirable survenu entre J1 (prise de Mifépristone) et J3.
- * La survenue de contractions utérines douloureuses et de troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée durant les heures de surveillance au Centre après la prise des 2 premiers comprimés et si besoin du 3^e comprimé de Misoprostol. L'intensité de ces symptômes sera notée ainsi que la nécessité ou non d'un traitement symptomatique.
- * La mesure de la pression artérielle (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque, une heure après la 1^{ère} prise de Misoprostol et à la fin de la période de surveillance.
- * La survenue d'un autre effet indésirable que ceux précités.

6.2.2 Lors de la visite de contrôle (J10 - J18) :

La tolérance sera évaluée sur :

- * La durée du saignement utérin et la nécessité de mesures particulières : mesure de la concentration d'hémoglobine, traitement médicamenteux, transfusion globulaire, geste chirurgical à visée hémostatique.
- * Tout symptôme ou signe clinique inhabituel survenu depuis J3.

6.2.3 Tolérance biologique

Elle sera appréciée sur le taux d'hémoglobine mesuré à J1 (avant la prise de Mifépristone) et à J10 - J18 lors de la visite de contrôle.

7. DEROULEMENT DE L'ESSAI

7.1. J1 : BILAN INITIAL

Vérifier que la patiente a effectué les démarches légales de demande d'IVG et a rempli les conditions prévues par la loi (délai de réflexion).

- Noter :
 - * les principaux antécédents,
 - * les éventuels traitements en cours et leur motif,
 - * la date des dernières règles.
- Vérifier que l'âge de la grossesse est inférieur ou égal à 63 jours d'aménorrhée.
- Pratiquer un dosage de BHCG et/ou une échographie utérine. (échographie obligatoire en cas de doute sur la localisation de la grossesse ou d'antécédents tubaires).
- Faire une détermination de groupe Rhésus si la patiente n'a pas de carte de groupe, et une mesure du taux d'hémoglobine.
- Remettre à la patiente une notice d'information sur l'étude et recueillir son consentement écrit à participer.
- Attribuer à la femme un numéro d'entrée dans l'étude et lui donner les 3 comprimés de Mifépristone contenus dans la boîte portant ce numéro. Le traitement sera pris immédiatement en présence de l'investigateur. Le numéro sera noté sur le cahier d'observation.
- Notifier à la femme qu'elle doit s'abstenir de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures suivantes et à J3.
- Fixer un rendez-vous pour le surlendemain matin (J3).

7.2. J3 : ADMINISTRATION DU MISOPROSTOL :

- Examen clinique.
- Recherche d'un éventuel événement indésirable.
- Faire une injection de gammaglobulines anti D si la patiente est Rhésus négatif.
- Administration de 2 comprimés de 0,2 mg de misoprostol en une prise (si l'expulsion n'a pas déjà eu lieu) en présence de l'investigateur.

- La patiente doit rester sous surveillance dans le centre pendant les 3 heures qui suivent.
- Pendant ces 3 heures de surveillance, on apprécie les paramètres suivants :
 - * Contractions utérines douloureuses, nausées, vomissements, diarrhées, en utilisant la cotation suivante :
 - 1 : minimes
 - 2 : modéré(e)s
 - 3 : important(e)s
- On précisera également si ces symptômes ont nécessité un traitement.
- L'intensité globale des douleurs pendant cette surveillance sera aussi évaluée sur une échelle visuelle analogique faite 3 heures après l'administration du misoprostol.
- si une prémédication a été effectuée, elle sera notée sur le cahier d'observation.
- Les traitements administrés seront notés sur le cahier d'observation.
- * La fréquence cardiaque, la pression artérielle (systolique et diastolique) seront mesurées une heure après la prise des 2 comprimés de Misoprostol.
- Si 3 heures après la prise des 2 premiers comprimés de Misoprostol, l'expulsion (vérifiée par l'investigateur) a eu lieu,
 - * La femme sera gardée encore une heure sous surveillance.
 - * Les pressions artérielles systolique et diastolique, la fréquence cardiaque seront mesurées à la fin de la période de surveillance.
- Si 3 heures après la prise des 2 premiers comprimés de Misoprostol, l'expulsion n'a pas eu lieu:
 - * Faire un examen gynécologique afin de vérifier que le sac ovulaire n'est pas présent dans le col ou le vagin et extractible à la pince.
 - * En cas de confirmation de la non expulsion, donner à la patiente un 3^e comprimé de Misoprostol et la garder sous surveillance pendant 2 heures supplémentaires.
 - * Durant ces 2 heures, on appréciera les mêmes paramètres que ceux définis ci-dessus. Les pressions artérielles systolique

- Si la patiente a des douleurs thoraciques, un trouble du rythme cardiaque ou une hypotension artérielle, un ECG doit être effectué. En cas de douleur sévère, des dérivés nitrés d'action rapide seront prescrits dans l'hypothèse d'un spasme coronarien.
- Au bout de 4 à 5 heures selon le cas, la femme est autorisée à quitter le centre et un rendez-vous lui est donné pour J10 - J18, avec une prescription pour un dosage d'hémoglobine juste avant la prochaine visite.
- Une contraception orale à débiter 24 à 48 heures plus tard peut être prescrite lors de cette visite.

7.3. J10 - J18 : VISITE DE CONTROLE :

- Nouvel examen clinique et appréciation de la tolérance par l'investigateur.
- Si possible, noter la date de l'expulsion ovulaire et le délai de l'expulsion par rapport à la prise de prostaglandine.
- Evaluation finale de l'efficacité du traitement (par les données de l'examen clinique, des BHCG et/ou de l'échographie).
- Si la patiente a débuté une contraception orale avant cette visite de contrôle, noter le nom du contraceptif prescrit.
- Evaluation des métrorragies :
 - . durée,
 - . y a-t-il eu nécessité d'une mesure en urgence de la concentration d'hémoglobine (noter le résultat) ?
 - . y a-t-il eu nécessité d'un traitement (médicamenteux, transfusion, geste chirurgical hémostatique) ?
- En cas d'échec (grossesse évolutive, expulsion incomplète), recommander un geste chirurgical complémentaire (ce geste ne devra pas être fait avant J₁₀ sauf en cas de justification médicale).
- Noter les résultats du dosage d'hémoglobine.

8. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES

8.1. RECUEIL DES DONNEES

Un cahier d'observation sera rempli pour chaque patiente entrant dans l'étude. Seuls l'investigateur et ses collaborateurs sont habilités à remplir le cahier et y porter des corrections éventuelles.

Toute correction sur le cahier d'observation doit être effectuée en barrant

8.2. ANALYSE STATISTIQUE :

8.2.1 Analyse de l'efficacité

S'agissant d'une étude non comparative, l'analyse des données sera descriptive. Le critère principal d'efficacité sera le taux de succès estimé à J10 - J18. Les données seront stratifiées en fonction de l'âge de la grossesse: jusqu'à 49 JA, de 50 à 63 JA. Le 2^e critère d'efficacité sera le pourcentage d'expulsions pendant la surveillance dans le Centre.

8.2.3 Analyse de la tolérance

Une analyse descriptive de la tolérance sera faite globalement puis en stratifiant sur l'âge de la grossesse (jusqu'à 49 JA, de 50 à 63 JA).

Pour l'hémoglobine, les variations par rapport aux valeurs à l'inclusion seront testées par une analyse de variance.

9. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Il ne peut y avoir de modifications sur un protocole sans l'accord écrit de Roussel Uclaf.

Toute modification devra faire l'objet d'un amendement documenté et justifié par écrit. Il devra être signé par l'investigateur comme acceptation du changement dans la conduite de l'étude.

Cet amendement au protocole devra être soumis et approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale s'il est susceptible de modifier le rapport bénéfice médical attendu / risques pour la patiente, dans un sens défavorable.

Si la modification du protocole est nécessaire immédiatement afin d'assurer la sécurité des patientes, les responsables de l'étude soumettront l'amendement au CCPPRB postérieurement à son application, mais le plus rapidement possible.

10. EVENEMENTS INDESIRABLES.

TOLERANCE CLINIQUE

1) EVENEMENT INDESIRABLE :

1.2 CONDUITE A TENIR :

Tout événement indésirable survenant au cours de l'essai clinique, qu'il soit ou non lié aux molécules étudiées sera reporté et analysé par l'investigateur sur la page événement indésirable du cahier d'observation.

Afin de documenter au mieux les événements indésirables, l'investigateur suivra le guide édité par la Direction Centrale de la Pharmacovigilance (conduite à tenir devant des anomalies cliniques ou biologiques apparaissant en cours d'essai clinique -voir fascicule correspondant).

2) EVÉNEMENT INDÉSIRABLE SÉRIEUX :

2.1 DÉFINITION :

Selon la FDA (Food and Drug Administration), est considéré comme événement indésirable sérieux tout événement :

- ▶ entraînant le décès
- ▶ menaçant le pronostic vital
- ▶ entraînant des séquelles ou évoluant sur un mode chronique
- ▶ imposant ou prolongeant l'hospitalisation
- ▶ résultant d'un surdosage
- ▶ tout cancer ou anomalie congénitale découverts en cours d'essai

Roussel Uclaf adhère à cette définition.

2.2 CONDUITE A TENIR :

Tout événement indésirable sérieux survenant sous traitement ou au cours des 2 premières semaines suivant la fin du traitement, sera notifié dans les 24 heures au moniteur de l'essai et ce même si l'investigateur considère que l'événement indésirable n'est pas lié au traitement.

MONITEURS

. Nom :	_____	Dr. V. TARGOSZ ou
. Adresse :	Roussel Uclaf 102, route de Noisy 93230 ROMAINVILLE	Laboratoires Roussel 97, rue de Vaugirard 75006 PARIS
. Téléphone :	_____	40 62 44 57
. Téléfax :	_____	40 62 49 68
. Télex :	ROUS 235 477 F	GRUPA 200 675 F

plasma sera si possible recueilli.
Cinq millilitres de sang seront prélevés sur un tube héparine. Après centrifugation, le plasma sera placé dans un tube sec : étiqueté (N° de protocole, N° de patient, initiales, date et heure de prélèvement) et congelé le plus rapidement possible.

TOLERANCE BIOLOGIQUE

Toute anomalie biologique cliniquement significative sera au mieux documentée afin d'en permettre l'analyse (voir fascicule "conduites à tenir devant l'apparition d'anomalies au cours d'un essai thérapeutique"). Le paramètre biologique anormal sera suivi jusqu'à sa normalisation.

11. PATIENTES PERDUES DE VUE ET SORTIES D'ESSAI

Toute patiente entrée dans l'étude sera analysée pour la tolérance. Seules les femmes ayant terminé l'essai pourront être analysées pour l'efficacité.

12. NOTIFICATION AUX AUTORITES

L'étude sera déclarée au Ministère de la Santé.

13. ETHIQUE

Cette étude sera menée selon les principes de la Déclaration d'Helsinki (cf annexe 3) et selon la législation française sur les essais cliniques.

13.1 CONSENTEMENT :

Préalablement à l'inclusion de la patiente dans l'étude, son consentement sera recueilli par écrit sur un formulaire tripliqué (signé de la patiente et précédé de la mention "lu et approuvé"). Afin d'obtenir ce consentement, un document d'information sur l'étude à laquelle il lui est proposé de prendre part lui sera remis (annexe 1).

De plus, l'investigateur signera un formulaire d'identification et d'obtention du consentement "attestant ainsi que le consentement de la patiente a bien été obtenu".

13.2 COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE :

Le protocole sera soumis à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB).

L'étude ne pourra commencer qu'après réception par Roussel Uclaf d'une copie de l'accord écrit de ce comité.

Tout amendement au protocole, toute modification du projet affectant de manière substantielle les informations fournies au CCPPRB fera l'objet d'une demande d'avis complémentaire.

14. CONFIDENTIALITE

Les données recueillies pendant cette étude sont considérées comme confidentielles.

Les informations fournies par Roussel Uclaf (brochure produit, protocole, cahier d'observation) sont également confidentielles.

Pour chaque patiente, les données seront identifiées par le numéro de la patiente dans l'étude et par ses initiales, et seront traitées de façon anonyme dans les analyses.

Toutes les données relatives à cette étude doivent être tenues à la disposition des autres investigateurs y participant, du Coordinateur de Roussel Uclaf, du Responsable de l'Assurance Qualité Roussel Uclaf, du CCPPRB, et des Autorités de Tutelle.

15. SUIVI DE L'ETUDE ET CONTROLE DE QUALITE

Des membres de Roussel Uclaf entreront régulièrement en contact avec l'investigateur par des visites sur place et par des appels téléphoniques afin de suivre le déroulement de l'étude et de s'assurer qu'elle est conduite dans le respect du protocole.

Les cahiers d'observation seront revus en détail lors de chaque visite.

L'investigateur et son équipe s'engagent à coopérer avec le moniteur, à lui permettre l'accès aux documents sources, et notamment à lui fournir les informations manquantes à chaque fois que cela est possible.

Chaque cahier d'observation sera signé par l'investigateur, celui-ci devra parapher et dater toutes les corrections.

S'il y a des données manquantes ou non disponibles, la raison en sera précisée.

16. DUREE DE L'ETUDE

L'étude débutera en Novembre 1992 et durera environ 1 an.

17. ASSURANCE

La responsabilité civile de l'investigateur, dans le cadre de cette étude, est couverte par une assurance souscrite par Roussel Uclaf. (annexe 4).

18. PUBLICATION

Toute présentation ou publication des résultats de cette étude fera préalablement l'objet d'un accord entre les investigateurs et Roussel Uclaf.

19. ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR

Toutes les informations relatives au produit expérimenté ainsi que les résultats de l'étude sont considérés comme confidentiels.

J'ai lu le protocole et je considère qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à conduire cet essai dans le respect du protocole, je n'y apporterai aucune modification sans l'accord écrit de Roussel Uclaf.

Je m'engage à ne pas débiter cette étude avant qu'un CCPRB ait donné son accord.

Je réaliserai cet essai selon les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques ; en particulier, j'obtiendrai le Consentement Eclairé écrit de chaque patiente avant son entrée dans l'étude.

D'autre part, je m'engage également à rédiger soigneusement les cahiers d'observation, à respecter la procédure en cas d'effet secondaire grave et à contrôler la gestion du produit en expérimentation.

Je tiendrai à la disposition de Roussel Uclaf, et des Autorités de Tutelle, toutes les données et informations qui concernent directement l'étude.

Je conserverai les données brutes recueillies à l'occasion de cette étude pendant une période de 15 ans.

Nom du produit : Mifépristone
N° de protocole : FF/92/486/24

Date

Signature de l'Investigateur

Date

Signature des Coordinateurs de
Roussel Uclaf.

CHECK - LIST

J1 : INCLUSION :

- Grossesse confirmée de déroulement normal,
- Demande d'IVG non ambiguë, démarches légales effectuées,
- Aménorrhée inférieure ou égal à 63 jours,
- Age au moins égal à 18 ans (ou autorisation du tuteur légal pour les mineures),
- Absence de contre-indication à la méthode,
- Expliquer à la patiente le déroulement d'une fausse couche et les modalités du protocole, recueillir son consentement écrit,
- Lui attribuer un numéro correspondant à son ordre d'entrée dans l'essai (les numéros seront attribués dans l'ordre),
- Dosage des BHCG et/ou échographie,
- Echographie obligatoire en cas d'anomalie clinique, biologique (BHCG) ou d'antécédents tubaires
- Dosage d'hémoglobine, groupe sanguin,
- Faire prendre en présence de l'expérimentateur les 3 comprimés de Mifépristone contenus dans la boîte qui porte le numéro de la patiente,
- Notifier à la patiente l'interdiction de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures suivantes et à J3,
- Rendez-vous à J3.

J3 : ADMINISTRATION DE MISOPROSTOL :

- Injection de gammaglobulines anti D si la patiente est Rhésus négatif,
- Recueillir les signes fonctionnels éventuellement apparus après la prise de Mifépristone,
- Vérifier que l'expulsion n'a pas eu lieu entre J1 et J3,
- En l'absence d'expulsion, administration de misoprostol : 2 comprimés à 0,2 mg en une prise,
- Surveillance pendant les 3 heures suivant cette administration :
 - Mesurer une heure après la prise de Misoprostol les pressions artérielles systolique et diastolique, la fréquence cardiaque,

CHECK - LIST (SUITE)

En cas d'expulsion dans les 3 heures qui suivent l'administration du Misoprostol:

Garder la patiente sous surveillance pendant une heure supplémentaire.

Mesurer la pression artérielle (systolique et diastolique) et la fréquence cardiaque à la fin de la période de surveillance.

En l'absence d'expulsion dans les 3 heures qui suivent l'administration du Misoprostol:

Faire un examen gynécologique afin de s'assurer que le sac ovulaire n'est pas présent dans le col ou le vagin et extractible à la pince.

En cas de confirmation de la non expulsion, administrer à la patiente un 3^e comprimé de Misoprostol et la garder sous surveillance pendant 2 heures supplémentaires, en mesurant les mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus.

Mesurer la pression artérielle (systolique et diastolique) et la fréquence cardiaque à la fin de la période de surveillance.

Noter l'heure de l'expulsion ovulaire si elle survient dans le Centre.

Rendez-vous à J10 - J18, avec une prescription pour dosage d'hémoglobine.

Prescription éventuelle d'une contraception orale à débiter 24 à 48 heures plus tard.

J10 - J18 : VISITE DE CONTROLE:

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement,

Si possible, noter la date et l'heure de l'expulsion ovulaire,

Noter les résultats du dosage d'hémoglobine,

En cas d'échec (grossesse évolutive ou rétention utérine), recommander un geste chirurgical complémentaire (ce geste ne devra pas être fait avant J₁₀ sauf en cas de justification médicale).

REFERENCES

1. Brochure remise à l'expérimentateur
2. M. BYDGEMAN, M.L. SWAHN - Progesterone receptor blockade. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*, 1985, 32, p. 45-51.
3. M.W. RODGER, D.T. BAIRD - Induction of therapeutic abortion in early pregnancy with mifepristone in combination with prostaglandin pessary. *Lancet*, 1987, 2, p. 1415-1418.
4. C. DUBOIS, L. SILVESTRE, A. ULMANN - Utilisation de la Mifépristone dans l'interruption volontaire de grossesse. Expérience française. *Presse Méd.*, 1989, 18, p. 757-760.
5. L. SILVESTRE, C. DUBOIS, M. RENAULT, Y. REZVANI, E.E. BAULIEU, A. ULMANN - Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. A large-scale French experience. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 645-648.
6. Y. LEFEBVRE, L. PROULX, R. ELIE, O. POULIN, E. LANZA - The effects of RU 38 486 on cervical ripening. *Clinical studies*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, p. 61-65.
7. M.L. SWAHN, M. BYDGEMAN - The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 95, p. 126-134.
8. Rapport de l'étude FFR/88/486/01 (Laboratoires Roussel).
9. E. FLIERS, D. DUREN, P.A. VAN ZWIETEN - A prostaglandin analogue as a probable cause of myocardial infarction in a young woman. *Brit. Med. J.* 1991, 302, 416.
10. R.L. HERTING, C.H. NISSEN - Overview of misoprostol clinical experience. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31, (suppl.), p. 47S-54S.
11. R.A. WILDEMAN - Focus on misoprostol: Review of Worldwide safety data. *Clin. Invest. Med.* 1987, 10, p. 243-245.
12. T. RABE, H. BASSE, H. THURO, L. KIESEL, B. RUNNEBAUM - Wirkung des PGE1 Methylanalogons Misoprostol auf den schwangeren uterus im ersten trimester *Geburtsh u Frauenheilk.* 1987, 47: 324-331.
13. J.E. NORMAN, K.J. THONG, D.T. BAIRD - Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet*, 1991, 336 : 1233-1236.
14. Etude FFR/91/486/14 - Rapport interne Laboratoires Roussel.
15. Etude UK/86/486/07 - Rapport interne Roussel Laboratories.
16. D.T. BAIRD, M.W. RODGER, I.T. CAMERON, I. ROBERTS - Prostaglandins and antigestagen for interruption of early pregnancy. *Lancet*, 1989, 2, p. 177-179.

PROTODOLE FF/32/4567/24 - OCTOBRE 22

ANNEXE 2

FICHE DE RECUEIL D'ÉVENEMENT INDESIRABLE SÉRIEUX

ESSAI CLINIQUE
FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE SERIEUX



PROTOCOLE INVESTIGATEUR

Numero de protocole _____
Numero de centre _____

Indication _____

Nom de l'investigateur _____

Adresse _____ Pays _____

PATIENT

Numero attribue dans l'etude _____

Numero de pharmacovigilance (local) _____

Initiales _____

Age _____ a _____ m

Sexe M F

Poids _____ kg _____ g

Taille _____ m _____ cm

Profession _____ Origine ethnique _____

Antecedents pertinents _____

Intolerance medicamenteuse Non Oui Inconnue
Medicaments incrimines _____

EVENEMENT INDESIRABLE

Date de survenue _____ j _____ m _____ a

Description _____

Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) necessaire ? Oui Non

Traitement _____

Numéro do protocolo 1217/11271

Numéro de patiente

RESUME

Description préliminaire de l'historique médicale concernant l'avortement

Numéro de protocole

Numéro de patient

MÉDICAMENT ETUDIÉ

Nom _____
ou _____
Code _____

Système d'administration _____
dose _____ unités _____ fréquence _____

Date de traitement

Vies d'administration

Debut

j m a

Fin

j m a

En cours

**Administration du médicament
après le debut de la réaction :**

Résultats immédiats :

Poursuivi même dose Interrompu Amélioration Sans changement NA*
Réduit NA* Aggravation Ininterprétable

Readministration :

Réapparition de la réaction :

Non Oui NA* Non Oui NA*

Date : _____
j m a

Ininterprétable

* Non applicable

MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

Nom	Dose/ 24 heures	Date de début	Date de fin	Indication

RELATION CAUSALE

Opinion de l'investigateur :

exclue peu probable
possible probable très probable
non évaluable expliquez pourquoi _____

PROTODOLE FF/92/456721 - OCTOBER 1982

ANNEXE 3
DECLARATION D'HELSINKI
DE
L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION INC



LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL INC

L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE, INC.

18, AVENUE DES ALPES - 01210 FERNEY-VOLTAIRE - FRANCE

Address télégr.
WOMEDAS, FERNEY-VOLTAIRE

Telephone: 50 40 75 75
Télex: 365755F WMASPVF

Septembre 1989

17.C
Original: anglais

DECLARATION D'HELSINKI

de

L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Adoptée par la 18e Assemblée Médicale Mondiale
Helsinki, Finlande, Juin 1964

Amendée par les

29e Assemblée Médicale Mondiale
Tokyo, Japon, Octobre 1975

35e Assemblée Médicale Mondiale
Venise, Italie, Octobre 1983

et la

41e Assemblée Médicale Mondiale
Hong-Kong, Septembre 1989

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'être humain.
Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et
de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants: "la
santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International
d'Ethique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans
l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent
avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique
ou mentale.

L'objet de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être
l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques,
et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet principal est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoires à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I. PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis pour examen, commentaire et conseil à un comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur et du sponsor, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales.
3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.
4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer

La recherche ne doit être entreprise qu'à l'effet de déterminer si
un certain type de mesure peut prévenir les risques potentiels.
La recherche doit mesurer l'expérience et les risques se révélant
l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.
9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.
11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.
12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II. RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AUX SOINS MEDICAUX (Recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, d'atténuer la souffrance ou soulager les souffrances du malade.

de cette recherche clinique, l'avis du patient doit être
consulté dans le cadre des modalités médicales, diagnostiques
et thérapeutiques habituelles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au 1-2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale à des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

III. RECHERCHE BIOMÉDICALE NON THÉRAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche biomédicale non clinique)

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.
 2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
 3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
 4. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
-

PROTOCOLE FF/92/436/24 - OCTOBRE 92

ANNEXE 4
ATTESTATION D'ASSURANCE DE LA
RESPONSABILITE CIVILE PROFESSIONNELLE DES PERSONNES VISEES

[] []

ATTESTATION D'ASSURANCE
DE LA RESPONSABILITE CIVILE PROFESSIONNELLE DES PERSONNES VISEES
par la Loi N° 88.1138 du 20 Décembre 1988 modifiée

_____ atteste que le contrat
souscrit par la Société ROUSSEL UCLAF, 35 Boulevard des Invalides - 75007
PARIS -, sous le n° 6.746.570 B garantit la Responsabilité Civile des :

ROUSSEL SANTE R & D
102 route de Noisy
93230 ROMAINVILLE

en leur qualité de promoteur de recherches biomédicales, ainsi que celle de
tout intervenant, conformément aux dispositions de l'Article L.209.7 du Code
de la Santé Publique, pour la recherche dénommée :

- "Efficacité et tolérance de la Mifépristone (RU 486) administrée à la dose
de 600 mg en prise unique en association au Misoprostol pour l'interruption
de grossesse d'âge inférieur ou égal à 63 jours d'aménorrhée".

Protocole n° : FF/92/486/24

Ce contrat comporte des garanties conformes à celles prévues par le
Décret 91.440 du 14 Mai 1991.

La présente attestation n'implique qu'une présomption de garantie à la charge
de l'Assureur.

Fait à PARIS, le 24 juillet 1992
Pour servir et valoir ce que de droit
POUR LA SOCIETE :

[]

Dr Dubouy, Paris
6-2-11-8-96

COMITE D'ETHIQUE DE L'HOPITAL BROUSSAIS
COMPTE RENDU DE LA SEANCE N°60
DU 4 JUIN 1991

PRESENTS

Mr ALEXANDRE J.M.
(Médecin Pharmacologue)

Mme BUU-HOI
(Médecin Bactériologie)

Mr CHEVALIER, suppléant de Mr RULLIERE
(Pr Médecine)

Mr CHEVALLIER
(Pharmacien)

Mr FIESSINGER
(Pr Vasculaire)

Mr PETITE
(Pr Digestif)

Mr PLOUIN
(Pr HTA)

Mr SAFAR
(Pr HTA)

Mr SELLIER
(Médecin Cardiologie)

Mr SEMLER-COLLERY

ABSENTS

Mr ALEXANDRE J.H.
(Pr Chirurgien)

Mr BARIETY
(Médecin Néphrologie)

Mme BESSIERE
(Surveillante générale)

Mme COUSIN
(Médecin Anesthésiste)

Mr OURBAK
(Pr Cardiologie)

Mr REITIG
(Directeur Hospitalier)

Etaient également présents, en tant que :

- investigateurs : Drs AUBENY (Médecin Gynécologue), CAMBIEN (Médecin Directeur de Recherche), DIEBOLD (Médecin Cardiologue), GUERMONPREZ (Professeur Cardiologue).

- rapporteurs : Drs GIRERD (Médecin HTA), LAURENT (Médecin HCUPH), SLAMA (Médecin HTA), RAYNAUD (Médecin).

1- Protocole n° 229: Etude multicentrique d'efficacité et tolérance de la mifépristone (Mifégyne®) à la dose de 600 mg en prise unique en association au misoprostol Cytotec®, comme alternative à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesses d'âge inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée (lab. Roussel).

Investigateur-coordonateur: Dr E. AUBENY
Rapporteur: J.M. ALEXANDRE

1- Plan expérimental et déroulement:

Le protocole est le même que le protocole 209 approuvé le 18/12/90 (séance n° 55) et modifié le 26/03/91 (séance n° 58) pour porter le nombre de patientes de 100 à 200.

Le promoteur n'est plus l'investigateur, le Dr AUBENY, mais les laboratoires Roussel qui prennent l'initiative de l'essai, à la suite des résultats favorables obtenus chez les 100 premières patientes.

L'essai n'est plus monocentrique, mais comporte 22 centres, avec un nombre prévu de patientes de 500.

Après administration de la prostaglandine (misoprostol) les femmes seront gardées sous surveillance en milieu hospitalier pendant 4 heures.

2- Information et consentement:

adéquats.

3- Assurances en responsabilité civile:

GERASSUR n° 9100 155

AVIS n° 229: favorable.

HÔPITAL BROUSSAIE
Pr Jean-Michel ALEXANDRE
Service de Pharmacologie
96, rue Didot
75674 PARIS CEDEX 14
Tél: 43.95.91.00

*Donné en le Service
le 13/06/91
Dr J. Alexandre*

PARIS-COCHIN

LISTE DES MEMBRES

I - Médecins ou personnes qualifiés en matière de recherche biomédicale :

- DOYON Françoise, Ingénieur d'Etude à l'INSERM
- ASSELAIN Bernard, Médecin Biostatisticien - INSERM
- POUILLART Pierre, PU-PH Oncologie Médicale
- WEBER Simon, PU-PH Cardiologie - INSERM
- GENDREL Dominique, PU-PH Pédiatrie
- GUERRE Jean, PU-PH Gastro-entérologue
- HOUSSIN Didier, PU-PH Chirurgie

II - Médecins généralistes :

- SAUREL Patrice
- VERNEY Henri

III - Pharmaciens :

- HAZEBROUCQ Georges
- ARNAUD Philippe
- LECOURT-GAUTHRON Françoise

IV - Infirmières ou infirmiers :

- VAILLAND Danielle

V - Personnes qualifiées en matière d'éthique :

- MORICEAU François
- MOTTAIS Marie-Jo

VI - Personnes qualifiées dans le domaine social :

- MONGUILLON Roger
- BARRE Pierre

VII - Personnes autorisées à faire usage de titre de psychologue :

- BRIGAUDIOT Chantal
- LECANUET Jean-Pierre

VIII - Personnes qualifiées en matière juridique :

- ZARADE Chantal
- SALOME-CHASTANT Michelle

A Paris, le 7 novembre 1991

27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS cedex 14

Ex 23

Dr Aubeny, Paris
6-24/28-96

Réf. du présent avis ou délibération : CC 162

Projet de recherche enregistré
sous le n° : 91/60

Le comité a été saisi le 31/10/91
par le Docteur E. AUBENY

d'une demande d'avis pour amender un projet de recherche intitulé :
FFR/91/486/14, "Efficacité et tolérance de la MIFEPRISTONE (RU 486) à
la dose de 600 mg en prise unique en association au MISOPROSTOL
comme alternative à l'aspiration utérine pour l'interruption de
grossesses d'âge inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée"

dont le promoteur est : Laboratoires ROUSSEL

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors
de sa séance du 5/11/91

Ont participé à la délibération : (identité et qualité des membres : catégorie)

F. DOYON, P. POUILLART, (1), H. VERNEY (2), G. HAZEBROUCQ (3),
D. VAILLAND (4), M. MORICEAU (5), R. MONGUILLON (6), J.P.
LECANUET (7), C. ZARADE (8)

Le comité

a adopté la délibération suivante : Favorable
Commentaire éventuel : néant



Signé : Le Président

Cet avis favorable ne vaut que si l'article 209.7 et les articles R. 2047
à R. 2053 sont respectés.

D. Aubrey, Paris
6-21-89

EXEMPLAIRE A CONSERVER

19. **ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR**

Toutes les informations relatives au produit expérimenté ainsi que les résultats de l'étude sont considérés comme confidentiels.

J'ai lu le protocole et je considère qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à conduire cet essai dans le respect de ce protocole, je n'y apporterai aucune modification sans l'accord écrit des Laboratoires Roussel.

Je m'engage à ne pas débiter l'étude avant qu'un Comité d'Ethique n'ait donné son accord.

Je réaliserai cet essai selon les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques ; en particulier, j'obtiendrai le consentement éclairé écrit de chaque patiente avant leur entrée dans l'étude.

D'autre part, je m'engage également à rédiger soigneusement les cahiers d'observation, à respecter la procédure en cas d'effet secondaire grave et à contrôler la gestion du produit en expérimentation.

J'accepte le suivi de l'étude par un membre des Laboratoires Roussel ainsi que l'éventualité d'un audit d'assurance de qualité.

Je tiendrai à la disposition des Laboratoires Roussel et des Autorités de Tutelle toutes les données et informations qui concernent directement l'étude.

Je conserverai les données brutes recueillies à l'occasion de cette étude pendant une période de 10 ans.

Nom du produit : MIFEPRISTONE
N° de protocole : FFR/91/486/14

Date

10/6/91

Signature de l'Investigateur

E. Aubrey

Date

10/6/91

Signature des Coordinateurs des Laboratoires Roussel

151

ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR

Toutes les informations relatives au produit expérimenté ainsi que les résultats de l'étude sont considérés comme confidentiels.

J'ai lu le protocole et je considère qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à conduire cet essai dans le respect de ce protocole, je n'y apporterai aucune modification sans l'accord écrit des Laboratoires Roussel.

Je m'engage à ne pas débiter l'étude avant qu'un Comité d'Ethique n'ait donné son accord.

Je réaliserai cet essai selon les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques ; en particulier, j'obtiendrai le consentement éclairé écrit de chaque patiente avant leur entrée dans l'étude.

D'autre part, je m'engage également à rédiger soigneusement les cahiers d'observation, à respecter la procédure en cas d'effet secondaire grave et à contrôler la gestion du produit en expérimentation.

J'accepte le suivi de l'étude par un membre des Laboratoires Roussel ainsi que l'éventualité d'un audit d'assurance de qualité.

Je tiendrai à la disposition des Laboratoires Roussel et des Autorités de Tutelle toutes les données et informations qui concernent directement l'étude.

Je conserverai les données brutes recueillies à l'occasion de cette étude pendant une période de 10 ans.

Nom du produit : NIFEPRISTONE

N° de protocole : FFR/91/486/14 (Extension)

Date

15 10 91

Signature de l'Investigateur

151

Date

Signature des Coordinateurs des Laboratoires Roussel

151

EXEMPLAIRE A CONSERVER

16. DUREE DE L'ETUDE

L'étude débutera en Novembre 1992 et durera environ 1 an.

17. ASSURANCE

La responsabilité civile de l'investigateur, dans le cadre de cette étude, est couverte par une assurance souscrite par Roussel Uclaf. (annexe 4).

18. PUBLICATION

Toute présentation ou publication des résultats de cette étude fera préalablement l'objet d'un accord entre les investigateurs et Roussel Uclaf.

19. ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR

Toutes les informations relatives au produit expérimenté ainsi que les résultats de l'étude sont considérés comme confidentiels.

J'ai lu le protocole et je considère qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à conduire cet essai dans le respect du protocole, je n'y apporterai aucune modification sans l'accord écrit de Roussel Uclaf.

Je m'engage à ne pas débiter cette étude avant qu'un CCPPRB ait donné son accord.

Je réaliserai cet essai selon les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques ; en particulier, j'obtiendrai le Consentement Eclairé écrit de chaque patiente avant son entrée dans l'étude.

D'autre part, je m'engage également à rédiger soigneusement les cahiers d'observation, à respecter la procédure en cas d'effet secondaire grave et à contrôler la gestion du produit en expérimentation.

J'accepte le suivi de l'étude par un membre de Roussel Uclaf ainsi que l'éventualité d'un audit d'Assurance de Qualité.

Je tiendrai à la disposition de Roussel Uclaf, et des Autorités de Tutelle, toutes les données et informations qui concernent directement l'étude.

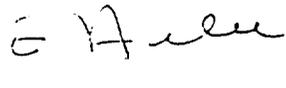
Je conserverai les données brutes recueillies à l'occasion de cette étude pendant une période de 15 ans.

Nom du produit : Mifépristone
N° de protocole : FF/92/486/24

Date

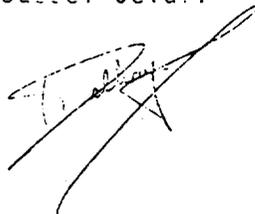
1.12.92

Signature de l'Investigateur



Date 19/11/92

Signature des Coordinateurs de Roussel Uclaf.



MIFEGYNE

Dr Aubrey, Paris
6-24-89

mifépristone

200 mg comprimés

Forme et présentation.

Comprimés : boîte de 3 sous plaquette thermoformée.

Composition.

Mifépristone
Excipient q.s.p

200 mg
un comprimé de 350 mg

Propriétés pharmacologiques : antigestationnel - antiprogestérone. La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative par compétition avec la progestérone au niveau des récepteurs de celle-ci.

A des doses allant de 3 à 10 mg/kg per os, elle inhibe l'action de la progestérone endogène ou exogène chez différentes espèces animales (rat, souris, lapin et singe). Cette action se manifeste par une interruption de la gestation chez le rongeur.

Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone s'oppose aux effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Au cours de la grossesse elle sensibilise le myomètre à la stimulation des contractions par les prostaglandines.

La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes avec une forte affinité. Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'homme l'action antigluco-corticoïde se manifeste à une dose égale ou supérieure à 4,5 mg/kg par une élévation de l'ACTH et du cortisol.

La mifépristone a une faible action antiandrogène qui n'apparaît chez l'animal que lors d'administration prolongée de doses très élevées.

L'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue synthétique d'une prostaglandine permet d'augmenter la fréquence du succès et d'accélérer l'expulsion ovulaire.

Éléments de pharmacocinétique. Après administration orale d'une dose unique de 600 mg, la concentration maximum de 1,98 mg/l est atteinte après 1,30 h (moyenne de 10 sujets). La biodisponibilité absolue est de 69 pour cent.

Dans le plasma, la mifépristone est fixée à 98 pour cent sur les protéines plasmatiques : albumine et essentiellement alpha-1-glycoprotéine acide sur laquelle la fixation est saturable.

Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures.

Deux voies métaboliques primaires ont été mises en évidence : N-déméthylation, et hydroxylation terminale de la chaîne 17 propynyle.

Après administration de la même dose marquée, 10 pour cent de la radioactivité totale sont éliminés par les urines, 90 pour cent par les fèces.

Indications thérapeutiques. Alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine - en association à un analogue des prostaglandines (Cf. Mode d'emploi et posologie) administré 36 à 48 heures après la prise de mifépristone - au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée.

N B Une étude de 263 observations d'administration de mifépristone suivie 36 à 48 heures plus tard par celle de
• géméprost 1 mg, ovule,
ou de
• sulprostone 250 µg, I.M.,
a montré un taux de succès égal ou supérieur à 95 pour cent pour des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum.

Contre-indications.

- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie.
- Grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.
- Insuffisance surrénale.
- Corticothérapie au long cours.
- Contre-indications à l'emploi des analogues synthétiques des prostaglandines (en particulier géméprost ou sulprostone).
- Allergie connue à la mifépristone.
- Troubles de l'hémostase, anémie.

Il est important, dans le cadre de la séquence MIFEGYNE-ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE de respecter impérativement les contre-indications à l'utilisation des prostaglandines utilisées seules et notamment les antécédents d'asthme et de bronchite spasmodique ainsi que les contre-indications suivantes : antécédents cardiovasculaires (angine de poitrine, troubles du rythme, insuffisance cardiaque et hypertension artérielle).

Par mesure de précaution et en l'absence d'études, l'utilisation de la mifépristone est également déconseillée dans les cas suivants :

- diabète insulino-dépendant,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- malnutrition.

Mises en garde. La première consultation doit avoir lieu avant le 42^e jour d'aménorrhée, compte tenu du délai légal de réflexion de 7 jours pour la femme. Au cours de cette consultation, un document d'information lui sera remis.

La prescription et l'administration de mifépristone et des analogues synthétiques de prostaglandine associés ainsi que le suivi de la patiente doivent respecter la législation en vigueur concernant l'IVG.

En conséquence, ils ne peuvent être effectués que par un médecin et dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux dispositions de l'article L. 176 du code de la santé publique.

La patiente devra être informée des risques liés à la méthode : métrorragies prolongées (environ 12 jours après prise de mifépristone) parfois abondantes, échec intérieur ou égal à 5 pour cent des cas avec l'utilisation séquentielle mifépristone-prostaglandine.

La patiente devra être informée que des métrorragies surviennent dans la quasi totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète. La visite de contrôle 8 à 12 jours après administration est absolument nécessaire pour vérifier la réalité de l'expulsion.

La persistance de métrorragies à cette date doit faire rechercher une rétention ovulaire et doit faire redouter une grossesse extra-utérine passée inaperçue et conduire à un traitement approprié.

... être informée qu'en cas d'échec de la méthode la grossesse est susceptible de continuer à se développer. Le fœtus est à risque de malformation ainsi que le suggèrent les études réalisées avec la mifépristone chez la lapine. De même, en raison de l'effet de certains analogues synthétiques des prostaglandines sur le fœtus, il est impératif de proposer en cas d'échec une interruption de la grossesse par une autre méthode lors de la visite de contrôle.

La signature d'une lettre de consentement par la patiente attestera qu'elle a été totalement informée.

Il est préférable de ne pas utiliser la méthode MIFEGYNE-ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE lorsqu'il existe des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hyperlipidémie, diabète). L'âge des patientes doit également être pris en compte.

Précautions d'emploi. L'emploi de la mifépristone exige la prévention de l'immunisation Rhésus et d'une façon générale les mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse.

En cas de grossesse sur DIU celui-ci sera retiré avant la prise de mifépristone.

La prescription de mifépristone doit impérativement être suivie, 36 à 48 heures plus tard de celle d'un analogue de prostaglandine par voie vaginale ou parentérale. En effet, en l'absence de prostaglandine, le risque d'échec de la méthode atteint au moins 20 pour cent.

En cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée.

On respectera les précautions d'emploi des analogues synthétiques des prostaglandines (en particulier geméprost ou sulprostone).

Les patientes doivent être en position allongée pendant et dans les heures qui suivent l'administration de l'analogue de la prostaglandine et sous surveillance médicale. Des mesures de tension artérielle seront répétées toutes les demi-heures pendant les heures qui suivent l'administration de l'analogue de prostaglandine dans le centre prescripteur qui doit disposer des moyens de surveillance et de réanimation cardiorespiratoire appropriés.

Les médicaments injectables habituellement utilisés pour le traitement des spasmes coronariens (type dérivés nitrés, antagonistes du calcium) doivent être disponibles.

Un E.C.G. doit être effectué en cas de douleur thoracique ou d'anomalies rythmiques ou d'hypotension artérielle importante.

On demandera aux patientes de s'abstenir de tabac et d'alcool pendant les deux jours précédant l'administration de l'analogue de prostaglandine ainsi que le jour même.

Interactions médicamenteuses. En cas de traitement par inducteurs enzymatiques, il est déconseillé de prescrire la mifépristone par accélération du métabolisme, on pourrait observer une diminution de son efficacité.

Ne pas utiliser simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer l'efficacité des prostaglandines.

Effets indésirables. Des métrorragies abondantes s'observent, parfois précocement, dans environ 5 pour cent des cas après la prise de mifépristone.

Des douleurs abdominales ou pelviennes, des sensations de malaise, des lipothymies, des nausées ou des vomissements sont parfois observés sans qu'il soit possible de préciser s'ils sont dus à la grossesse, à son interruption, ou à la prise de mifépristone. Ces douleurs sont habituellement minimes ou modérées. Des rash cutanés et des céphalées ont été notés dans moins de 5 pour cent des cas.

Dans les heures suivant l'administration des analogues synthétiques des prostaglandines, des douleurs hypogastriques sont fréquemment ressenties, justifiant dans 50 pour cent des cas la prescription d'un antalgique.

Les analogues synthétiques des prostaglandines peuvent par eux-mêmes être responsables de diarrhée, de nausées, de vomissements, de manifestations vagales (bouffées de chaleur, vertiges, frissons et céphalées ont été rapportés) et d'hyperthermie dans quelques cas.

Des accidents cardiovasculaires exceptionnels ont été notifiés dus probablement à des spasmes coronariens liés à l'analogue des prostaglandines.

Posologie et mode d'administration. La mifépristone ne doit pas être administrée en cas de doute sur l'existence ou sur l'âge de la grossesse ou de grossesse extra-utérine. Le prescripteur effectuera dans tous les cas une échographie utérine avant la prescription et/ou une mesure des Béta-HCG.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée et on lui indiquera précisément qui contacter et où se rendre en cas de phénomène anormal, notamment en cas de métrorragies très abondantes.

Une consultation de contrôle doit toujours avoir lieu impérativement dans un délai de 8 à 12 jours après la prise de mifépristone afin de vérifier par des moyens appropriés (examen clinique, dosage de Béta-HCG, échographie...) que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu (en dehors d'un saignement minime dont on vérifiera la disparition après quelques jours). La persistance de métrorragies à cette date doit faire rechercher une rétention ovulaire et doit faire redouter une grossesse extra-utérine passée inaperçue et conduire à un traitement approprié.

Au cours des essais cliniques des grossesses se sont produites entre l'expulsion ovulaire et la réapparition des règles. Pour éviter une nouvelle grossesse, il est donc recommandé de mettre en œuvre une méthode contraceptive précocement.

Le schéma de l'administration qui sera effectuée par un médecin ou en sa présence est le suivant.

- 600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en une seule prise,
- 36 à 48 heures après, administration d'un analogue d'une prostaglandine, soit 1 mg de geméprost par voie vaginale ou 250 µg de sulprostone par voie I.M.

Surdosage. En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénalienne pourraient apparaître. Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement en milieu spécialisé.

Condition de délivrance. Ce médicament est inscrit à la liste I (Tableau A). Sa délivrance est réservée aux Etablissements d'hospitalisation publics ou privés satisfaisant aux dispositions de l'article L 176 du Code de la Santé Publique, propriétaires d'une pharmacie en application de l'article L 577 du même code. Sa délivrance est en outre soumise à des dispositions particulières, précisées par arrêté.

Présentation et numéro d'identification administrative - Nature du récipient.
556 473 0 : 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)

Durée de stabilité.
Deux ans.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Laboratoires ROUSSEL
97, rue de Vaugirard
75279 PARIS CEDEX 06 - Tél. : (1) 45-55-91-55
Information médicale et pharmaceutique : Tél. : (1) 40-62-43-18
Pharmacovigilance : Tél. : (1) 40-62-48-65



MIF 004367

EX 26

LISEZ ATTENTIVEMENT CETTE NOTICE ET FAITES VOUS EXPLIQUER
PAR LE MEDECIN LES POINTS QUI NE VOUS PARAISSENT PAS CLAIRS.

AVANT DE PRENDRE LA MIFEGYNE, LE MEDECIN VOUS FERA SIGNER
UN FORMULAIRE ATTESTANT QUE VOUS AVEZ LU ET COMPRIS CETTE NOTICE.

Dr Aubert, Paris
6/27/28/96

INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTES
=====

Vous avez demandé une interruption de grossesse. Il vous est proposé de participer à une étude destinée à évaluer, à large échelle, l'efficacité de l'association de Mifégyne et d'une prostaglandine orale, le misoprostol, dans l'interruption volontaire de grossesse.

Cette étude respecte la législation sur les essais clinique et les principes de la déclaration d'Helsinki : elle a été soumise au Comité d'Ethique de l'hôpital BROUSSAIS qui a rendu un avis favorable le 4 Juin 1991.

Une étude préliminaire a été effectuée chez 100 femmes, et a montré que cette méthode semblait aussi efficace que celle utilisée actuellement, qui associe la Mifégyne à une prostaglandine donnée en injection intramusculaire ou en ovule vaginal. Il est nécessaire de confirmer ces résultats sur une plus vaste échelle et cinq cents femmes participeront à cette étude. Elles seront recrutées dans 24 centres hospitaliers publics ou privés.

La Mifégyne est un médicament qui bloque l'action de la progestérone, hormone du maintien de la grossesse. Son action nécessite toutefois d'être complétée, 36 à 48 heures plus tard, par celle d'une prostaglandine, substance qui augmente les contractions utérines.

L'emploi de la Mifégyne ne peut se faire que dans le respect des règlements en vigueur concernant l'interruption volontaire de grossesse (lois de 1975 et 1979).

Les trois comprimés de Mifégyne doivent être pris moins de 49 jours après le premier jour de vos dernières règles.

La Mifégyne ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- . si la grossesse n'est pas confirmée,
- . en cas de suspicion de grossesse extra-utérine,
- . si le premier jour de vos dernières règles date de plus de 50 jours,
- . si vous êtes âgée de plus de 35 ans,
- . en cas d'une des maladies suivantes : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance surrénale, anomalie de la coagulation sanguine ou prise de médicament anticoagulant, anémie, asthme ou antécédent d'asthme, antécédents cardiovasculaires (angine de poitrine, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère), diabète, hyperlipémie, glaucome ou pression intraoculaire élevée,
- . en cas de traitement prolongé par les corticoïdes,
- . si vous êtes fumeuse (au moins 10 cigarettes par jour dans les 2 ans précédents).

L'INTERRUPTION DE LA GROSSESSE PAR LA MIFEGYNE
COMPORTE DES LIMITES ET IMPLIQUE DES CONTRAINTES
QUE VOUS DEVEZ CONNAITRE

1. La prise de la Mifégyne doit impérativement être suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'une prostaglandine, de façon à obtenir l'efficacité maximale de la méthode.
2. La Mifégyne n'est pas efficace à 100 pour cent, et vous ne pourrez pas, par vous-même, juger de l'efficacité de la méthode.
En effet, les saignements utérins qui se produiront ne sont pas une preuve d'efficacité et l'expulsion de l'oeuf, qui survient souvent quelques heures après la prise de prostaglandine, peut être incomplète.

Vous devez donc vous soumettre obligatoirement à une consultation de contrôle, 12 à 15 jours après la prise de la Mifégyne, de façon à vérifier que votre grossesse a bien été interrompue.

En cas d'échec, l'interruption de la grossesse ou l'évacuation des débris placentaires ne peuvent être obtenues que par des moyens chirurgicaux.

3. Comme lors de toute interruption de grossesse, des saignements utérins (métrorragies) surviennent dans la quasi totalité des cas. Ils sont parfois très abondants, pouvant alors nécessiter un traitement d'urgence. Vous ne devez donc pas vous éloigner du centre prescripteur jusqu'à la consultation de contrôle, et le médecin vous indiquera où téléphoner et où vous rendre en cas de besoin.
4. Des douleurs abdominales justifiant un traitement, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des malaises, surviennent dans certains cas après l'administration de la prostaglandine. Celle-ci doit donc être suivie d'une surveillance de quelques heures dans le centre prescripteur.
5. LA CONSULTATION DE CONTROLE PERMET DE VERIFIER QUE LA GROSSESSE EST INTERROMPUE. EN EFFET, SI LA GROSSESSE CONTINUE APRES LA PRISE DE MIFEGYNE ET DE PROSTAGLANDINE, LE FOETUS OU L'ENFANT A NAITRE SERAIT SUSCEPTIBLE D'ETRE MALFORME.
6. La survenue d'une nouvelle grossesse est possible immédiatement après l'interruption de la grossesse : si vous ne souhaitez pas une nouvelle grossesse, une contraception devra être mise en route précocement.
7. Si vous êtes d'un groupe sanguin Rhésus négatif, la prévention de l'immunisation rhésus doit être pratiquée.
8. Des cas exceptionnels d'accidents cardiovasculaires ont été signalés après l'injection d'une prostaglandine. En conséquence, la méthode Mifégyne-analogue de prostaglandine est contre-indiquée lorsque le risque cardiovasculaire est augmenté par les facteurs suivants : tabagisme, hyperlipémie, diabète, hypertension artérielle, antécédents cardiovasculaires, âge de plus de 35 ans.
9. Vous devez vous abstenir de TABAC et d'alcool pendant les deux jours séparant la prise de la Mifégyne et l'administration de la prostaglandine, ainsi que le jour de l'administration de la prostaglandine.

Par ailleurs, l'étude pourra être interrompue :

- soit pour des raisons médicales dont le médecin est juge,
- soit de votre propre volonté, sans qu'il puisse être exigé de justification de votre part.

Il pourra alors être procédé sur votre demande et sous contrôle médical à une évacuation utérine.

En cas d'urgence ou pour toute question se rapportant à cette étude, vous pourrez joindre par téléphone :

le Dr _____ au numéro :

FF/91/486/14 - mifepristone

EX 27
Dr Aubrey, Paris
6-2+28-96

APPENDIX 1

- Information form intended for patient.
- Written consent form.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

APPENDIX 1

READ THIS SHEET CAREFULLY AND HAVE THE PHYSICIAN EXPLAIN THE POINTS THAT DO NOT SEEM CLEAR TO YOU.

BEFORE TAKING MIFEGYNE, THE PHYSICIAN WILL HAVE YOU SIGN A FORM CERTIFYING THAT YOU HAVE READ AND UNDERSTOOD THIS SHEET.

INFORMATION FOR PATIENTS

You have requested an interruption of pregnancy. You are asked to participate in a study to evaluate, on a wide scale, the efficacy of combining Mifegyne and an oral prostaglandin, misoprostol, in the voluntary interruption of pregnancy.

This study respects the laws on clinical trials and the principles of the Helsinki statement: it has been submitted to the Ethics Committee of Broussais Hospital, which issued a favorable opinion on June 4, 1991.

A preliminary study was done on 100 women and showed that this method seems to be as effective as the method currently used, which combines Mifegyne with a prostaglandin given by intramuscular injection or vaginal suppository. It is necessary to confirm these results on a wider scale and five hundred women will participate in this study. They will be recruited at 24 public or private hospital centers.

Mifegyne is a medication that blocks the effect of progesterone, the hormone that maintains pregnancy. However, its effect needs to be supplemented, 36 to 48 hours later, by the effect of a prostaglandin, a substance that increases uterine contractions.

Mifegyne can be used only in compliance with current regulations regarding voluntary interruption of pregnancy (laws of 1975 and 1979).

The three Mifegyne tablets must be taken less than 49 days after the first day of your last menstruation.

Mifegyne must not be used in the following cases:

- if the pregnancy has not been confirmed,
- if extra-uterine pregnancy is suspected,
- if the first day of your last menstruation was more than 50 days ago,
- if you are more than 35 years of age,
- in the event of the following diseases: renal insufficiency, hepatic insufficiency, adrenal insufficiency, blood coagulation anomaly or administration of anticoagulant medication, anemia, asthma or history of asthma, cardiovascular history (angina pectoris, rhythm disorders, cardiac insufficiency, severe hypertension...), diabetes, hyperlipemia, glaucoma or high intraocular pressure,
- in the event of prolonged treatment by corticoids,
- if you are a smoker (at least 10 cigarettes per day for the last 2 years).

INTERRUPTION OF PREGNANCY BY MIFEGYNE
HAS LIMITS AND INVOLVES CONSTRAINTS
THAT YOU MUST BE FAMILIAR WITH

1. The administration of Mifegyne must be followed 36 to 48 hours later by the administration of a prostaglandin, to obtain maximum efficacy of the method.
2. Mifegyne is not 100% effective, and you yourself will not be able to judge the efficacy of the method. In fact, the uterine bleeding that will occur is not proof of efficacy, and expulsion of the egg, which often occurs a few hours after the prostaglandin is administered, may be incomplete.

FF/91/486/14 - mifepristone

You must therefore undergo a mandatory follow-up visit, 12 to 15 days after the Mifegyne is administered, to verify that your pregnancy has indeed been interrupted.

In the event of failure, the interruption of pregnancy or evacuation of the placenta debris can be done only by surgical means.

3. As in any interruption of pregnancy, uterine bleeding (metrorrhagia) occurs in nearly all cases. It is sometimes very copious, and may then necessitate emergency treatment. Therefore, you must remain near the prescribing center until the follow-up consultation, and the doctor will tell you where to telephone and where to go if necessary.
4. Abdominal pains justifying treatment, nausea, vomiting, diarrhea and feeling faint, occur in some cases after administration of the prostaglandin. Therefore, it must be followed by several hours of observation at the prescribing center.
5. THE FOLLOW-UP CONSULTATION IS FOR VERIFYING THAT THE PREGNANCY HAS BEEN INTERRUPTED. INDEED, IF THE PREGNANCY CONTINUES AFTER THE ADMINISTRATION OF MIFEGYNE AND PROSTAGLANDIN, THE FETUS OR UNBORN CHILD COULD BE DEFORMED.
6. A new pregnancy can occur immediately after interruption of the pregnancy: if you do not wish to become pregnant again, a contraceptive must be started early.
7. If you belong to a Rhesus negative blood group, the prevention of rhesus immunization must be done.
8. Exceptional cases of cardiovascular accidents have been reported after injection of a prostaglandin. Consequently, the Mifegyne-prostaglandin analog method is contraindicated when the cardiovascular risk is high due to the following factors: smoking, hyperlipemia, diabetes, high blood pressure, cardiovascular history, being older than 35 years of age.
9. You must refrain from TOBACCO and ALCOHOL for the two days in between the administration of Mifegyne and the administration of the prostaglandin, and on the day the prostaglandin is administered.

Moreover, the study can be interrupted:

- for medical reasons at the doctor's discretion,
- of your own volition, with no explanation required of you.

At your request and under medical supervision, a uterine evacuation can then be done.

In the event of an emergency or for any question relating to this study, you can telephone:

Dr. _____ at number: _____

APPENDIX 1 (CONTINUED)

PRACTICAL DESCRIPTION OF THE METHOD

DAY OF FIRST CONSULTATION

- You request a voluntary interruption of pregnancy.
- The first day of the last menstruation was no more than 42 days ago.
- as of this day 0, you have one week in which to think it over (pursuant to the law on voluntary interruption of pregnancy).

ONE WEEK LATER - 2nd STAGE:

- You confirm your request for voluntary interruption of pregnancy.
- You have no contraindication for using Mifegyne or the prostaglandin.
- You have read the information sheet on Mifegyne, you have obtained the additional information that you have requested and you have signed the form certifying that you are informed.
- You swallow 3 tablets of Mifegyne in the doctor's presence (day 1)
- You go home with a new appointment 48 hours later, knowing where to telephone or where to go if necessary.
- Uterine bleeding usually starts one or two days later.

TWO DAYS LATER (DAY 3):

- You return to the prescribing center.
- The prostaglandin is administered (2 tablets in a single administration)
- You rest for several hours in the center, then you go home with, if applicable, a prescription for an oral contraceptive.
- The egg is expelled while you are in the center or within the next few days.
- Bleeding persists, usually until the follow-up consultation.

FF/91/486/14 - mifepristone

APPENDIX 1 (CONTINUED)

PRACTICAL DESCRIPTION OF THE METHOD

FOLLOW-UP VISIT: 5 to 13 days after the administration of prostaglandin

- You return to the prescribing center for the follow-up consultation: the doctor verifies that the expulsion is complete. If the pregnancy persists or expulsion is incomplete, the investigator will recommend a surgical technique (aspiration) to you.

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

WRITTEN INFORMED CONSENT

Protocol No.:

Title of study:

I, the undersigned: _____

residing at: _____

do agree to participate, with full knowledge and full liberty, in the medical research conducted by Dr.

The medical information gathered during this study is confidential. My identity will not be revealed in any reports or publications produced by this study.

I am aware that I may refuse to participate in this research or withdraw my consent at any time, with no liability on my part.

I state that the purpose of the research, the conditions under which it will be conducted and its duration have been clearly indicated to me along with the constraints and foreseeable risks, including if the research is stopped prematurely. A summary of this information has been given to me.

Assigned
treatment number

Done in _____

On _____

Signature of subject preceded by the notation
"Read and Approved"

- The original is to be kept for at least 10 years by the investigator.



BROUSSAIS

Ex 28
Dr Aubeny, Paris
6-24/28-96

HÔPITAL BROUSSAIS

95, rue Diéet

75074 Paris Cedex 14

Standard : 133 11 43.95.95.95

Télégramme : 133 11 45.41.17.78

Paris, le 15 mai 1996

CENTRE D'ORTHOGENIE

Chef de Service

Je soussignée Docteur Elisabeth AUBENY, responsable du
Centre d'Orthogénie de l'hôpital Broussais certifie avoir
donné :

Responsable

Dr. E. AUBENY

Attachés

- délégation d'administration du RU 486

- pouvoir de signer en mon nom à mesdames

et _____ infirmières du Centre d'Orthogénie dans le cadre :

. des protocoles FFR/91/486/14 soit du 29/06/91 au
14/01/92

. et des protocoles FF/92/486/24 soit du 05/12/92
au 29/06/93.

Docteur E. AUBENY



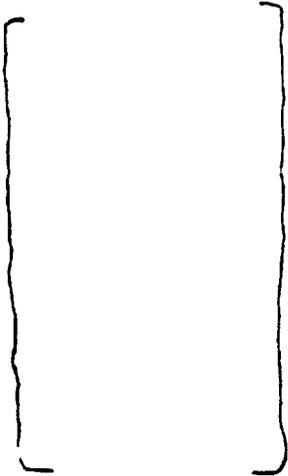
HOPITAL BROUSSAIS
56, rue Didot
75674 Paris Cedex 14
Standard : 33 (1) 43.95.95.95
Télécopie : 33 (1) 45.41.17.78

CADRE D'ORTHOGENIE

Chef de Service

Responsable
Dr. E. AUBENY

Attachés



- Tous les documents concernant la gestion des traitements sont disponibles à la pharmacie de l'unité.

- Responsable de la pharmacie
M. _____

- Pour la mise à disposition des documents, contacté
par _____ Pharmacien
(16-1) - _____

- Ces documents sont archivés sous
étude FF/91/1486/14 -> 9325
étude FF/92/1486/24 -> 9233 AA

Cadre Infirmier

Assistance Sociale :

MIF 004379

DATE ASSGND: _____ DATE INSPD: 4/15-16/96 GRP: _____
 CENTRAL FILE NO.: 9610109 PRIORITY: _____ CNTY: _____ PHONE: 33-1-49915263
 NAME: ROUSSEL UCLAF JD/TA: _____ EMPL NO _____
 CITY: 93230 ROMAINVILLE STATE: FRANCE STREET: 102 ROUTE DE NOISY DISTRICT: %
 ZIP: _____

ENDORSEMENT

This was an inspection of the clinical trial production and testing site as assigned per memo dated 3-5-96 re IND _____ Mifepristone 200 mg. Tablets, profile:TCM. The IND applicant is The Population Council and Roussel Uclaf was identified as the manufacturer. The application referenced Usiphar (wholly owned subsidiary of Roussel) as the tablet manufacturer _____ and the bulk made by Roussel in their Vertolaye plant. A letter from Roussel Uclaf to ITOB dated 4-2-96 indicated that Roussel would not be seeking approval to produce the bulk drug substance or the finished dosage form for the U.S. market but the application indicated otherwise, identifying their plants in Compiègne and Vertolaye as the manufacturing sites for tablet and bulk Mifepristone, respectively.

The current inspection determined that the firm had provided The Population Council production/testing information for Mifepristone for background purposes only with no intention of them being the manufacturer of either the bulk drug substance or the dosage form for the U.S. The firm stated that Mifepristone was being made at their other plants for the European market with no involvement with the U.S. The only connection with the U.S. was one batch of Mifepristone Tablets, 200 mg., made in July 1994 (_____ tablet size) that was ordered by The Population Council from Roussel for clinical trial use in the U.S. This CT batch was made at the firm's Romainville development/CT facility and the inspection was performed of this facility in relationship to the batch made in 1994 as to review of production and testing records. The firm was observed to be operating their CT production in compliance with CGMP's and IND commitments (January 1994 update information). Verbal observations were made as to CT area but FDA483 was not issued.

E/U: The IND/NDA is not in an approvable state in that the applicant references ~~Roussel Uclaf~~ ^{Compiègne, France} as the manufacturer of the tablets which is not correct. This inspection only covered the one CT batch made by Roussel in 1994. ^{Romainville}

VOLUNTARY CORRECTION DATA

PAC	PROBLEM TYPE	CORRECTIVE ACTION	EST.COST OF ACTION	DATE ACTION VERIFIED	CORRECTING UNIT	REPORTING DISTRICT
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

SIGNATURE: JSI DATE: 5/3/96
 DISTRIBUTION: JSI 5/6/94

HFC-134; HFA-224; HFD-320 w/exhibits; HFD-320 FOI; HFC-134 investigator, DET-DO/IND-RP;
 PHI-DO HFR-MAL _____
 PHI-DO-DIB; _____ PHI-DO _____

RECEIVED HFD-322
 MAY 17 1996

DATE ASSGND: CENTRAL FILE NO.: 9610109 PRIORITY: JD/TA: CNTY: DATE INSPD: 4/15-16/96 GRP: PHONE: 33-1-49915263 FAX: 33-1-4991-4048

NAME: ROUSSEL UCLAF CITY: 93230, ROMAINVILLE STATE: FRANCE ZIP: STREET: 102 ROUTE DE NOISY DISTRICT: %

RELATED FIRMS: Subsidiary: Usiphar, Compiègne, France ST-ASSGN: NO ITS:

REGISTRTRN: REG REG REG
 TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!
 F ! / ! / ! / ! / ID ! / ! / ! / IV ! / ! / ! /
 M ! / ! / ! / ! / IR ! / ! / ! / IB ! / ! / ! /

ESTAB-TYPES/ IN-CODES ON OEI: 1: M 2: 3: 60

TOTAL ESTAB SIZE I.S. BUSINESS RECEIVED SOLD DISTRICT USE #1 #2 #3 RECALL NO. REFUSAL CODE PROFIL PASS FAIL
 ESTAB-CHANGES: NEW-FIRM (NONE) NAME ADDRESS OWNERSHIP SIZE PROD-CODE REGISTRATION
 OTHER EST-TYPE O/B INACTIVE NOT-OEI AUX-FIRM

PAC	PROCESS (PRODUCT) CODE	EST TYP	INSP BASIS	EMPL1 NO: HD:	EMPL2 PC: HD:	EMPL3 PC: HD:	PRODUCT	PR IT	RESC HED Y	INSP CONC	DIST DCSN
46R806	!65KAI99	! M	! 1	! —	! —	! —	Mifepristone	!	!	!	! N ! N
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!

SAMPLES COLLECTED: SAMPLE# PRODUCT:

HEADQUARTERS UNIT REFERRED:
 REASON REFERRED:
 INSPECTOR'S NAME/SIGNATURE: /S/

FD 483 ISSUED: NO
 OTHER FED GOVT INSP OR GRADING:
 SUPERVISOR'S NAME/SIGNATURE: /S/

DATE ASSGND: PRIORITY: DATE INSPD: 4/15-16/96 GRP:
 CENTRAL FILE NO.: 9610109 JD/TA: CNTY: PHONE: 33-1-49915263
 EMPL NO:166
 NAME: ROUSSEL-UCLAF STREET: 102 ROUTE DE NOISY
 CITY: 93230 ROMAINVILLE STATE:FRANCE ZIP: DISTRICT:*

 ENDORSEMENT

! This was an inspection of the clinical trial production and testing site !
 ! as assigned per memo dated 3-5-96 re IND _____ Mifepristone 200 mg. !
 ! Tablets, profile:TCM. The IND applicant is The Population Council and !
 ! Roussel Uclaf was identified as the manufacturer. The application refer- !
 ! enced Usiphar (wholly owned subsidiary of Roussel) as the tablet manufac- !
 ! turer (DMF# _____ and the bulk made by Roussel in their Vertolaye plant. !
 ! A letter from Roussel Uclaf to ITOB dated 4-2-96 indicated that Roussel !
 ! would not be seeking approval to produce the bulk drug substance or the !
 ! finished dosage form for the U.S. market but the application indicated !
 ! otherwise, identifying their plants in Compiegne and Vertolaye as the !
 ! manufactring sites for tablet and bulk Mifepristone, respectively. !

! The current inspection determined that the firm had provided The Popula- !
 ! tion Council production/testing information for Mifepristone for back- !
 ! ground purposes only with no intention of them being the manufacturer of !
 ! either the bulk drug substance or the dosage form for the U.S. The firm !
 ! stated that Mifepristone was being made at their other plants for the !
 ! European market with no involvement with the U.S. The only connection !
 ! with the U.S. was one batch of Mifepristone Tablets, 200 mg., made in !
 ! July 1994 _____ (tablet size) that was ordered by The Population Council !
 ! from Roussel for clinical trial use in the U.S. This CT batch was made !
 ! at the firm's Romainville development/CT facility and the inspection was !
 ! performed of this facility in relationship to the batch made in 1994 as !
 ! to review of production and testing records. The firm was observed to be !
 ! operating their CT production in compliance with CGMP's and IND commit- !
 ! ments (January 1994 update information). Verbal observations were made !
 ! as to CT area but FDA483 was not issued. !

! F/U: The IND/NDA is not in an approvable state in that the applicant !
 ! references ~~Roussel Uclaf~~ ^{Roussel Uclaf, Compiegne, France} as the manufacturer ^{of the tablets} which is not correct. This !
 ! inspection only covered the one CT batch made by Roussel in 1994. !
 ! -----
 ! Romainville

VOLUNTARY CORRECTION DATA

PAC	PROBLEM TYPE	CORRECTIVE ACTION	EST.COST OF ACTION	DATE ACTION VERIFIED	CORRECTING UNIT	REPORTING DISTRICT
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

SIGNATURE: *[Signature]* DATE: 5/3/96
 DISTRIBUTION: *[Handwritten: SC50 5/6/94]*

HFC-134; HFA-224; HFD-320 w/exhibits; HFD-320 FOI; HFC-134 _____ DET-DO-DIB;
 PHI-DO HFR-MAL _____ investigator, DET-DO/IND-RP;
 PHI-DO-DIB; _____ chemist, PHI-DO

DATE ASSGND: PRIORITY: DATE INSPD: 4/15-16/96 GRP:
 CENTRAL FILE NO.: 9610109 JD/TA: CNTY: PHONE: 33-1-49915263
 FAX: 33-1-4991-4048
 NAME: ROUSSEL UCLAF STREET: 102 ROUTE DE NOISY
 CITY: 93230, ROMAINVILLE STATE: FRANCE ZIP: DISTRICT: %

RELATED FIRMS: Subsidiary: Usiphar, Compiègne, France ST-ASSGN: NO ITS:

REGISTRTN: REG REG REG
 TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!TYP!MO/YR!MO/YR!MO/YR!

 F ! / ! / ! / ! / ! D ! / ! / ! / ! / ! V ! / ! / ! / ! /

 M ! / ! / ! / ! / ! R ! / ! / ! / ! / ! B ! / ! / ! / ! /

ESTAB-TYPES/ 1: M 2: ___ 3: ___
 IN-CODES ON OEI: 60 -----

TOTAL ESTAB SIZE	I.S. BUSINESS RECEIVED	BUSINESS SOLD	DISTRICT USE			RECALL NO.	REFUSAL CODE	PROFIL	PASS FAIL
			#1	#2	#3				

ESTAB-CHANGES: NEW-FIRM NONE NAME ADDRESS OWNERSHIP SIZE PROD-CODE
 OTHER EST-TYPE O/B INACTIVE NOT-OEI AUX-FIRM REGISTRATION

PAC	PROCESS (PRODUCT) CODE	EST TYP	INSP BASIS	EMPL1 PC: NO: HD: -	EMPL2 PC: NO: HD: -	EMPL3 PC: NO: HD: -	PRODUCT	PR IT	RESC HED Y	INSP CONC	DIST DCSN
46R806	!65KAI99	! M	! 1	! -	! -	! -	Mifepristone	!	!	!	! N ! N
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!

SAMPLES COLLECTED:
 SAMPLE# _____ PRODUCT:

HEADQUARTERS UNIT REFERRED:

FD 483 ISSUED: NO

REASON REFERRED:

OTHER FED GOVT INSP OR GRADING:

INSPECTOR'S NAME/SIGNATURE;

SUPERVISOR'S NAME/SIGNATURE:

/S/

/S/

FORM FDA 481(A)-CG (09/84)

Membre du Directoire

96.176

April 2nd, 1996

International Inspectorate
of the FDA
Fax : 1 301 443 6919

Mifepristone - NDA - Inspection

Dear _____

We have been informed that the FDA would like to inspect our industrial sites for drug substance and drug product (located respectively at Vertolaye and Compiègne, both in France), from April 15 to April 18, 1996. This inspection was triggered by the submission of the mifepristone NDA filed by The Population Council Inc.

We have previously informed both The Population Council and the Food and Drug Administration that we are not seeking approval to produce the Bulk Drug Substance or Finished Dosage Form for the US market. Accordingly we have not established processes at either Vertolaye or Compiègne needed to obtain approval to supply the product to the US.

We are willing to accept an inspection of the documentation associated with clinical batches used in the pivotal studies filed with the NDA. This information is available at the development site located in Romainville.

We wanted you to have this information to ensure the inspection objectives are consistent with our future involvement with this product. _____
will contact you within the next few days to address any questions you may have concerning the information provided herein.

Sincerely yours.

cc : _____

Fax : 33-1 4991 4048

Mrs Margaret Catley-Carlson

Fax : 1 212 755 6052

102 route de Noisy - 93235 Romainville Cedex - France
Téléphone +33 (1) 49 91 36 35 - Télécopie +33 (1) 49 91 32 19
STREET 542 008 081 00052
Roussel Uclaf, Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance
au capital de 544 749 300 F - R.C.S. Bobigny B 542 008 081

Roussel Uclaf
Une société du Groupe Hoechst

Hoechst 

*Direction des Enregistrements Santé
Service des Techniques et Enregistrements*

MIFEPRISTONE 200 mg, Tablets

CHEMISTRY, MANUFACTURING AND CONTROLS SECTION

(21 C.F.R. § 314.50 (d) (1))

NDA

Volume 2

Section B : DRUG PRODUCT

STE-196-A-08-1 (Vol.2)

October 1995

MIF 004388



MIFEPRISTONE 200 mg. Tablets

4. MANUFACTURER

The producer of mifepristone 200 mg, tablets is ROUSSEL UCLAF whose head office is located at :

102 Route de Noisy
93235 ROMAINVILLE Cedex - FRANCE

The manufacturer is USIPHAR, a subsidiary of ROUSSEL UCLAF.

All the manufacturing, packaging, labeling, storage and control operations for the drug product are performed at :

USIPHAR Plant at Compiègne
Route de Choisy-au-Bac
60205 COMPIEGNE - FRANCE

This plant which is built on an area of more than _____ hectares is located about _____

It is described in the Roussel Uclaf Plant DMF _____

See attached map of USIPHAR plant.

The manufacturing of mifepristone tablets takes place in the building dealing with the production of solid dosage forms _____

The characteristics and features of this building correspond to the requirements and the recommendations of the Good Manufacturing Practice, specially as regards the indoor installations e.g., _____



The packaging of the tablets into blister-packs then into printed cardboard boxes is performed in the building dealing with the packaging of solid dosage forms (workshop _____)

The storage of the bulk tablets and of the packaging articles takes place in the _____

**MIFEPRISTONE 200 mg. Tablets**

The quality controls are performed in _____

The scaling up and the preparation of batches intended to be used for clinical trials are located in _____

APPEARS THIS WAY
ON ORIGINAL

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

4/15-16/96

1

SUMMARY OF FINDINGS:

This was a team inspection by an investigator and chemist of the clinical trial production and testing site of a large pharmaceutical firm assigned for coverage under IND _____ Mifepristone Tablets, 200 mg., Profile:TCM per memo from _____ dated 3-5-96. The assignment identified The Population Council as the IND applicant and Usiphar as the manufacturer (plant at Compiègne, France, DMF# _____). Prior to the inspection, a letter dated 4-2-96 from _____ of Roussel Uclaf to ITOB, _____ attached, was received which specified that Roussel would not seek approval to be the manufacturer of the bulk drug substance and the dosage form of Mifepristone (RU-486 Tablets) for the U.S. market. The letter stated that documentation for the clinical batches used in the pivotal studies filed with the NDA would be available for review at the Romainville development site. Pages 295-296 of the CMC section, attached, identified as NDA Volume 2, Section B: Drug Product identifies Usiphar as the manufacturing plant in Compiègne. The assignment memo was modified per handwritten notation to inspect the Romainville facility. The Romainville site had previously been inspected on 1/31, 2/1-4/94 for BPC production and found acceptable, classified VAI.

The current inspection confirmed that the firm does not intend to market Mifepristone in bulk or finished dosage form to the U.S. Management indicated that their supply of information to The Population Council, applicant, was for background purposes only to the applicant's IND/NDA. They stated that this information could be used to support the manufacture of Mifepristone by a company located in _____ whose name they preferred not to disclose. We mentioned that the IND/NDA submissions showed Roussel's plants (bulk at Vertolaye, France and dosage form at Compiègne, France) as the manufacturing sites. Management indicated that Roussel had not participated in the submission process. They stressed that their CMC information was for reference purposes only to set up a framework for the IND/NDA as The Population Council was provided access to their files on Mifepristone. Roussel's stance was not to be associated with any marketing of Mifepristone in the U.S. due to the controversial abortion issue. Management expressed their concerns over FOI matters since they did not want their name linked with RU-486 and the U.S. market. We indicated that this issue of the manufacturing site would have to be resolved between FDA and The Population Council. We inquired if Roussel had permitted reference of their DMF's for Vertolaye and Compiègne plants in the IND/NDA by the applicant and the firm could not respond if this authority had been given.

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

2

4/15-16/96

2

The current inspection was limited to the production and testing of one batch of Mifepristone Tablets made in the Romainville facility in July, 1994 identified by Roussel as the only clinical trial lot made for the U.S. The clinical trial production/testing areas relevant to operations of this batch were inspected. The batch was made on a small scale (tablets per batch size) in the firm's development area. The inspection revealed that the firm had produced the batch in conformance with IND commitments and suitable data and documentation was provided for review to prove that the batch was made in conformance to CGMP's. Minor points were brought up verbally and some areas had been improved since the production of the Mifepristone batch in July, 1994. FDA483 was not issued.

Note: The EIR was written by investigator _____ except for the "Laboratory Controls" section which was written by _____ Chemist.

HISTORY OF BUSINESS:

Roussel Uclaf is the pharmaceutical corporation owned by the business conglomerate, HMR, which was created by the merger of Hoechst, Mercer, and Roussel. Headquarters of Roussel Uclaf is at Romainville, France and the firm's pharmaceutical research and development activities occur at this site. The firm also produces bulk drug substances at Romainville and the previous inspection of this firm on 1/31 to 2/4/94 (profile:CCS) was VAI as the firm responded positively to the FDA483 in their letter dated 3-4-94.

The Mifepristone product (RU-486 Tablets) identified for coverage in the assignment had been produced by Roussel Uclaf for about _____ years at their wholly owned subsidiary company, Usiphar in Compiègne, France for markets in France, U.K. and Sweden. That plant produces final dosage form pharmaceuticals _____

_____ The firm's Vertolaye, France plant was identified as the Mifepristone BPC manufacturing site : _____

The sponsor for the Mifepristone Tablet product is The Population Council in New York, NY with the individual contact identified as C. Wayne Bardin, M.D.

The firm's corporate structure for HMR, global operations, is shown in exhibit A-1. The firm's organizational chart for Roussel Uclaf as to QA/QC functions in various plant sites and

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

3

4/15-16/96

3

within chemistry, pharmacy, and computer areas for development, production, and clinical departments is attached as exhibit A-2.

PERSONS INTERVIEWED/RESPONSIBILITY:

The following personnel were present for the initial discussion about the IND/NDA submissions and scope of the inspection. Background presentations of the corporate structure and specifics of the R&D organization at Romainville were given at that time.

Batch Production _____ Formulation and Clinical

Pre-Clinical Quality Assurance

Pre-Clinical Development area

s, Research & Development

Galenic R&D
Dept. _____

Central Dept. of Analysis

Clinical Research, Packaging, Quality Assurance

During the inspection we determined that the firm's use of "pre-clinical" referred to development activities which led up to clinical operations. The "Pre-Clinical Development" organizational chart is shown in exhibit B-1. The department for development of clinical trial material is shown as Galenics on the chart, headed by Mr. _____. The various divisions in the Pharmaceuticals Department, pre-clinical development area, is shown in the organizational chart, exhibit B-2. The department consists of _____ employees. The firm has a further breakdown of Quality Control termed the Central Department of Analysis, headed by Mr. _____ which is divided into Chemicals, Drug Products, and Biological/Microbiological analytical services, exhibit B-3. The responsibilities and functions of the Central Department of Analysis and QA are shown in exhibit C.

The firm had enlisted the services of two outside interpreters (separate agency) and exchange of information was per these interpreters throughout the inspection. One interpreter was replaced by another agency interpreter on the second inspectional day. During the inspection of the clinical trial production area, I was accompanied by _____ and his assistant, Mr. _____, and both individuals provided operational information. _____ Coordinator, and _____ were also present during the physical inspection. Mr. _____ provided access to records. _____ provided packaging information and records of the clinical trial batch.

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

4

4/15-16/96

4

_____, Director of Regulatory Affairs, was instrumental in providing background relating to circumstances of IND/NDA submissions to FDA involving The Population Council and Roussel. Mr. _____ and others participated in a lesser role during these discussions. Most of the individuals attending the initial meeting were present for the final discussion.

IND _____ MIFEPRISTONE TABLETS COVERAGE:

The IND submitted to FDA from The Population Council, applicant, contained a CMC section identified as NDA Volume 2, Section B: Drug Product, document no. STE-196-A-08-1, attached. This section identifies Usiphar, subsidiary of Roussel Uclaf, plant in Compiègne, France, as the manufacturer of Mifepristone Tablets, 200 mg., with a reference to its DMF _____. The facility description mentions that scale-up and preparation of batches for clinical trials are performed at the Compiègne plant (pp. 295-296). Roussel management indicated that The Population Council was provided this information regarding Mifepristone for the applicant's use as background information for the applications. Roussel had not participated in the submission process and were unaware of its contents including reference to them as the intended manufacturer for the U.S. market. Management was adamant in their declaration that Roussel would not be involved in production of Mifepristone in either bulk or dosage form for the U.S. and understood that an un-named company in _____ would be the manufacturer as determined by The Population Council.

At the beginning of the inspection we were provided with the firm's copy of the CMC section of the IND for Mifepristone 200 mg. Tablets, document no. STE-196-A-07-1 dated January 1994, attached. This document is shown as "Updating of the Information" on the title page. This document references Roussel Uclaf plant 1 in Romainville or Usiphar Plant at Compiègne as the manufacturer of the tablet product for clinical trials with product sent to The Population Council in _____ bags. The section was updated due to a reduction in CT batch size from what was previously described. See page 6 of the CMC section update. This document contained a Certificate of Analysis for batch JMP 25524-109 (page 38, attached) made as a _____ tablet size batch in July 1994 at Romainville, France for CT use. The firm stated that this was the only batch made for use in the U.S. as ordered by The Population Council and supplied to them.

The current inspection covered the production of this one batch since this was the only connection with the U.S. that could be determined. The firm has a separate facility for the development and production of CT batches and this was inspected identified as the Galenic Department. Larger CT batches and scale-up

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

5

4/15-16/96

5

activities are performed at the Compiègne plant. The firm provided the batch record for the Mifepristone 200 mg. Tablets, lot JMP 25524-109, product no. RU38486, exhibit D. The batch record was used to compare with the firm's current equipment and facility capabilities during the physical inspection.

The CT production portion of the facility on ground floor contains about _____ square meters and one section is devoted to production of solid dosage forms, tablets and capsules. This area contains separate production rooms fashioned in a U-shape arrangement with the hallway as shown in the layout diagram, exhibit E. The firm's policy is that _____

Each production room is supplied with HEPA filtered air and negative pressure is maintained in the room from the adjacent hallway. Each room is equipped with a red signal light to indicate air balance function and the air flow is checked _____ by means of _____ in the near future.

Raw materials for CT batch production are received in the lower ground floor and kept in a quarantine storage room until Quality Control acceptance is gained when they are moved to an approved storage area. These materials are identified by quarantine or approved stickers on each container. Each active bulk lot of Mifepristone is received under a Certificate of Analysis from their Vertolaye plant which is tested and released at that site. The bulk material is stored in a locked cabinet as approved material which is maintained for security and inventory control purposes by Mr. Segot-Chicq, Department Head. The Mifepristone active lot used in production of the CT batch being covered was lot 3V0750BG as identified in the batch record and inventory record for that bulk lot. The inventory card was reviewed which showed _____ received with _____ used in lot JMP 25524-109 (the U.S. CT batch), _____ used in lot JMP 25524-113, and _____ used in lot JMP 25524-117 which left a zero balance. The Certificate of Analysis for the active batch 3V0750BG was provided. See exhibit F. No further testing of the Mifepristone bulk active is performed at this facility. The inactive materials used in production are received under Certificate of Analysis records without any further acceptance testing performed. The C of A's for inactive lots used in production of lot JMP 25524-109 were kept with the firm's batch record and provided to us for review. The finished product is also stored in the lower level in separate areas of approval/quarantine and identified as to status by stickers.

The firm's current control practices for production of CT batches was assessed and appeared to be satisfactory. The firm utilizes

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

6

4/15-16/96

6

CGMP concepts including identification of production rooms and equipment as to product and status, calibration/maintenance practices, cleaning procedures established, and room conditions maintained. The facility is equipped with interlocks for equipment and personnel (separated) and gowning rooms. The firm has their own purified water system for CT production and laboratory use which is made by _____. Water is tested for chemistry on a _____ basis and microbiology on a _____ basis. Water testing must be completed and found acceptable before product batch final release. The specific areas used for production of the CT batch covered was visited and equipment used for this lot was observed. No deviations were noted from the CMC section of the IND.

The process for this CT batch was patterned after three other batches of the same size (_____ tablets) produced in this same facility in 1986. These lots were identified as RG21236-012, RG21236-44, and RG21236-50 and a summary of these batches showing process equipment and in process test results is attached as exhibit I. Equipment and process parameters were changed between these batches to demonstrate robustness of the process as in process and final test results were comparable between the 3 batches. Management indicated that these three earlier batches were made for stability purposes.

The production record (exhibit D) shows the dates of manufacture of batch JMP 25524-109 from 7-4-94 to 7-27-94. The batch is _____ tablets or _____ size. The batch was released to packaging on 8-19-94 indicated by sign-off after testing and the C of A for the finished lot is attached as exhibit G. Packaging consisted of _____ bag in _____ with _____ tablets in each of _____ bags according to the firm's packaging records. Packaging is performed in a separate area of the facility as shown in exhibit E. Total amount of batch delivered to packaging was _____ according to the production record. Three year dating was given to the product (JULY 1997) as stability had been determined on final packaging of blisters and glass bottles. The label affixed to each bulk tin container and placed inside the PE bags is maintained with the packaging records and was collected as exhibit H. The label identifies product, lot number, firm name, and the statement, "For Biomedical Research Not For Commercial Sale." Final release of the lot for shipping was made by Mr. _____ Department Head of Galenic R & D, evidenced by his signature dated 8-25-94.

During the batch record review, I noted that date of each separate production operation is not recorded and only the start/end date are shown. _____ stated that the firm has now incorporated these dates on their more recent production

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

7

4/15-16/96

7

records but these dates are still retrievable through room/equipment use and cleaning logs at that time in 1994 which was demonstrated to me. I mentioned that yield determinations are not documented on the production record and stated that this also has been added to the more recent records. I noted that the in process hardness testing during tableting (performed _____ minutes) was not documented. _____ explained that the checks had been done but the results were missing which was then repeated on the bulk tablets later. This print-out from the hardness tester was present with the batch record but was barely legible due to slippage of the printer.

I observed during the inspection of the CT area that washed equipment utensils were being stored in the wash area, uncovered, prior to storage in the firm's laboratory in closed drawers. I also noted that the screen used for the _____ identified by the firm as a _____ size used exclusively for all products, was not identified as to size as other size screens were present in this area. The screen had a _____ designation stamped into the metal but no reference as to size existed.

LABORATORY CONTROLS: (written by chemist _____)

From April 15-16th, I accompanied Investigator _____ on an inspection at Roussel Uclaf. The purpose of this inspection was to evaluate the analytical raw data for Mifepristone (RU 486) 200 mg tablets, clinical batch # JMP 25524-109, manufactured and tested at Roussel Uclaf, Romainville, France, under IND# _____. This batch was used for human clinical trials in the United States.

The following persons answered questions I had pertaining to the analytical testing and raw data:

Dr. _____ Formulation Group,
Galenic Research and Development Department.

Dr. _____ the Analysis of Batches for
Clinical Studies.

Batch # JMP 25524-109

The analytical laboratories are divided into several sections including for example, pre-clinical and clinical R&D functions for toxicology, pharmacokinetics, and formulation. The inspection focused only on the testing raw data for this clinical batch, and the laboratory instrumentation used specifically for the analysis.

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

8

4/15-16/96

8

The Central-Department of Analysis's Laboratories are divided into 4 sections. The Drug Product Section is responsible for; the development of QC methods, stability, quality control of batches for clinical trials and support of the Galenic Development group.

The analytical raw data for clinical batch #JMP 25524-109 was reviewed. All testing for this batch was performed in Romainville, except for the _____ analysis, which was performed at another Roussel facility. No problems were noted with the analytical raw data. The analytical methods were developed at this facility. Validation studies for specificity, linearity, and quantitation limits were performed. According to Roussel, additional method validation studies are performed at the application (ie NDA or ANDA) submission stages.

The drug substance is manufactured and tested at another Roussel facility located in Vertolaye, France.

There are _____ chemists who are responsible for testing clinical batches. The calibration records and corresponding calibration SOP's for the _____ system were reviewed. It was noted that _____ evaluation for the _____ was not performed at the time of this analysis (July, 1994) however it is now and has been a dissolution calibration requirement for the past year and a half.

DISCUSSION WITH MANAGEMENT:

Most of the same personnel present at the initial meeting were present at the final discussion. See "Persons Interviewed" section. I mentioned that the omissions in the production record from the batch made in 1994 (for the U.S. clinical trials) had been dealt with in their recent records as improvements in documentation. I pointed out as verbal observations the washed production utensils being stored in the open in the wash area and the _____ screen not identified as to size. FDA483 was not issued. Management agreed with these points.

At the final meeting we did recap the scope of the inspection due to conflicting information in the more recent IND/NDA submission by The Population Council. We commented once again that coverage of the production/testing of Mifepristone would have to be worked out between FDA and the applicant since Roussel wanted no involvement with production for the U.S. market. Thus our current coverage was confined to the one batch made in July, 1994 for U.S. clinical trials as ordered by The Population Council (the only batch made for this purpose according to Roussel). Management again reiterated that The Population Council had been supplied with Mifepristone production/testing information for

Roussel Uclaf
102 Route De Noisy
93230 Romainville, France

9

4/15-16/96

9

background purposes only for their IND/NDA submissions and Roussel has no intention of being the manufacturer as represented in the IND/NDA.

EXHIBITS:

A-1/2: Corporate and QA/QC company-wide organizational charts.

B-1/3: Organizational charts for Preclinical Development, Pharmaceuticals Department and Central Department of Analysis (QC)

C: Statements of responsibilities/functions of the Central Department of Analysis and Quality Assurance.

D: Production record for Product No. RU38486 Tablets, 200 mg., lot JMP 25524-109.

E: Areal layouts of solid dosage form production rooms, Ground Floor, and storage rooms on Lower Ground Floor.

F: Certificate of Analysis for Mifepristone Micronised, Batch No. 3V0750BG.

G: Certificate of Analysis for Mifepristone (RU38486) 200 mg. tablet (bulk), lot JMP 25524-109.

H: Packaging record pages 1 and 3 of labels for lot JMP 25524-109, Mifepristone 200 mg. Tablets.

I: Summary chart of 3 batches of Mifepristone 200 mg. tablets dated 10-12-87.

Also attached are assignment documentation, Roussel letter to FDA dated 4-2-96, title page for NDA volume 2 dated October 1995 and pp. 295-296, selected pages (1-13 & 38) from firm's copy of IND update dated January 1994.

ISI :

Investigator
DET-DO,

PHI-DO

MAR-15-1996 16:54

FDA

P.05

2nd mail

From:
Certify: N
Subject: USIPHAR France I 22-047
Date: Tuesday, March 5, 1996 at 8:47:00 am
Attached: None

IND
~~IND~~

User Fee Due Date: 3/26/96

Product Name: Mifepristone tablets, 200 mg *3/8*

Applicant: Population council → *RU486*
1230 York Avenue
New York, NY 10021

Estab: USIPHAR
Plant at Compiègne
Route de Choisy-au-Bac
60205 Compiègne-France
CFN: 9611688

done at
(Romanville France) clinical
trials made
at Romanville, FR
Roussel &

7/94
AE

US Agent: None given

Build more
Vertolai

DMF#: _____

Profile to be inspected: _____

Other profile classes for establishment: _____

Reviewer: _____ HFD-510

PAC code: 46R806

firm does not ship this product in USA. the product will be made in Hungary.

Comments: NME. Priority 1P drug. Manufacture, package, label and test.

Vertolai
MIF 004400