

THOMAS S. FOLEY  
5TH DISTRICT, WASHINGTON

MAJORITY LEADER

COMMITTEE ON THE BUDGET

PERMANENT SELECT  
COMMITTEE ON INTELLIGENCE

**Congress of the United States**  
**House of Representatives**  
**Washington, DC 20515-4705**

OFFICES  
HOUSE OFFICE BUILDING  
WASHINGTON, DC 20515-4705  
AREA CODE (202) 225-2006

574 U.S. COURTHOUSE  
SPOKANE, WA 99201-1086  
AREA CODE (509) 456-4680

E. 12929 SPRAGUE  
SPOKANE, WA 99216-0736  
AREA CODE (509) 926-4434

28 W. MAIN  
WALLA WALLA, WA 99362-2816  
AREA CODE (509) 522-6370

May 16, 1988

Mr. Hugh C. Cannon  
Associate Commissioner for Legislative Affairs  
Food and Drug Administration  
1555 Parklawn Building  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

Dear Mr. Cannon:

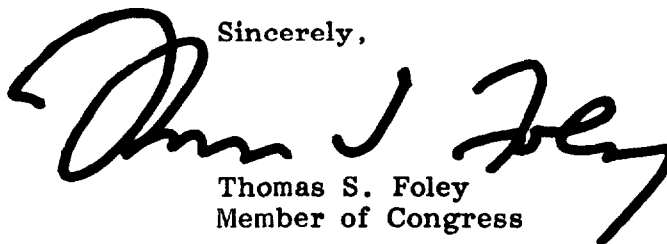
Please find enclosed a copies of letters from Representative Tom Bristow, of the Washington State Legislature, and \_\_\_\_\_ requesting information regarding RU-486.

If you could address the concerns raised the letters, I would appreciate it. Any further information you can provide me on RU-486 and its present status at FDA, would also be helpful.

Should you need any further information feel free to contact my office. Please direct all correspondence to Irene Ringwood, my staff member handling this issue.

Thank you for your assistance.

Sincerely,



Thomas S. Foley  
Member of Congress

TSF:ilr  
Enclosure

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

APR 26 1988

FIFTIETH LEGISLATURE  
1987-88 COMMITTEES

AGRICULTURE  
HEALTH CARE  
WAYS & MEANS



**TOM BRISTOW**

SEVENTH DISTRICT

OLYMPIA OFFICE	RESIDENCE
HOUSE OFFICE BLDG.	P.O. BOX 124
OLYMPIA, WA 98504	INCHELIUM, WA 99138
(206) 786-7988	(509) 722-4313

*House of Representatives*

STATE OF WASHINGTON

OLYMPIA

April 21, 1988

The Honorable Tom Foley, Congressman  
5th Congressional District  
574 U.S. Courthouse  
Spokane, WA 99201

Dear Congressman Foley:

Please find enclosed a letter by two constituents from ~~\_\_\_\_\_~~ expressing their opposition to RU-486, an abortion-inducing drug.

I would appreciate any information that you can give \_\_\_\_\_ or me about the Federal Drug Administration's opinion of this drug.

Thank you for your consideration.

Sincerely,

TOM BRISTOW  
State Representative  
7th Legislative District

TB:lt

encl

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

A.F. 43-253 FILE  
Roussel-Uclaf

The Honorable Thomas S. Foley  
House of Representatives  
Washington, D.C. 20515

JUN 07 1988

Dear Mr. Foley:

This is in response to your letter of May 16, 1988, on behalf of \_\_\_\_\_ concerning RU-486, an abortifacient developed in France.

As you know, RU-486 has not received the Food and Drug Administration's (FDA) approval for marketing although this drug is in clinical trials.

Before we will permit testing a drug in humans, the sponsor of the drug must provide us with information demonstrating that the drug is reasonably safe to administer to humans. The sponsor must also provide manufacturing and control data, a detailed protocol of study, and names and qualifications of investigators who will be performing the clinical trials. These requirements were met by the Population Council, New York, New York and therefore, clinical testing was allowed to proceed.

The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, which we administer, sets forth the criteria for approval of new drugs. Approval is based on submission of data collected during the course of an investigation which demonstrates the drug is safe and effective for the purpose of use.

We understand your constituent's concern and respect the personal position expressed about abortion in general. However, we hope that they will understand that our authority is limited to safety and efficacy of a new drug if the data to support such action are submitted to the Agency.

If we can be of any further assistance, please let us know.

Sincerely yours,

Hugh C. Cannon  
Associate Commissioner  
for Legislative Affairs

111C

CC: HFW-10(2)  
6/3/88  
cah:6/6/88 -RU-486

FILE  
COPY

OFFICE	SURNAME	DATE	OFFICE	SURNAME	DATE	OFFICE	SURNAME	DATE
HFW-10	LSI	6/6						

pk 6/6



Direction Médicale  
Romainville

MB-mz/80/88

Romainville, April 27, 1988

PL  
20

A.F. 43-253 FILE

Anti Inflammatory Drugs  
Division of Oncology and Radiopharmaceutical  
Drug Products  
BUREAU OF DRUGS  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
5600 FISHERS LANE  
ROCKVILLE MARYLAND 20857  
U S A

Dear Sir,

I would be very interested by receiving these volumes of FDA guidelines N° FDA 77-3040 to 3055 (documentation enclosed) .

So could you send them to me at the following adress ?

Dr Maud BRANDELY MD. Ph.D.

Direction Médicale  
ROUSSEL UCLAF  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

France

If it is not possible, we would be most greatfull if you can indicate to us how to proceed to order them.

Many thanks.

Looking forward to hearing from you soon.

*P.O. HANE*  
Docteur M. BRANDELY

AND BIOLOGICS  
CENTER FOR DRUGS  
MAY 12 PM 5:22  
OFFICE OF CONSUMER AND  
PROFESSIONAL AFFAIRS (H-10)

FL 6-788

133-0231-C2

FDA BUREAU OF DRUGS CLINICAL GUIDELINES

(This list is incomplete. Additional Guidelines will be published in early 1978)

*↓ a commander OK → 25/4/78*

- ✓ FDA 77-3040 General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs
- ✓ FDA 77-3041 General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children
- ✓ FDA 77-3042 Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidepressant Drugs
- ✓ FDA 77-3043 Guidelines for the Clinical Evaluation of Antianxiety Drugs
- ✓ FDA 77-3044 Guidelines for the Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs
- ✓ FDA 77-3045 Guidelines for the Clinical Evaluation of Anticonvulsant Drugs (Adults and Children)
- ✓ FDA 77-3046 Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drugs (Systemic) (Adults and Children)
- ✓ FDA 78-3047 Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Anginal Drugs
- ✓ FDA 78-3048 Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Arrhythmic Drugs
- ✓ FDA 78-3049 Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidiarrheal Drugs
- ✓ FDA 78-3050 Guidelines for the Clinical Evaluation of Gastric Secretory Depressant (GSD) Drugs
- ✓ FDA 78-3051 Guidelines for the Clinical Evaluation of Hypnotic Drugs
- ✓ FDA 78-3052 Guidelines for the Clinical Evaluation of General Anesthetics
- ✓ FDA 78-3053 Guidelines for the Clinical Evaluation of Local Anesthetics
- ✓ FDA 78-3054 Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Inflammatory Drugs (Adults and Children)
- ✓ FDA 78-3055 Guidelines for the Clinical Evaluation of Psychoactive Drugs in Infants and Children

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**



Direction Médicale  
Romainville

Romainville, June 14, 1988

MB-mz/96/88

**FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**

Center for drug evaluation and research

Division of Regulatory Affairs (HFD-365)  
office of Compliance

5600 Fishers Lane  
ROCKVILLE MARYLAND 20857 - U S A

Dear Miss Little,

Thank you for sending us the guidelines I asked you on April.

Now, I would be greatfull if you could send us the following copies :

- FDA 78-3065 Clinical Evaluation of Antacid Drugs
- FDA 78-3066 Clinical Evaluation of G.I. Motility-Modifying Drugs
- FDA 79-3073 Clinical Evaluation of Bronchodilator Drugs
- FDA 80-3094 Clinical Evaluation of Drugs Used in the Treatment of Osteoporosis
- FDA 80-3103 Clinical Evaluation of Lipid-Altering Agents in Adults and Children
- FDA 81-3110 Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children)

Our adress is :

Direction Médicale  
ROUSSEL UCLAF  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE  
France

Many thanks.

Looking forward to hearing from you soon.

RECEIVED  
ASST. DIR. FOR REGUL. AFFAIRS  
BUREAU OF DRUGS

1988 JUN 21 PM 3:01

  
Docteur M. BRANDELY

173-003-C2

102, 111, Route de Noisy - B.P. 9 - 93230 Romainville - Tél. (1) 48-91-48-91 Télex : 680.501 F  
35, Boulevard des Invalides - B.P. 120.07 - 75323 Paris Cédex 07 - Tél. (1) 40-62-40-62







June 8, 1992

NOTE TO: HFD-1

SUBJECT: Trac #9204494

The attached draft response was written at request (see note on correspondence tracking sheet, also attached) using materials from 1990 and 1991. Have any of the other RU-486 INDs been made public and is the one mentioned still active? Please update the response and provide your comments, corrections, clearance by COB

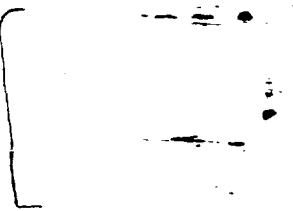
Thanks for your attention to this matter. I am waiting for your comments before sending it to other offices for clearance.

Kate Sullivan  
443-3900, Room 16-70

**Attachment**

See comments on attached photocopy of draft.

RU 486 IND's sponsored by NIH investigators are public information. None is for abortion, but rather they are for Cushing's Disease, biochemical research, and psychiatric conditions.



(A list of RU 486 IND's in HFD-510 (attached) was provided to Mr. Wyden as chair of a subcommittee very recently - but the information is not public.)

cover  
for HFD-1  
151  
6-10-92

6/10/92



A.F. 43-253 FILE  
Russell  
UCLAF

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

FEB 25 1993

The Honorable Paul David Wellstone  
United States Senate  
Washington, D.C. 20510

Dear Senator Wellstone:

This is in response to your inquiry of November 2, 1992,  
regarding your concern about the Food and Drug Administration's  
(FDA) import alert for RU-486.

As you know, President Clinton has asked that FDA determine  
whether there is sufficient evidence to warrant exclusion of RU-  
486 from qualifying for the personal use importation exemption.  
A copy of the memorandum from the President to the Secretary of  
Health and Human Services is enclosed for your information. That  
analysis is currently underway. We will inform you as soon as we  
have reached a conclusion on this matter.

Sincerely yours,

Kay Holcombe  
Acting Associate Commissioner  
for Legislative Affairs

Enclosure  
Memorandum: 1/22/93

549.4

FILE  
COPY

OFFICE	SURNAME	DATE	OFFICE	SURNAME	DATE	OFFICE	SURNAME	DATE
HW 12	161	2/3/93						
HW 12	161	2/25/93						

2/25

cc: HFW-10(2)  
HF-1 \_\_\_\_\_  
HF-24 \_\_\_\_\_  
GCF-1 \_\_\_\_\_

R/D: \_\_\_\_\_ 11/23/92  
R/T: \_\_\_\_\_ 11/23/92  
Edit: \_\_\_\_\_ 11/23/92  
Edit: \_\_\_\_\_ 12/3/92  
Edit: \_\_\_\_\_ 12/7/92  
ReT: \_\_\_\_\_ 12/7/92  
Edit: \_\_\_\_\_ 12/9/92  
ReT: \_\_\_\_\_ 12/15/92  
Revised: \_\_\_\_\_ 1/26/93  
ReT: \_\_\_\_\_ 1/26/93  
Edit: \_\_\_\_\_, GCF-1:1/28/93  
Init: \_\_\_\_\_ 2/9/93  
ReT: \_\_\_\_\_ 2/11/93  
Init: \_\_\_\_\_ 2/19/93  
F/T: \_\_\_\_\_ 2/23/93  
(S:\ \_\_\_\_\_,RU-486.IMP)  
CONG-9906 and No. 11773

THE WHITE HOUSE  
Office of the Press Secretary

For Immediate Release

January 22, 1993

January 22, 1993

MEMORANDUM FOR THE SECRETARY OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

SUBJECT: Importation of RU-486

In Import Alert 66-47, the Food and Drug Administration ("FDA") excluded the drug Mifepristone -- commonly known as RU-486 -- from the list of drugs that individuals can import into the United States for their "personal use," although the drugs have not yet been approved for distribution by the FDA. (See FDA Regulatory Procedures Manual, Chapter 9-71.) Import Alert 66-47 effectively bans the importation into this Nation of a drug that is used in other nations as a nonsurgical means of abortion.

I am informed that in excluding RU-486 from the personal use importation exemption, the FDA appears to have based its decision on factors other than an assessment of the possible health and safety risks of the drug. Accordingly, I hereby direct that you promptly instruct the FDA to determine whether there is sufficient evidence to warrant exclusion of RU-486 from the list of drugs that qualify for the personal use importation exemption. Furthermore, if the FDA concludes that RU-486 meets the criteria for the personal use importation exemption, I direct that you immediately take steps to rescind Import Alert 66-47.

In addition, I direct that you promptly assess initiatives by which the Department of Health and Human Services can promote the testing, licensing, and manufacturing in the United States of RU-486 or other antiprogestins.

You are hereby authorized and directed to publish this memorandum in the Federal Register.

WILLIAM J. CLINTON

###



# GROUP 486

November 9, 1993

Food and Drug Administration  
5600 Fisher's Lane, HF-1  
Rockville, Maryland 20857

Dear \_\_\_\_\_

It was good to meet you at the APHA meetings in San Francisco last week. Unfortunately, we had to rush to another presentation before we could talk to you at length. The major question we have regards the New Drug Application process. Is it possible for a potential manufacturer to submit an NDA before they have won production rights from the holder of a patent?

We are specifically interested in RU 486. Right now, the Population Council is negotiating with Roussel Uclaf over the introduction of RU 486 to America. The question is whether Population Council, or any manufacturer for that matter, can start an NDA without Roussel's approval? Perhaps you could supply us with some literature or the legal citations regarding patents and production.

One of the possible avenues for RU 486 allies to take is to wait until the patent for RU 486 goes off patent. At that time, a generic manufacturer could start producing the drug. However, they would still have to go through the NDA, if we're not mistaken. Is this correct? Or is there other information we haven't considered? And could you please provide us information on off-label use of drugs. Searle has called use of misoprostol a misuse of their product. But all recent clinical trials of RU 486 have used Cytotec (Searle's misoprostol) for the prostaglandin portion of the therapy.

This information will all be part of our educational campaign. We have a monthly newsletter which we intend to share with RU 486 supporters. Enclosed is a copy for your interest.

Sincerely,

*Jay Moritz*  
*Geoffrey Dalander*

Jay Moritz  
Geoffrey Dalander

PO Box 7974 Berkeley, CA 94707





Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment  
HFD-400; Rm. 15B-03  
Center for Drug Evaluation and Research

PROPRIETARY NAME REVIEW

**DATE REVIEWED:** September 1, 2000  
**NDA#:** 20-687  
**NAME OF DRUG:** Mifeprex (mifepristone tablets)  
**NDA HOLDER:** Population Council

**I. INTRODUCTION:**

This consult is in response to a request received on August 1, 2000, from the Division of Reproductive and Urologic Drug Products, to review the applicant's proposal to reconsider the proposed proprietary name, Mifeprex, in light of recent proposed changes in the administration, distribution, and documentation of the proposed drug. In addition, the latest package insert labeling was also submitted for review of possible interventions in minimizing medication errors.

OPDRA previously reviewed the proprietary name, Mifeprex, and the alternative name, ~~\_\_\_\_\_~~, on January 10, 2000, and did not recommend the use of the proprietary name due to look-alike and sound-alike similarity with existing drug names. The alternative name was found to be acceptable. (OPDRA consult # 99-085)

PRODUCT INFORMATION

Mifeprex (mifepristone) is a synthetic steroid with antiprogestational effects. The anti-progestational activity of mifepristone results from competitive interaction with progesterone at progesterone-receptor sites. Mifepristone has been shown to antagonize the endometrial and myometrial effects of progesterone in women. Furthermore, it also exhibits antiglucocorticoid and weak antiandrogenic activity. Mifeprex is indicated for the medical termination of intrauterine pregnancy through 49 days' pregnancy. If treatment fails to terminate a woman's pregnancy, fetal malformation may result, and pregnancy termination by surgery must be recommended. Detailed dosing guidelines are listed in the package insert. Mifeprex is supplied as 200 mg tablets.

**II. RISK ASSESSMENT:**

Since our last review, we've received *new* information from the Division regarding mifepristone as follows:

1. The proposed dosing schedule is as follows: On day 1, the patient must take three 200 mg mifepristone tablets for a total of 600 mg. On day 3, the patient *must return to the clinic* to receive 400 mcg of misoprostol if the termination is not complete.
2. Mifepristone will only be distributed to physicians after they have requested an information package from the manufacturer/distributor. Once they have completed the enrollment form, they are then eligible to purchase mifepristone. [*Physicians must sign and return the form.*] They must be able to date pregnancies, diagnose ectopic pregnancies and perform surgical abortions or have an established referral system for patients to obtain a surgical abortion if necessary.

3. Mifepristone packaging will be single unit of use only (containing three 200 mg tablets). A *serial number for each package will eventually be tracked* and kept on the patient's medical record. A medication guide will be included in each package.

In light of these recent changes in *administration, distribution, and documentation* of the proposed drug, the potential for name confusion between Mifeprex and other existing names such as Mirapex and Niferex is minimal. Therefore, there is insufficient evidence at this time to conclude that the proposed proprietary name, Mifeprex, poses a significant safety risk, and to render the name objectionable.

### III. LABELING, PACKAGING, AND SAFETY RELATED ISSUES:

In the review of the latest insert labeling of Mifeprex, OPDRA has attempted to focus on safety issues relating to possible medication errors. OPDRA has reviewed the current package insert and has identified several areas of possible improvement, which might minimize potential user error.

#### A. PACKAGE INSERT LABELING

1. Under the *INDICATION AND USAGE* section, the insert reads:

“Tradename” is indicated for the medical termination of intrauterine pregnancy **through 49 days’ pregnancy.**

The phrasing of this statement does not clearly indicate that this drug should not be used in patients who are 49 days pregnant or further along in their pregnancy. We recommend the following presentation:

Mifeprex is indicated for the medical termination of intrauterine pregnancy — **49 days of pregnancy.**

2. In the *PRECAUTIONS* section, the paragraph containing *Information for Patients* does not include the 3<sup>rd</sup> day follow-up visit to the clinic for misoprostol administration. We recommend including this information in this section.
3. Based on our postmarketing experience with medication error reports, we recommend the expression of the strength of “µg” be changed to “mcg” *throughout* the package insert.
4. Since the Division has decided that patients must return to the clinics to receive misoprostol, and they do not have the option of taking misoprostol at home, we recommend revising the package insert and the patient information sheets to reflect this change.

### IV. RECOMMENDATION

- A. OPDRA has no objections to the use of the proprietary name, Mifeprex.
- B. OPDRA recommends the above labeling revisions that might lead to safer use of the product.

OPDRA would appreciate feedback of the final outcome of this consult. We would be willing to meet with the Division for further discussion, if needed. If you have further questions or need clarifications, please contact \_\_\_\_\_ at \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/S/\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Concur:

\_\_\_\_\_/S/\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

CC: NDA# 20-687  
HFD-580; DivFiles; \_\_\_\_\_ Project Manager, DRUDP  
HFD-580; \_\_\_\_\_  
HFD-400; \_\_\_\_\_, OPDRA

Electronic only cc:

HFD- \_\_\_\_\_ Review Management  
HFD-400: \_\_\_\_\_ OPDRA  
HFD-440: \_\_\_\_\_ Project Manager, OPDRA  
HFD-400: \_\_\_\_\_, Project Manager, OPDRA

---

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

1/11/2000

**CONSULTATION RESPONSE**  
**Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment**  
**(OPDRA; HFD-400)**

**DATE SENT:** January 4, 2000

**DUE DATE:** January 13, 2000

**OPDRA CONSULT #:** 99-085

**TO (Division):**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Division of Reproductive and Urologic Drug Products  
(HFD-580)

**PRODUCT NAMES:**

Mifeprex (mifepristone tablets)

Alternate name - \_\_\_\_\_

**NDA:** 20-687

**MANUFACTURER:** Population Council

**CASE REPORT NUMBER(S):** N/A

**SUMMARY:**

In response to a November 10, 1999 request by the Division of Reproductive and Urologic Drug Products, OPDRA conducted a review of the potential name confusion of the proposed proprietary name, Mifeprex, and the alternative name, \_\_\_\_\_ with other approved proprietary/generic names. This review includes studies conducted within OPDRA with emphasis on the evaluation of the potential medication errors in handwriting and verbal communication of the proposed proprietary name and the alternative name.

**OPDRA RECOMMENDATION:**

OPDRA does not recommend the use of the proprietary name, Mifeprex. However, OPDRA does not object to the use of the alternative proprietary name, \_\_\_\_\_ See review for details.

*/S/*

*1/10/2000*

*/S/*

*1/11/00*

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Phone: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

**Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment  
HFD-400; Rm 15B-03  
Center for Drug Evaluation and Research**

**Proprietary Name Review**

**DATE OF REVIEW:**           **January 4, 2000**

**NDA:**                           **20-687**

**NAME OF DRUG:**           **Mifeprex (mifepristone tablets)**  
                                  **Alternate name - \_\_\_\_\_**

**NDA HOLDER:**           **Population Council**

**I.     INTRODUCTION**

This consult is in response to a request sent on November 10, 1999, from the Division of Reproductive and Urologic Drug Products, to review a proposed proprietary drug name, Mifeprex, and an alternate name, Mifem, regarding potential name confusion with other proprietary/generic drug names. Container labels and carton labeling were not available for review of possible interventions in minimizing medication errors.

According to the Labeling and Nomenclature Committee (LNC) database, the proposed proprietary name, Mifeprex, was previously reviewed and was found to be unacceptable because of the look-alike and sound-alike similarity with Mirapex. The alternative name, \_\_\_\_\_ was found to be acceptable.

However, according to the Division, the proposed name, Mifeprex, was previously determined by the LNC to be unacceptable because the trademark contained the first part of the established name. The sponsor wishes to have the name reconsidered.

**PRODUCT INFORMATION**

Mifeprex (mifepristone) is a synthetic steroid with antiprogestational effects. The anti-progestational activity of mifepristone results from competitive interaction with progesterone at progesterone-receptor sites. Mifepristone has been shown to antagonize the endometrial and myometrial effects of progesterone in women. Furthermore, it also exhibits antiglucocorticoid and weak antiandrogenic activity. Mifeprex is indicated for the medical termination of intrauterine pregnancy through 49 days' pregnancy. If treatment fails to terminate a woman's pregnancy, fetal malformation may result, and pregnancy termination by surgery must be recommended. Following oral administration, mifepristone is rapidly absorbed with the peak plasma concentration occurring approximately 90 minutes after ingestion. The metabolism of mifepristone is primarily via pathways involving N-demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain. Mifeprex is excreted in feces and urine. There are no data with respect to the

effects of mifepristone on hepatically and renally impaired patients. Mifeprex is supplied as 200 mg tablets. Detailed dosing guidelines are listed in the package insert.

## II. RISK ASSESSMENT

In order to predict the potential medication errors and to determine the degree of confusion of the proposed proprietary name, Mifeprex, and the alternative name, \_\_\_\_\_, with other drug names, the medication error staff of OPDRA searched the MICROMEDEX Healthcare Intranet Series (1999), which includes the following: DrugDex, Poisindex, Martindale, Emergindex, Reprodisk, and Index Nominum. Other references include American Drug Index (43<sup>rd</sup> Edition), Drug Facts and Comparisons (Monthly Updates), PDR (53<sup>rd</sup> Edition, 1999), Electronic Orange Book, US Patent and Trademark Office online database, Drug Product Reference File (DPRF), Decision Support System (DSS), EES (Established Evaluation System), United States Adopted Names Council handbook (USAN 5<sup>th</sup> edition), and the LNC database for possible sound-alike or look-alike names to approved and unapproved drug products. A focus group discussion was conducted to review all of the findings from the searches. In addition, OPDRA conducted studies of written and verbal analyses of the proposed proprietary name and the alternative name employing health practitioners within FDA to evaluate potential errors in handwriting and verbal communication of the name. This exercise was conducted to simulate an actual practice setting.

### A. Studies conducted within FDA

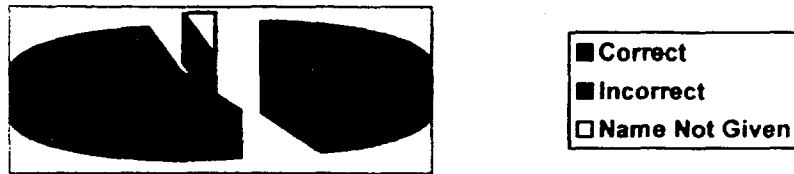
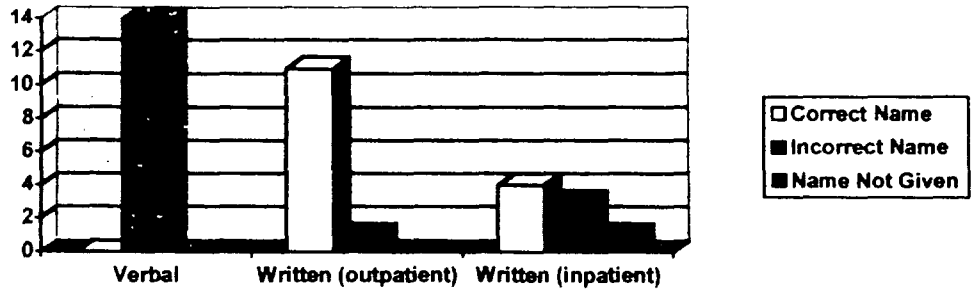
#### 1) Methodology

One study involved forty-seven health professionals comprised of pharmacists, physicians, and nurses within FDA to determine the degree of confusion of Mifeprex with other drug names due to the similarity in handwriting and verbal pronunciation of the name. Forty-six health professionals were involved in the alternative name study. Random samples of either inpatient or outpatient written orders were delivered to the participating health professionals via e-mail. In addition, verbal orders via voice mail were sent to the participating health professionals for their review. After receiving the prescription orders, the participants sent their interpretations of the prescriptions via e-mail to the medication error staff.

#### 2) Results for Mifeprex

Sixteen inpatient written orders, fifteen outpatient written orders, and sixteen verbal orders sent to the study participants for the proposed proprietary name. We received responses from thirty-four participants. Twelve interpretations of outpatient written orders, fourteen interpretations of verbal orders, and eight interpretations of inpatient written orders were received for Mifeprex. Fifteen (out of thirty-four) participants interpreted Mifeprex correctly. The results are as follows:

Mifeprex



┌

└



## B. Focus Group Findings

- 1) The proposed proprietary name, Mifeprex, is similar to Mirapex and Niferex and may cause name confusion. In fact, one of the participants of the above study stated that Niferex came to mind when interpreting the written prescription for Mifeprex. Although the usual doses and dosage intervals are different for these two drugs, look-alike and sound-alike similarity alone could cause name confusion. Furthermore, these three drugs are available as tablet formulations. Moreover, medication errors involving these three drugs can be significant because of their different indications for use. Mifeprex is indicated for the termination of intrauterine pregnancy, Niferex is indicated for treatment of uncomplicated iron deficiency anemias, and Mirapex is indicated for signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease. Misadventures or substitution of any of these drugs for one another can have significant outcomes, including bleeding, unwanted abortion, asthenia, dystonia, postural hypotension, and worsening of Parkinson's disease or iron deficiency anemia.

Although Niferex is an over-the-counter (OTC) drug, Niferex -PN, and Niferex-PN Forte are available as prescription drugs. Since these drugs are usually prescribed by number of tablets and not by a specific strength, the abbreviation, PN, when scripted, could be misconstrued as a numerical strength. Mirapex and Mifeprex are prescription drugs.

- 2) Examples of abortifacients include carboprost tromethamine and dinoprostone. Since Mifepristone is another agent used for termination of pregnancy, the intention may have been to designate an established name that is similar to other abortifacients, with similar endings. However, the established name, mifepristone, look-alike and sound-alike misoprostol. In addition, these two drugs have the same numerical strength (mifepristone-200 mg, misoprostol-200ug). Although the units are different between the two drugs, the similarity in numerical strength could cause confusion and medication errors. These two drugs are also available as tablets. Moreover, these two prescription drugs may be stored in close proximity to each other, making it possible for dispensing errors to occur. Furthermore, according to the package insert for mifepristone, misoprostol is also indicated for a patient who is prescribed mifepristone, unless abortion has occurred and has been confirmed by clinical examination. Since these drugs should be taken in a specific order within 3 days of each other, a dispensing error of these drugs could cause preventable complications in terminating the pregnancy. *Since this issue involves name confusion between two established names, the USAN council should be contacted to verify the risk assessment of the established name, mifepristone, to be in accordance with 21 CFR 201.10 (c)(5).*

One of the participants in the above study interpreted Mifeprex as Misoprostol even without knowing the established name of the product. Although the similarity between the proposed proprietary name and Misoprostol is not as evident as the above mentioned drugs in section B(1), this finding is still an

important consideration.

### C. Discussion

The results of the written and verbal analyses demonstrate that only fifteen (out of thirty-four) participants interpreted Mifeprex correctly. One participant confused Mifeprex for Niferex, and another participant confused Mifeprex for Misoprostol. These findings are important given the small sample sizes of the studies and confirm the concerns expressed by the focus group regarding the name confusion between Mifeprex and existing approved drug names. We recognize that low scores of correct interpretations would be common for all unapproved drug product names because health professionals are not familiar with the names. However, in this case, the results of the Mifeprex study in combination with the possibilities of name confusion and the associated risks of medication errors are significant to render the proprietary name, Mifeprex, objectionable. Moreover, the analyses also demonstrate that the majority of the participants (twenty-one out of thirty-two) interpreted the alternative name, \_\_\_\_\_ incorrectly. \_\_\_\_\_  
However, there is insufficient evidence at this time to render the alternative name, \_\_\_\_\_ objectionable.

### III. RECOMMENDATIONS

A. OPDRA does not recommend the use of the proprietary name, Mifeprex.

B. OPDRA does not object to the use of the alternative proprietary name, \_\_\_\_\_

OPDRA would appreciate feedback of the final outcome of this consult. We would be willing to meet with the Division for further discussion, if needed. If you have further questions or need clarifications, please contact \_\_\_\_\_ at \_\_\_\_\_

/S/

4/11/2000

\_\_\_\_\_  
Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

Concur:

/S/

1/10/2000

Office of Post-Marketing Drug Risk Assessment

CC: NDA# 20-687

HFD-580; DivFiles; \_\_\_\_\_ Project Manager, DRUDP

HFD-580; \_\_\_\_\_

Office Files

HFD-400; \_\_\_\_\_, OPDRA

HFD-400; \_\_\_\_\_ OPDRA

HFD-400; \_\_\_\_\_ OPDRA

HFD-2 ; \_\_\_\_\_ OPDRA

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

JUN 20 1996

The Population Council  
Attention: Ann Robbins, Ph.D.  
1230 York Avenue  
NEW YORK NY 10021

Dear Dr. Robbins:

Please refer to your pending March 18, 1996, new drug application (NDA) submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for Mifepristone 200 mg tablets.

We have completed the Biopharmaceutics section of your pending NDA and have the following comments and requests for information:

1. You state in your proposed package insert that \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
  
2. To support the rationale for using the dissolution medium and volume plus the selected paddle rotation speed of 75 rpm for the proposed dissolution method, the following information should be provided:
  - a. pH solubility data for mifepristone;
  - b. Sink condition information at 37°C for various media;
  - c. Tablet dissolution profiles (including raw data and mean data) in various media (i.e., simulated gastric fluid, simulated intestinal fluid and a range of pH's representative of physiological conditions) that provide adequate sink conditions with appropriate sampling times to characterize the profile; and
  - d. Raw data and profiles at different paddle rotation speeds (50 rpm and 75 rpm) in the dissolution media cited above.

If you have any questions, please contact \_\_\_\_\_ CSO at \_\_\_\_\_

Sincerely yours,

/S/

6-20-96

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Division of Reproductive and Urologic  
Drug Products (HFD-580)  
Center for Drug Evaluation and Research

cc:

Orig. NDA

HFD-580

HFD-580/ \_\_\_\_\_

HFD-870/ \_\_\_\_\_

HFD-580/ \_\_\_\_\_ /6.19,20.96/n20687.ir2

concurrence: \_\_\_\_\_ 6.19.96/ \_\_\_\_\_ 6.19.96/ \_\_\_\_\_ 6.20.96. \_\_\_\_\_ 6.20.96

INFORMATION REQUEST (IR)

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

MAY - 9 1996

MEMORANDUM

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

DATE: May 5, 1996

FROM: \_\_\_\_\_  
CSO, DMEDP

*ISI* *5/4/96*

SUBJECT: NDA 20-687 Clinical Audits

TO: \_\_\_\_\_

Division of Scientific Investigations, Office of Compliance, (HFD-344).

THROUGH: \_\_\_\_\_

*ISI* *5/8/96*  
\_\_\_\_\_ Division of Metabolism and Endocrine Drug Products (HFD-510),  
ODE II

Attached please find the names and locations of the study sites which comprise the two pivotal trials for this NDA which is for a new molecular entity. We request that you conduct clinical audits of a selection of these sites as part of our review of this NDA.

ENCLOSURES

cc:

Orig. NDA

HFD-510

HFD-510/ \_\_\_\_\_

HFD-510, \_\_\_\_\_ 4.17.96/n20687.mem

concurrence: \_\_\_\_\_ 4.19.96/5.8.96

MEMORANDUM

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

NDA 20-687

MAY - 7 1996

The Population Council  
Attention: Ann Robbins, Ph.D.  
1230 York Avenue  
NEW YORK NY 10021

Dear Dr. Robbins:

Please refer to your pending March 14, 1996, new drug application submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for Mifepristone Oral Tablets, 200 mg.

We also refer to our acknowledgement letter dated March 20, 1996, which stated that the review priority classification for this application would be standard (S).

Our determination of the review priority classification is based on information available on the new drug and on alternate treatments already marketed for the proposed indication. Upon further consideration of your application, we have concluded that it should receive a priority (P) review.

If you have any questions, please contact \_\_\_\_\_ at \_\_\_\_\_

Sincerely yours,

/S/

5-7-96

\_\_\_\_\_  
Division of Metabolism and  
Endocrine Drug Products (HFD-510)  
Office of Drug Evaluation II  
Center for Drug Evaluation and Research

cc:

Original NDA 20-687  
HFD-510/Div. Files  
HFD-80  
HFD-510/ \_\_\_\_\_  
HFD-510 \_\_\_\_\_ /4.17.1996/n20687.ad  
concurrency: \_\_\_\_\_ 4.19.96 \_\_\_\_\_ 4.24.96 \_\_\_\_\_ 4.19.96 \_\_\_\_\_ 4.25.96 \_\_\_\_\_ 5.3.96  
GENERAL CORRESPONDENCE

DDR: Change drug priority classification to P.

ORIGINAL

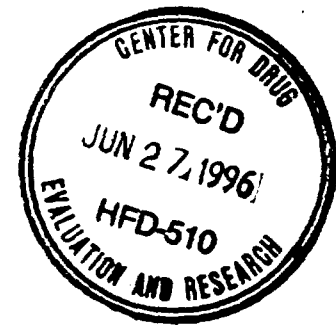
The Population Council

Center for  
omedical Research

1230 York Avenue  
New York, New York 10021  
Cable: Popbiomed, New York  
Facsimile: (212) 327-7678  
Telephone: (212) 327-8731  
Telex: 238274 POBI UR

June 20, 1996

Division of Metabolism and  
Endocrine Drug Products, HFD-510  
Center for Drug Evaluation and Research  
Document Control Room 14B-03  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857



**Subject: NDA 20-687 - Mifepristone 200 mg Oral Tablets  
Safety Update Report**

Dear \_\_\_\_\_

Reference is made to our above New Drug Application for mifepristone which was submitted on March 14, 1996. We also refer to your correspondence of May 7, 1996 informing us that the review priority classification for the application has been changed to a priority (P) review.

We have been advised that as a result of the change in classification, the timing of the submission of the Safety Update Report should be advanced and we are therefore forwarding the enclosed report at this time.

This update report has a cut-off date of May 15, 1996 and includes new information received since the cut-off date of August 1, 1995 for the original submission of the application. Included in this report are four new nonclinical and two new clinical study reports as well as new information regarding study reports previously submitted in our application. All new study reports have been previously submitted to IND \_\_\_\_\_ and the locations of those submissions in the IND are stated on the Index to this update report.

This submission includes an archival copy as well as a technical review copy for the nonclinical pharmacology and toxicology information and a technical review copy for the clinical information. The archival and each technical review copy contain a copy of this cover letter, the new drug application form (Form FDA 356h), the introduction and the index to the complete update report. In addition, appended at the end of each technical review copy is a copy of the summary information from the other technical

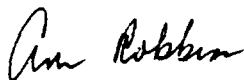


Food and Drug Administration

review copy. This summary information retains the page numbers of the individual volume from which it was removed.

Please contact me should there be any questions or comments regarding this submission.

Sincerely yours,



Ann Robbins, PhD  
Scientist

REVIEWS COMPLETED	
CSO ACTION	MEMO
ISL	11/13/96
CSO INITIALS	DATE

Enclosure

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL



DOMAINE THERAPEUTIQUE  
ENDOCRINOLOGIE

107

PRO. Octobre 92

VERSION FINALE

## 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.

102 et 111, Route de Noisy - B.P. N° 9 - 93280 Romansville  
TÉL. : 33 (1) 48 91 48 91 - Telex ROUSSA 245 477 F  
SIRET 542 088 001 00052 0005 - C.C.P. 2012 37 S  
Ad. : Ing. Roussel Uclaf, Romansville

Roussel Uclaf, Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance  
au capital de 500 000 000 F - R.C.S. Paris 308 385 077  
N° de Reg. : 55 - Journal des Finances - 1987 - 124

PROMOTEUR:

ROUSSEL SANTE R ET D  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE  
Tel: (1) 49-91-48-91  
Fax: (1) 49-91-49-49

COORDINATEUR:

ROUSSEL UCLAF  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

MONITEURS:

ROUSSEL UCLAF  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

LABORATOIRES ROUSSEL  
97, rue de Vaugirard  
75006 Paris

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

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<sup>®</sup>) par voie vaginale, ou de 0,25 mg de Sulprostone (Nalador<sup>®</sup>) 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 PGE<sub>1</sub> (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<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>®</sup>) 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<sup>er</sup> 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<sup>e</sup> comprimé (2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>e</sup> 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 et diastolique, la fréquence cardiaque seront mesurées à la fin de la période de surveillance.
- On notera l'heure de l'expulsion ovulaire si elle survient pendant le temps où la patiente est sous surveillance.

- 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 J<sub>10</sub> 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 la donnée incorrecte de façon à ce qu'elle reste visible, et en mettant la donnée corrigée à côté. La personne ayant procédé à cette correction doit inscrire la date et son paraphe dans la marge. Chaque cahier d'observation doit être signé et daté par l'investigateur.

## 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<sup>e</sup> 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) EVÉNEMENT INDÉSIRABLE :

##### 1.1 DEFINITION :

Le terme événement indésirable recouvre les éventuels événements (ou maladies) intercurrents, réactions médicamenteuses, anomalies cliniques ou biologiques jugées pertinentes par l'investigateur.

## 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	: Mme. _____	Dr. V. TARGOSZ ou
. Adresse	: Roussel Uclaf 102, route de Noisy 93230 ROMAINVILLE	Laboratoires Roussel 97, rue de Vaugirard 75006 PARIS
. Téléphone	:	
. Téléfax	:	
. Télex	: ROUS 235 477 F	GRUPA 200 675 F

En l'absence du moniteur, l'investigateur notifiera directement au Département de Pharmacovigilance :

Dr C. DUBOIS

ROUSSEL-Uclaf  
Département de Pharmacovigilance  
102, route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

Téléphone : 49.91.46.96  
Téléfax : 49.91.43.41

La notification initiale se fera par téléphone, télécopie ou télex et comprendra obligatoirement :

- les identifiants de l'investigateur : nom, adresse, fonction, n° de centre.
- le N° de protocole.
- les identifiants du patient (initiales, numéro attribué dans l'étude, âge).
- les dates d'administration de la Mifépristone et du Misoprostol
- le descriptif de l'événement indésirable ainsi que sa date de survenue.
- les mesures prises.
- l'opinion de l'investigateur sur la relation au traitement si cela est possible à ce stade.

L'investigateur remplira au plus tôt (au maximum dans les 3 jours) à titre de confirmation le formulaire d'événement indésirable sérieux (Annexe 2). Ce document sera signé par l'investigateur et envoyé par fax ou par courrier urgent au moniteur de l'essai.

L'investigateur enverra dès que possible toutes les informations pertinentes relatives à l'événement indésirable sérieux (évolution, descriptif précis de l'histoire médicale, résultats des investigations, copie du compte-rendu d'hospitalisation, de nécropsie etc...) et évaluera la relation au traitement.

Afin de respecter les législations en vigueur concernant la notification des événements indésirables sérieux aux autorités de santé et de permettre au Département de Pharmacovigilance d'analyser au mieux la tolérance des molécules développées, l'investigateur s'engage à documenter au mieux l'événement indésirable, à respecter les délais de notification, à fournir au Département de Pharmacovigilance toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement, et en cas de besoin lui autorise l'accès aux données sources.

Par ailleurs, outre les mesures thérapeutiques adaptées, un échantillon de

plasma sera si possible recueilli.

Cinq millilitres de sang seront prélevés sur un tube hépariné. 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.

La participation à cette étude implique que l'investigateur accepte la possibilité d'un audit d'Assurance de Qualité afin de vérifier que les procédures décrites dans le protocole ont bien été suivies tout au long de l'étude.

**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

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,
  - Recherche de contractions utérines douloureuses, nausées, vomissements, diarrhées, évaluer leur intensité et noter les éventuels traitements administrés.

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<sup>e</sup> 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 J<sub>10</sub> 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. DÜREN, 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 Methylanalogs 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. *J. Reprod. Fert. (suppl.)*, 1988, 36 : 173-179.
17. K. JOO THONG, D.T. BAIRD - Induction of early abortion with Mifepristone and Misoprostol in early pregnancy. Submitted to *Br.J. Obstet Gynaecol*

## ANNEXE 1

FORMULAIRE D'INFORMATION DESTINE AUX PATIENTES  
ET  
CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT

**FORMULAIRE D'INFORMATION DESTINE AUX PATIENTES  
ET  
CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT**

**N° DE PROTOCOLE** : FF/92/486/24

**TITRE DE L'ETUDE** : Efficacité et tolérance de la Mifépristone administrée à la dose de 600 mg en prise unique en association au Misoprostol (en alternative à l'aspiration utérine) pour l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal à 63 jours d'aménorrhée.

**N° DE LA PATIENTE** :

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 Mifépristone et d'une prostaglandine orale, le misoprostol, dans l'interruption volontaire de grossesse allant jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Cette étude respecte la législation sur les essais cliniques et les principes de la déclaration d'Helsinki : elle a été soumise au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de l'Hôpital Cochin qui a rendu un avis favorable le 6 Octobre 1992.

En mai 1992, le Ministère de la Santé a accepté la mise sur le marché de l'Association Mifépristone 600 mg + 2 comprimés de Misoprostol pour des interruptions volontaires de grossesse allant jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. Cette association permet en effet d'obtenir une interruption et une expulsion complète de la grossesse dans 95% des cas.

Une étude anglaise, effectuée chez 957 femmes a montré que l'association de la Mifépristone à une prostaglandine donnée en ovule vaginal conservait cette même efficacité jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Par ailleurs, une étude préliminaire, faite en France, sur 229 patientes a montré que l'administration d'un 3ème comprimé de Misoprostol (en cas de non expulsion dans les 3 heures qui suivent la prise des 2 premiers comprimés) amenait le taux de succès global à 99%; de plus, avec ce type de schéma thérapeutique, l'expulsion est survenue dans le centre hospitalier, c'est-à-dire avant la fin de la 4ème heure, chez 88,4% des femmes.

Il est nécessaire de confirmer ces 2 observations sur une plus vaste échelle et 1000 femmes participeront à cette étude.

Elles seront recrutées dans 11 Centres Hospitaliers privés ou publics.

La Mifépristone 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 Mifépristone 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 Mifépristone doivent être pris moins de 63 jours après le premier jour de vos dernières règles.

La Mifépristone 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 64 jours ou plus,
- si vous êtes âgée de plus de 35 ans et fumeuse (au moins 10 cigarettes par jour dans les 2 ans précédents).

- 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 cardio-vasculaires (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.

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

- 1'/ La prise de la Mifépristone 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 Mifépristone 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, 10 à 18 jours après la prise de la Mifépristone, de façon à vérifier que votre grossesse a bien été interrompue.

LA CONSULTATION DE CONTROLE PERMET DE VERIFIER QUE LA GROSSESSE EST INTERROMPUE.  
EN EFFET, SI LA GROSSESSE CONTINUAIT APRES LA PRISE DE MIFEPRISTONE ET DE PROSTAGLANDINE, LE FOETUS OU L'ENFANT A NAITRE SERAIT SUSCEPTIBLE D'ETRE MALFORME.

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

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.

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.

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.

Si vous êtes d'un groupe sanguin Rhésus négatif, la prévention de l'immunisation rhésus doit être pratiquée.

Des cas exceptionnels d'accidents cardio-vasculaires ont été signalés après l'injection d'une prostaglandine. En conséquence, la méthode Mifépristone-analogue de prostaglandine est contre-indiquée lorsque le risque cardio-vasculaire est augmenté par les facteurs suivants : hyperlipémie, diabète, hypertension artérielle sévère, antécédents cardio-vasculaires, âge de plus de 35 ans et tabagisme.

Vous devez vous abstenir de TABAC et d'alcool pendant les deux jours séparant la prise de la Mifépristone 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 :

ou l'un des Centres dont nous vous indiquons ci-joint la liste.

N° du protocole : FF/92/486/24

Je soussignée :

Demeurant à :

certifie avoir reçu le texte ci-joint intitulé "Information destinée à la patiente" et accepte de me prêter en toute connaissance de cause et en toute liberté à la recherche médicale menée par le Docteur \_\_\_\_\_

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, y compris, compte-tenu des nécessités de la recherche, mes origines ethniques, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, par Roussel Uclaf. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "informatique et libertés" (article 40), s'exerce à tout moment auprès du Dr \_\_\_\_\_

Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès du Dr \_\_\_\_\_ par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

Les données comportant mon identité resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par :

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur le Docteur Louise SILVESTRE
- et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

Mon identité ne sera pas révélée dans les rapports ou publications auxquels cette étude peut donner lieu.

Je connais la possibilité de refuser de participer à cette recherche ou de retirer mon consentement à tout moment, sans aucune responsabilité de ma part.

Numéro du traitement  
attribué

\_\_\_\_\_

Fait à \_\_\_\_\_

Le \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_  
et signature de l'investigateur

Signature du sujet précédée de la mention  
"Lu et approuvé"

- l'original est à remettre au patient ;
- le double est à garder dans une enveloppe globale confidentielle scellée par l'investigateur qui la remettra à Roussel Santé R & D à la fin de l'étude.
- le triple est à garder au minimum 15 ans par l'investigateur.



ANNEXE 2

FICHE DE RECUEIL D'ÉVENEMENT INDESIRABLE SERIEUX

# 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   Sexe M  F  Poids   Taille    
a m kg g m cm

Profession  Origine ethnique

Antecedents pertinents

Intolerance medicamenteuse Non  Oui  Medicaments incrimines

Inconnue

**EVENEMENT INDESIRABLE**

Date de survenue     
i m a

Description

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

Traitement

EVOLUTION Guerison complete  Chronicite ou sequelle

FINALE Effet toujours en cours  Inconnue

Deces

> Date     
i m a

**RESUME**

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



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.

78, 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'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche

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.



« Dans 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 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 BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE 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/92/486/24 - OCTOBRE 92

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



Direction Générale IARD  
Direction Opérationnelle  
des Grandes Entreprises

PRODUCTION R.C. - CJ/MA  
Téléphone : 42.47.30.61

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

-----

L'UNION DES ASSURANCES DE PARIS INCENDIE ACCIDENTS 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 :

**L'UAP INCENDIE ACCIDENTS**  
S.A. au Capital de 600.000.000 Frs  
Entreprise régie par le Code  
des Assurances  
R.C.S. Paris B 777 349 192  
Siège Social : 9, Place Vendôme  
75008 PARIS Cedex 01

## 9. RESULTS - SAFETY

### Adverse events

#### Metrorrhagia

##### *Frequency (Table 24)*

Of the 1103 patients seen at the follow-up visit and for whom the information was available, 1099 (99.6%) had uterine bleeding. Four patients had no bleeding (No. 32: retention requiring a surgical procedure. No. 769, 799, 1072: ongoing pregnancies).

##### *Interval between administration of mifepristone and the onset of metrorrhagia (Table 21)*

Among the 1097 cases for which the information is known, the mean interval was 1.69 days  $\pm$  0.98 (s.d.) and the median 2 days

##### *Interval between the first administration of misoprostol and the onset of metrorrhagia (Table 22)*

Among the 1070 patients having received misoprostol and for whom the information is available, the mean interval was  $-0.29 \pm 0.98$  days (s.d.) and the median 0 days. In 31.8% of the women (341 out of 1070), bleeding started before the administration of misoprostol.

##### *Duration of bleeding (Tables 23.1, 23.2, 23.3)*

In the 1031 patients for whom the information is available and in whom bleeding had ended at the control visit, the mean duration of bleeding was 9.33 days  $\pm$  4.74 (s.d.) The median was 8 days.

In 845 patients out of 1066 (79.2%) the bleeding lasted 12 days or less. The individual data relating to metrorrhagia are given in Appendix 8.

##### *Action taken for bleeding (Tables 10.1, 24, Appendix 6)*

Ten patients (0.9%) had to undergo a haemostatic surgical procedure. This involved the following cases, all of which (except No. 633) were considered serious adverse events (cf. paragraph):

- . patient No. 633 underwent an aspiration of clots retained in the cervix on D<sub>3</sub> at the end of the monitoring period
- . patient No. 1178 was hospitalised for metrorrhagia two days after administration of mifepristone. She took two tablets of misoprostol at the centre. The bleeding became heavier and was accompanied by collapse. The patient then had a haemostatic curettage under general anaesthesia.

- patients No. 122 and No. 348 had a haemostatic curettage during the monitoring period in the centre (curettage under general anaesthesia for patient No. 348)
- patients N° 980 and N° 1076 had a haemostatic curettage on D<sub>3</sub> after the monitoring period scheduled in the protocol
- patients No. 63, No. 333, No. 532 and No. 668 had a dilatation and curettage between D<sub>4</sub> and D<sub>7</sub>.

The percentage of haemostatic surgical procedures increased with gestational age: 0% for pregnancies of less than 42 days of amenorrhoea, 0.3% (n = 1) between 42 and 49 days of amenorrhoea, 0.8% (n = 3) between 50 and 56 days of amenorrhoea and 2.6% (n = 6) between 57 and 63 days of amenorrhoea (Table 10.1).

Fisher's exact test comparing the number of haemostatic procedures for pregnancies of  $\leq 49$  days versus pregnancies  $> 49$  days showed a significant difference (p = 0.049).

Three patients (Nos. 751, 880 and 1117) had a blood transfusion (anaemia discovered during the follow-up visit (No. 751 and 880), ruptured and operated ectopic pregnancy (No. 1117: excluded from the analysis of efficacy)).

#### *Variations in haemoglobin level (Table 25) (Appendix 9)*

Of the 1028 patients for whom the information is known, the mean variation in the haemoglobin level at the follow-up visit (D<sub>10</sub> - D<sub>18</sub>) from D<sub>1</sub> (administration of mifepristone) was  $-0.8 \text{ g/dl} \pm 1.1 \text{ (s.d.)}$

Two hundred and two women (19.7%) had no fall in haemoglobin levels. 481 women (46.8%) lost between 0 and 1 g/dl of haemoglobin, 219 (21.3%) between 1 and 2 g/dl and 126 (12.2%) more than 2 g/dl. Four patients had a loss of between 5 and 7 g/dl of haemoglobin (No. 333, No. 880, No. 1178 and No. 1184). Among these women only patient No. 880 received a blood transfusion. Regarding the other two patients who were transfused: patient No. 751 had a variation in haemoglobin levels of  $-3.7 \text{ g/dl}$ ; patient No. 1117 underwent surgery for a ruptured ectopic pregnancy but the postoperative haemoglobin level is not known.

#### *Gastro-intestinal signs observed between administration of mifepristone and administration of misoprostol (Table 26) (Appendix 10)*

##### *Nausea*

Three hundred and fifty patients out of 1194 for whom the information is known (29.31%) had nausea during this interval.

The intensity of these nausea was mild in 35.41% of cases, moderate in 39.09% and severe in 25.5%.

### *Vomiting*

One hundred and seventy-two patients out of 1194 (14.41%) had vomiting, which was of mild intensity in 49.13% of cases.

Of the 522 women who suffered from nausea and/or vomiting, 30 required treatment.

### *Diarrhoea*

Thirty-nine patients out of 1194 (3.27%) had an episode of diarrhoea.

This was of mild intensity in 52.5% of cases.

Treatment was necessary in 5.13% (2/39) of cases.

### *Clinical signs observed within 3 hours after the first administration of misoprostol*

#### *Pelvic pain (Table 27) (Appendix 11) (Figure No. 2)*

During the 3 hours of monitoring following the first administration of misoprostol, painful uterine contractions were reported in 937 out of 1164 patients (80.5%) having received misoprostol (Table 27).

In 192 of these 1164 patients (16.49%) analgesic treatment was prescribed. The most widely prescribed medication was \_\_\_\_\_

The intensity of pain was evaluated in 1156 patients at the end of the monitoring period on D<sub>3</sub> by means of a visual analogic scale ranging from 0 (no pain) to 100 mm (intolerable pain). On this scale, the mean value was  $33.77 \pm 26.84$  (s.d.) mm with a median of 30 \_\_\_\_\_. Pain was rated as more than 50 mm in 319 cases (27.6%). The histograms showed that 587 patients (50.78%) had pain rated as less than or equal to 30 mm (Figure 2).

*Premedication:* among the 1164 patients for whom the information is available, 4 (0.34%) received premedication.

#### *Gastro-intestinal disorders (Table 28) (Appendix 12)*

During the 3 hours after the first administration of misoprostol, nausea were reported in 406 women out of the 1163 having received misoprostol and for whom the information is available (34.91%). The intensity is detailed in Table 28.

Vomiting was reported in 213 cases (18.31%), of mild or moderate intensity in 88.26% of cases.

A total of 32 patients (6.94%) received treatment for nausea or vomiting (consisting of metoclopramide in the majority of cases).

An episode of diarrhoea was reported in 122 cases out of 1163 (10.49%). Treatment was necessary in two cases.

*Clinical signs observed within two hours after the second dose of misoprostol*

*Pelvic pain (Table 29) (Appendix 13)*

Five hundred and sixty-eight women (79.33%) experienced painful uterine contractions during this period. The intensity of these contractions was severe in 32.92% of cases and treatment was required in 118 cases (16.53%). The intensity of pain evaluated on the visual analogic scale was 37.4 mm  $\pm$  28.65 (s.d.) with a median of 37 / ———

Three hundred and nineteen women (45.1%) had pain of less than or equal to 30 mm.

*Gastro-intestinal disorders (Table 30) (Appendix 14)*

Within two hours after the second administration of misoprostol, nausea were observed in 14.5% of women. The intensity was severe in 18.27% of cases. Forty-eight women vomited (6.69%).

The nausea and vomiting required treatment in 7 cases (5.74%).

Sixty-four cases of diarrhoea were observed (8.93% of women). Treatment was prescribed in 3 cases only.

*Blood pressure and heart rate (Table 31) (Appendices 15 and 16)*

Two measurements of blood pressure per patient were scheduled in the protocol: one hour after the first administration of misoprostol and at the end of the first monitoring period or at the end of the second monitoring period, depending on the dose of misoprostol administered.

Four patients had a fall in systolic blood pressure  $\geq$  30 mm Hg between the first hour following the first administration of misoprostol and the end of the first monitoring period (No. 120, No. 738, No. 754, No. 796).

Twelve other patients had a fall in systolic blood pressure  $\geq$  30 mm Hg (two of them  $>$  30 mm Hg: patients No. 630 = -45 mm Hg and No. 699 = -50 mm Hg) between the first hour following the first administration of misoprostol and the end of the second monitoring period (Nos. 82, 88, 123, 164, 171, 416, 746, 766, 769, 770).

None of these patients was treated for this fall in systolic blood pressure and none of these cases was reported as an adverse effect. All these measurements were systematic and prescribed by the protocol.

The episodes of malaise, hypotension and syncope reported as side-effects gave rise to blood pressure measurements other than those mentioned in this table.

Adverse events other than those reported in the previous paragraphs  
(Tables 32.1, 32.2, 32.3, 33, 34, 35, 36) (Appendices 17, 18, 19, 20)

Of the 1194 patients evaluable for safety, 375 (31.4%) had at least one intercurrent symptom. These are listed in Table 32.1. A case by case analysis of the patients with an intercurrent symptom is given in Appendices 17, 18, 19, 20.

The intercurrent symptoms considered by the investigator to be possibly or probably related to mifepristone are listed in Table 32.2. The most commonly reported adverse effects were: pelvic pain (n = 68 - 23.6%), metrorrhagia (n = 34, 11.8%), anaemia (n = 30 - 10.4%) and headache (n = 23 - 8%).

Regarding the adverse effects considered by the investigator to be possibly or probably related to misoprostol, the following were observed: pelvic pain (n = 59, 24%), metrorrhagia (n = 33, 13.4%), anaemia (n = 30, 12.2%) and uterine spasms (n = 20, 8.1%) (Table 32.3).

Most of the cases of anaemia reported as adverse events were treated with oral iron supplements.

During the study 18 episodes of malaise, 7 of hypotension and 2 of syncope were observed:

- **During the monitoring period in the centre, 10 episodes of malaise occurred, distributed as follows:**
  - . malaises of vagal origin (Nos. 24, 418, 472, 1077, 1119),
  - . malaise of hypoglycaemic appearance, but not confirmed by laboratory findings (No. 122),
  - . other forms of malaise having not required treatment (No. 641, 1095).
  - . in two cases this malaise was accompanied by a fall in systolic blood pressure (No. 302, systolic B.P. = 60 and No. 348, systolic B.P. = 90) and were treated by infusion of RINGER's solution®.
  
- **Five cases of hypotension were reported as adverse effects during monitoring in the centre (No. 1178: collapse to 75/40 mmHg accompanied by metrorrhagia treated by RINGER's solution®; No. 312: B.P. 80/50 mmHg accompanied by respiratory difficulty, treated by RINGER's solution®; No. 360: systolic B.P. 60 with malaise, treated with RINGER's solution®; No. 374: systolic B.P. 80 with malaise, no treatment; No. 949: systolic B.P. 90 well tolerated clinically, no treatment).**



The twelve other episodes of malaise, hypotension or syncope occurred outside the hours of monitoring in the centre:

- . 5 malaises with no precise aetiology and not treated (Nos. 214, 739, 853 malaise on D<sub>2</sub>, 929, 959);
- . 1 malaise attributed to spasmodophilia (No. 420),
- . 3 malaises accompanied by metrorrhagia (No. 492: hospitalisation on D<sub>3</sub> for malaise + metrorrhagia after discharge from the centre, treatment with RINGER's solution®; No. 911: hospitalisation on D<sub>2</sub> for metrorrhagia and hypotension of 80 mmHg; No. 1076: hospitalisation on D<sub>3</sub> for malaise + metrorrhagia during return home),
- . 2 episodes of syncope (No. 1184: syncope occurring at home, no treatment; No. 1114: hospitalisation on D<sub>21</sub> for metrorrhagia with loss of consciousness on the public highway),
- . 1 hypotension treated with PRAXINOR® (No. 985).

#### Serious adverse events (Table 42)

Forty-one serious adverse events (according to the definition of the term given in paragraph 3.4.2) were reported in 41 patients and in the majority of cases were the subject of immediate notification to the national health authorities in accordance with French legislation.

All these adverse events were considered "serious" as they caused either prolongation of the surveillance period on D<sub>3</sub> beyond the hours scheduled after the first and second dose of misoprostol, or hospitalisation.

These 41 serious adverse events were distributed as follows:

- . *metrorrhagia*: n = 21 (Nos. 132, 144, 347, 370, 378, 420, 472, 492, 911, 1100, 1114, 1189), of which 9 cases required a haemostatic surgical procedure (Nos. 63, 122, 333, 348, 532, 668, 980, 1076, 1178).
- . *pelvic pain*: n = 5 (No. 188: hospitalised on D<sub>4</sub> for retention; painful spontaneous expulsion requiring TEMGESIC®; 222; 520; 670: hospitalised on D<sub>9</sub> for pelvic pain treated with DOLOSAL® (ovular retention in the cervix); 1104
- . *pelvic pain with metrorrhagia*: n = 4 (Nos. 522, 526, 946, 1095)
- . *endometritis*: n = 3 (Nos. 531, 698, 832)
- . *anaemia*: n = 2 (Nos. 751, 880). Both cases of anaemia were discovered during the follow-up visit and required a transfusion.

- . *hypotensive malaises*: n = 2 (Nos. 302 and 360). The monitoring period was prolonged in both cases because of malaise, with a fall in systolic blood pressure to 60.
- . *ectopic pregnancy*: n = 1 (No. 1117, calculated age = 54 D.A.; no ultrasound scan at inclusion,  $\beta$ HCG level = 12000). This patient was hospitalised as an emergency 2 days after administration of the 3 misoprostol tablets for a ruptured ectopic pregnancy. She underwent a left salpingectomy and received a blood transfusion.
- . *spontaneous abortion of a 2nd pregnancy*: n = 1 (No. 1116). This patient took 2 tablets of misoprostol and expelled in the centre. She began oral contraception with STEDIRIL which was discontinued after 5 days. The patient was hospitalised 6 weeks after administration of mifepristone for severe metrorrhagia; the pelvic ultrasound scan taken was normal and  $\beta$ HCG levels weakly positive. The diagnosis of a spontaneous abortion of a second pregnancy was elicited.
- . *anxiety*: n = 1 (No. 385). The surveillance period in the centre was prolonged in order to reassure the patient.
- . *excision of a skin naevus*: n = 1 (No. 268).

## 10. DISCUSSION AND CONCLUSION

### **Efficacy**

The aim of this multicentre study was to evaluate the efficacy and safety of a single dose of 600 mg of mifepristone in combination with 2 tablets (or 3 if there was no expulsion within 3 hours) of 200  $\mu$ g of misoprostol, administered 36 to 48 hours later, for the termination of pregnancies of less than or equal to 63 days of amenorrhoea.

Of the 1195 patients included, 87 women were excluded from the analysis of efficacy, the majority of whom (n = 82), having expelled in the centre, did not return for the visit on D<sub>10</sub> - D<sub>18</sub>. Only 13 patients were actually lost to follow-up (they took misoprostol on D<sub>3</sub>, did not expel at the centre and did not return for the follow-up visit). The analysis of efficacy therefore involved 1108 women (92.7%), which represents a satisfactory percentage.

### Efficacy and gestational age

The percentage of successes was 92.87% (95% confidence interval = 91.2 - 94.3%). This percentage, which was 97.6% for pregnancies of less than 42 days of amenorrhoea, decreased progressively as the gestational age increased (86.8% for pregnancies of between 56 and 63 days of amenorrhoea). The reduction was more marked after 56 days (93.4% from 50 to 56 days and 86.8% from 57 to 63 days of amenorrhoea).

SEP 9 1996

NDA 20-687  
Mifepristone

ORIGINAL

The Population Council  
August 29, 1996

Medical Officer's Review of Safety Update Including a Summary Of International Post-Marketing Surveillance Data Dated July 25, 1996.

Submission dated July 25, 1996 contains summaries of all the safety information available to the sponsor from Roussel Uclaf International (France, Sweden, United Kingdom) post-marketing surveillance reports, starting from 1989, the first year mifepristone was on the market in France.

Spontaneous notification of suspected adverse events reported in post-marketing surveillance of mifepristone from June 1989 to June 1995 are listed in Table 7 of the submission. Causality by mifepristone is judged to be "unlikely", "unrelated", "not assessable", "insufficient data", "misuse", or "rumor" in the vast majority of cases. Adverse events that were possibly or probably related to drug use were usually expected events such as metrorrhagia. The most commonly used prostaglandin analogue during this period was sulprostone, given by injection.

The Mifepristone Safety Report covering the period January 1, 1991 through December 31, 1992 covers the first eighteen months since the launching of mifepristone in the United Kingdom. It also includes the period of discontinuation of sulprostone and the introduction in France of misoprostol as a possible alternative prostaglandin analogue. The report also contains the entire safety information available since \_\_\_\_\_ early pregnancy termination. In July, 1992, two new indications of mifepristone were approved in France, "therapeutic termination of second trimester pregnancy" and "labor induction in utero fetal death". \_\_\_\_\_

The International Safety Report Periodic Update from January 1, 1993 to May 31, 1995 contains no unexpected or unanticipated reports of adverse reactions that were not already known. There were no post-marketing phase IV or surveillance studies reported in final form during this period. There is mention of about three thousand four hundred and thirty-five patients enrolled in the post-marketing surveillance program conducted by Roussel Uclaf in the United Kingdom during the period of this report, but no additional information is available.

Periodic Safety Update Report No. 3 from June 1, 1995 to November 30, 1995 has been reviewed previously by the Food And Drug Administration Medical Officer and his comments are in his Safety Update Review dated August 28, 1996. No unexpected or unanticipated adverse reactions were found in this periodic report.

**Comment:** From the cumulative experience to date, no new special areas of concern have been identified. The assessment of the risk-benefit ratio of mifepristone is unaltered by the data included in this Safety Update Report.

*/S/*

---

*Concur :*

*/S/*

*9/9/96*

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

SEP - 3 1997

NDA 20-687

The Population Council  
Attention: Ms. Margaret Catley-Carlson  
President  
1230 York Avenue  
New York, NY 10021

Dear Ms. Catley-Carlson:

Please refer to your new drug application submitted pursuant to section 505(b) of the Federal Food, Drug, Cosmetic Act for Mifepristone Tablets, 200 mg.

We also refer to the meeting between representatives of your firm and this agency on August 11, 1997.

A copy of our meeting minutes has been enclosed for your reference. Should you have any questions, please contact \_\_\_\_\_

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S/...' with a horizontal line underneath.

Division of Reproductive and Urologic  
Drug Products (HFD-580)  
Center for Drug Evaluation and Research

ENCLOSURE

GENERAL CORRESPONDENCE (GC)

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

MIF 006485

## Meeting Minutes

**Date:** August 11, 1997      **Time:** 3:00 PM - 4:00 PM      **Location:** C/R 17B-43

**NDA** 20-687      **Drug Name:** mifepristone tablets

**External Participant:** The Population Council

**Type of Meeting:** Regulatory Guidance

**Meeting Chair:** \_\_\_\_\_

**External Participant Lead:** Ms. Margaret Catley-Carlson

**Meeting Recorder:** \_\_\_\_\_

### FDA Attendees:

\_\_\_\_\_ Center for Drug Evaluation and Research, (CDER; HFD-002)

\_\_\_\_\_ Office of Drug Evaluation II,  
\_\_\_\_\_ (GCF-1)

\_\_\_\_\_ Division of Reproductive and Urologic Drug Products  
(DRUDP;HFD-580)

\_\_\_\_\_ , DRUDP (HFD-580)

\_\_\_\_\_ , Division of New Drug Chemistry II  
(DNDC II) @ DRUDP (HFD-580)

\_\_\_\_\_ DNDCII @ DRUDP (HFD-580)

\_\_\_\_\_ Project Management Staff, DRUDP (HFD-580)

\_\_\_\_\_ Consumer Safety Officer, DRUDP (HFD-580)

\_\_\_\_\_ DRUDP (HFD-580)

### External Constituents:

**Population Council**

Ms. Margaret Catley-Carlson, President

Beverly Winikoff, M.D., Director of Reproductive Health

**Danco Laboratories/The NeoGen Group**

\_\_\_\_\_, President

\_\_\_\_\_, Manufacturing Consultant

### Meeting Objectives:

The sponsor requested this meeting to discuss a proposal for responding to the Chemistry, Manufacturing, and Controls issues delineated in the Approvable letter dated September 18, 1996.

**Discussion Points:**

- Update of issues
  - distributorship has been restructured
  - an amendment responding to the request for labeling in the approvable letter was submitted in March of this year
  - the US clinical trial data were submitted to the IND in May of this year
- Proposal for responding to Approvable letter
  - Gedeon Richter (GR) has manufactured four pilot batches of drug substance
  - GR is prepared to submit drug master file information for the drug substance
  - GR is in possession of a Roussel Uclaf (RU) reference standard for the drug substance
  - GR is prepared to undergo an inspection of their manufacturing site
  - the sponsor will submit data to show that the drug substance manufactured by GR is comparable to the drug substance manufactured by RU (qualifies under SUPAC)
  - the sponsor will submit the GR data to support equivalency in September 1997
  - the sponsor hopes to obtain feedback regarding the adequacy of the submitted data although they understand that until a complete resubmission is made in response to all deficiencies in the Approvable letter, the resubmission review clock will not start
  - the licensee will take the bulk substance made by GR and have a to-be-named tableter make and package the final dosage form
  - the sponsor proposes to link the finished dosage form from the GR bulk substance to the RU finished dosage form by performing dissolution tests on their product and RU product purchased on the open market in Europe
  - the sponsor proposed utilizing the finished form specifications from RU as the standard if upon dissolution studies it is found that the original RU tablets used in clinical trials and the currently marketed RU tablets have changed slightly in formulation specifications
  - the sponsor will request another regulatory/chemistry meeting within the next three months to further discuss submission/development plans
  - sponsor made clear that they will use GR as bulk manufacturer and a to be named tablature as the manufacturer for the initial NDA. They will then make a corporate decision not to market product made by the approved bulk manufacturer, but will wait for further bulk manufacturers to be added via supplements to the approved NDA
- Future Plans
  - the licensee is currently negotiating with several potential bulk manufacturers (in India, China and France)
  - the sponsor ultimately intends to have more than one approved manufacturer of this substance (after approval), they are still proposing GR for the initial NDA

- GR's drug substance will be used as the reference standard for any other drug substance manufacturer (to be submitted as supplements to the Approved NDA)
- the licensee is currently negotiating with one potential tablature, packaging is expected to be carried out on site with whoever makes the final dosage form (or the licensee will build their own tableting facility); the packaged product will be shipped directly to the distributor
- neither the prospective manufacturer of the bulk drug substance nor the prospective tablature are ready for product specific GMF site inspection
- should the sponsor receive an approval letter, the sponsor will discuss their public statements with the Agency regarding lack of available product for marketing prior to making public statements

**Decisions Reached:**

- for the GR drug substance to be accepted as equivalent to the RU drug substance, the sponsor will have to show that it has comparable structure, impurity profile, particle size distribution, \_\_\_\_\_, and stability (per SUPAC)
- the Division will not be under any regulatory time constraint to review sponsor submissions until a complete response is made to the approvable letter
- the Division will provide comments to the sponsor on their drug substance submission before either a full submission is made, or before site inspections are completed, with the understanding that the comments will not be definitive
- inspection will not be initiated until a full submission is made
- the sponsor will submit dates for another meeting to discuss their chemistry manufacturing and control (CMC) plans in more detail within the next three months

Unresolved Issues: none

**Action Items:**

<u>Item</u>	<u>person responsible</u>	<u>time frame</u>
propose dates for FDA/Industry meeting	sponsor	ASAP
submit CMC drug substance data	sponsor	September 1997
schedule FDA/Industry meeting	_____	upon receipt of dates from sponsor

\_\_\_\_\_  
Minutes Preparer  
2/25/97

\_\_\_\_\_  
Concurrence, Chair



**Charlotte Ellertson**  
Program Associate  
Phone: (212) 339-0607  
Email: cellertson@popcouncil.org

*noted*  
8/18/97  
**/S/**

*to mifepristone NDAs*  
**/S/** 8/22/97

July 28, 1997

Food and Drug Administration  
Park Lawn Building, HFD-510  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

*noted*  
**/S/**  
8-18-97

REVIEWS COMPLETED		
CSO ACTION:		
<input type="checkbox"/> LFT	<input checked="" type="checkbox"/> N.A.I.	<input type="checkbox"/> MEMO
<b>/S/</b>	9/27	af
CSO INITIALS		DATE

Dear \_\_\_\_\_

Thank you for speaking with me the other day about our data dilemma. In response to our conversation, we have decided to create two versions of our electronic database from the mifepristone study. The first will reflect exactly the physical copies of the patient record forms, and will be used as the basis for our regulatory submissions to you. The second version will closely match the first, particularly on safety and efficacy indicators, but certain variables will be modified to create an internally consistent database that we can use easily for our planned scholarly publications on the topic. We will keep careful track of the changes we make and we will be able to explain them to an FDA auditor should the need arise. One result of this approach to handling the data is that certain aspects of our future publications may differ from tabulations that appear in our regulatory submissions.

If this letter reflects your understanding of our conversation also, would you please sign below and return the letter to us?

Thank you again for your assistance.

Sincerely,

**/S/** *for Charlotte Ellertson*

Charlotte Ellertson  
Program Associate



This letter accurately represents our telephone conversation.

**/S/**

8-12-97  
Date



ORIGINAL

N 20-687

Noted  
8/11/97

Margaret Catley-Carlson  
President

NEW CORRESP

August 5, 1997

FDA, Division of Reproductive & Urologic Drug Products  
5600 Fisher's Lane  
Rockville, MD

REVIEWS COMPLETED	
CSO ACTION:	
<input checked="" type="checkbox"/> [initials]	<input type="checkbox"/> N.A.I. <input type="checkbox"/> MEMO
1/27/99	
CSO INITIALS	DATE

Dear \_\_\_\_\_

Thank you very much for arranging for our meeting on August 11 on very short notice. We recognize the difficulty of assembling the appropriate FDA staff for the meeting, particularly during the summer vacation season, and appreciate your efforts.

The meeting materials enclosed are:

- Our proposed agenda, including a list of the participants from the Population Council and our licensee for mifepristone, Danco Laboratories/The NeoGen Group.
- Our regulatory proposal on the pending NDA.
- The questions we would like to have answered by the FDA.

In addition, we are supplying an amended CMC Section to our NDA number 20-687, dated March 14, 1996. The arrangement that has been worked out with Gedeon Richter is that the Population Council will file Gedeon Richter's Drug Master File information as part of the Council's CMC Section. The enclosed amendment contains the manufacturing information and data that Gedeon Richter has thus far supplied to the Population Council. Also included in the amendment is a list of the additional information Gedeon Richter will provide on September 9, 1997.

As you requested, we have prepared some questions to help focus the discussions at the meeting. The Population Council and Danco Laboratories look forward to our meeting, where we hope to review our plan to obtain approval of the pending NDA on the basis of the Gedeon Richter information, and the substitution of a new bulk drug manufacturer post approval.

With very best wishes,

Margaret Catley-Carlson



# The Population Council

Center for  
Medical Research

VIA Fed Ex

March 31, 1997

Division of Reproductive and  
Urologic Drug Products (HFD-580)  
Center for Drug Evaluation and Research  
Document Control Room 17B-20  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

**Subject: NDA 20-687 - Mifepristone 200 mg Oral Tablets  
Amendment 007 - Information Requested on Physician Labeling  
in the Approvable Letter**

Dear \_\_\_\_\_

In response to the NDA approvable letter dated 18 September 1996, we are submitting revised Physician Labeling for NDA 20-687. Appendix I contains a letter prepared by Dr. Charlotte Ellertson of the Population Council, providing a detailed description of, and rationale for, our responses to requests from the FDA in the NDA approvable letter. Appendix II contains a copy of the revised labeling and Appendix III contains a marked version of the labeling which indicates the changes made from the version submitted in our NDA application on March 14, 1996. As discussed in a telephone conversation with \_\_\_\_\_ last week, an annotated version of the revised labeling is not being submitted at this time. However, we will provide a new annotated version of the labeling once it is finalized, if requested by the FDA.

We would like to request a meeting with the FDA to discuss this revised labeling. We propose the meeting take place in late April and includes 5-7 people from the Population Council staff. I will contact \_\_\_\_\_ with specific dates, attendees and agenda.

Thank you for considering the revised labeling. We look forward to working with the FDA to finalize this document.

Sincerely

Ann Robbins, Ph.D.  
Scientist

**ORIGINAL**

1230 York Avenue  
New York, New York 10021  
Cable: Popbiomed, New York  
Facsimile: (212) 327-7678  
Telephone: (212) 327-8731  
Telex: 238274 POBI UR

*Handwritten notes:*  
1/26/97  
This is a discussion for labeling  
revisions to physician  
proposed labeling  
we had discussed  
many  
current  
avail. info should  
miss info should  
be submitted at a  
later date  
1/23/97

REVIEWS COMPLETED	
CSO ACTION:	
<input type="checkbox"/> LEP	<input checked="" type="checkbox"/> N.A.I.
<input type="checkbox"/> MEMO	
CSO INITIALS	DATE
IS!	1/27/97



26 March 1997

\_\_\_\_\_  
Food and Drug Administration  
5600 Fisher's Lane  
Rockville, MD 20857

Dear \_\_\_\_\_

In response to the NDA approvable letter from \_\_\_\_\_ dated 18 September 1996, we wish to submit revised physician and patient labelling. This letter describes our general responses to your requests and highlights the key changes we have made to our proposed labelling draft contained in NDA 20-687, submitted March 14, 1996. We also enclose a copy of the proposed labelling that has been marked to show changes from the previous version.

**General comments**

1. As requested, we have excerpted and incorporated sections from the approved labelling of misoprostol that are relevant for single-dose use as part of the mifepristone-misoprostol regimen.
2. We have not yet determined a tradename, but when we do, we will apply to the USAN Council for adoption of the name and assurance that it complies with § 502(e)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

┌

└

MIF 006492

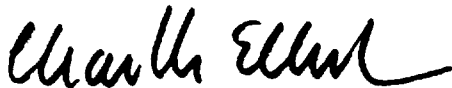
The Population Council

┌

└

Thank you for your consideration of these changes. We look forward to working together to reach agreement upon the labelling for this drug.

Sincerely,



Charlotte Ellertson, M.P.A., Ph.D.  
Program Associate

cc: Sandra Arnold  
Ann Robbins

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**

MAR - 6 1997

The Population Council  
Attention: Ann Robbins, Ph.D.  
Scientist  
1230 York Avenue  
New York, NY 10021

Dear Dr. Robbins:

Please refer to your March 14, 1996, new drug application submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for Mifepristone Tablets, 200 mg.

We also refer to our approvable letter dated September 18, 1996.

We further refer to your correspondence dated January 30, 1997, in which you requested confirmation that a manufacturer other than the one specified in your new drug application, would be allowed to address the drug substance related chemistry deficiencies delineated in our approvable letter.

You may respond to the chemistry deficiencies in this manner. In addition, you should also provide complete chemistry manufacturing and control information on the drug substance that would pertain to adding a new manufacturer to your new drug application.

We remind you that in accordance with the Prescription Drug User Fee Act of 1992 (PDUFA) we will not be obliged to begin a new review cycle until all deficiencies listed in the approvable letter have been responded to. We cannot guarantee that information which arrives prior to receipt of a complete response will be reviewed prior to the new review cycle.

Should you have any other questions, please contact \_\_\_\_\_

Sincerely,



Division of Reproductive and Urologic  
Drug Products (HFD-580)  
Center for Drug Evaluation and Research

MIF 006494

cc:  
Orig. NDA  
HFD-580  
HFD-580/  
HFD-580/  
concurrent



# The Population Council

Center for  
Biomedical Research

1230 York Avenue  
New York, New York 10021  
Cable: Popbiomed, New York  
Facsimile: (212) 327-7678  
Telephone: (212) 327-8731  
Telex: 238274 POBI UR

*noted  
2/5/97*

## ORIGINAL

VIA Federal Express  
January 30, 1997

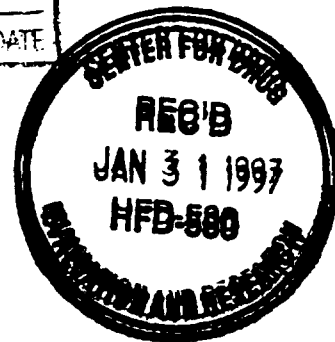
*2/7/97*

NEW CORRESP

*noted  
(S)  
2-5-97*

REVIEWS COMPLETED
CSO ACTION:
<input type="checkbox"/> LETTER <input type="checkbox"/> N.A.I. <input type="checkbox"/> MEMO
CSO INITIALS _____ DATE _____

Reproductive and  
Urologic Drug Products (HFD-580)  
Center for Drug Evaluation and Research  
Document Control Room 17B-20  
Food and Drug Administration  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857



**Subject: NDA 20-687 - Mifepristone 200 mg Oral Tablets  
Amendment 006 - Information Requested on  
Drug Substance in the Approvable Letter**

Dear Dr. \_\_\_\_\_

As discussed in a telephone conversation with \_\_\_\_\_ Consumer Safety Officer, on January 28, 1997, the Population Council can now begin to respond to the requests for information raised in the September 18, 1996 approvable letter for mifepristone NDA 20-687. Our plan is to supply the FDA with the requested information for specific topics as the issues are resolved and/or the information becomes available. In this letter, we are proposing our strategy for responding to the FDA's request for additional information on several aspects of the drug substance.

The Population Council has identified a new manufacturer of the drug substance. Our new manufacturer can provide answers to all of the specific questions and requests in the approvable letter, including the description of the synthesis from an appropriate starting material, which is \_\_\_\_\_ in the synthetic pathway. This starting material has been identified and accepted in DMFs submitted to the FDA by other companies. Our expectation is that this is the same starting material used by the manufacturer currently identified in our NDA. Our new manufacturer is prepared to submit a DMF for mifepristone synthesis from this starting material to the FDA and provide information to respond to all inquiries in the approvable letter.

# The Population Council

---

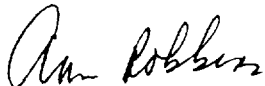
Page 2  
January 30, 1997

I respectfully request a response in writing from you and/or your colleagues in the division on the acceptability of the Council's strategy to respond to the drug substance issues with information provided by our new manufacturer rather than the manufacturer currently identified in the NDA. Once this approval is obtained, our new manufacturer will proceed with the filing of the DMF and the Council will proceed with the submission of the information on the drug substance requested in the NDA approvable letter. If the FDA requires additional details, the Council and our new manufacturer can discuss this with the division at a meeting or in a conference call.

In accordance with 314.60 (c), we certify that a copy of this amendment has been sent to our FDA district office.

Thank you for your attention to this matter and I look forward to your response.

Sincerely yours,



Ann Robbins, Ph.D.  
Scientist

AR/yaho

cc: Food and Drug Administration

---

---

---



## Meeting Minutes

**Date:** September 12, 1996    **Time:** 1:00-2:30 PM    **Location:** Parklawn; C/R 14-56

**NDA** 20-687    **Drug Name:** Mifepristone

**External Participant:** The Population Council

**Type of Meeting:** Status meeting

**Meeting Chair:** \_\_\_\_\_

**External Participant Lead:** Ann Robbins, Ph.D.

**Meeting Recorder:** \_\_\_\_\_

### FDA Attendees:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(DRUDP; HFD-580)

Drug Evaluation II (ODE II; HFD-102)

Division of Reproductive and Urologic Drug Products

(HFD-580)

(HFD-580)

(HFD-580)

Reviewing Chemist (HFD-580)

, Biopharmaceutics reviewer (HFD-580)

### External Constituents:

Ann Robbins, Ph.D., Scientist, Population Council

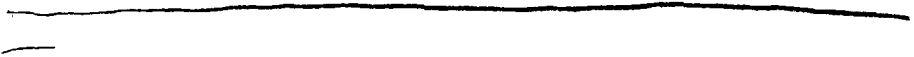
\_\_\_\_\_  
Tom Scarlett, Consultant for the Population Council  
Eliot Johansson, M.D., Senior Scientist, Population Council  
Sandra Arnald, Scientist, Population Council  
James S. Boynton, Consultant from Christy and Viener,

### Meeting Objectives:

The Division requested this meeting to discuss labeling issues, Phase 4 issues, and the Population Council's proposed distribution system.

### Discussion Points:

- U.S. Study
  - results expected to be submitted by the end of January 1997
  - preliminary data and efficacy data can be submitted in the September 1996, annual report to the IND
  - the Population Council may have a manuscript ready for publication on the U.S. data prior to submission of U.S. data to the FDA. The paper can be published prior to submission of the data however we would like to review the study reports as soon as possible

- Phase 4 Commitments
  - the Population Council suggested that monitoring of the distribution system would be acceptable, however they did not agree with the use of the post-surgical complications endpoint. This was acceptable because the Population Council is not intending to train physicians in surgical abortion
  - the Population Council will not perform follow-up of all women who require surgical abortion as they believe it would be impossible in light of confidentiality issues e.g., if the women choose to be lost to follow up. However they agreed to follow a pre-determined randomly chosen number of patients for a specific period of time
  - The Agency stated concern that smaller clinics might have higher complication rates due to lack of experience with abortion procedure
  - the Population Council suggested those clinics currently providing abortion services will also primarily be the ones to provide mifepristone
  - the Population Council suggested that the ability to follow long term effects requires a database that could take a decade to build up. It was noted that Europe already has a database that could be tapped to provide some information
  - the Population Council agreed that the multiple use question could also be asked of participants in future studies
  - The Population Council suggested they could collect data on the frequency of completion of the treatment regimen
  - The Population Council suggested that some of the U.S. data may have information regarding women over 35 and women who smoke. Further information regarding women under age 18 may be obtained from the French data and the European database
  - The Population Council stated that the European database may provide information regarding effects on infants born after treatment failure; they will attempt to gather this information in the U.S.
  - a letter of commitment on these Phase 4 commitments will be requested from the Population Council prior to the action letter
- Labeling
  - extensive revisions will be necessary, but draft labeling need not be submitted prior to the action letter
  - 



The Population Council  
Mifepristone meeting  
September 12, 1996

Page 4

cc:

Orig. NDA

HFD-580

MEETING ATTENDEES

HFD-580/ \_\_\_\_\_

HFD-580, \_\_\_\_\_/9.19,10.11.96/n20687.mm

concurrences: \_\_\_\_\_ 9.25.96/ \_\_\_\_\_ 9.25.96/ \_\_\_\_\_ 9.25.96/ \_\_\_\_\_ : 9.25.96/ \_\_\_\_\_

9.25.96/ \_\_\_\_\_ 9.25.96

no response: \_\_\_\_\_

MEETING MINUTES

**APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL**