

## RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU MISOPROSTOL DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

### GYMISO 200 microgrammes, comprimé MISOONE 400 microgrammes, comprimé

Laboratoires : Amring SARL, Nordic Pharma SAS

DCI	misoprostol
Code ATC	G02AD06 (Prostaglandine)
Motif de l'examen	<b>Saisine de l'ANSM en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale.</b>
Indication concernée	<b>«Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées. Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.»</b>

<b>Critères de prise en charge</b>	<p>Population concernée : entre 84 000 et 168 000 fausses couches précoces par an en France (cf. paragraphe 06)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée (absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé de la patiente ou pour éviter sa dégradation</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intérêt de la spécialité pour les patientes (article R163-26 du code de la sécurité sociale)</p>
<b>Conclusion</b>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire</b></p>

## 01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Février 2018
Durée de la RTU	3 ans
Indication	<b>« Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées. Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.»</b>
Protocole <sup>1</sup>	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur le site Internet de l'ANSM.

## 02 CONTEXTE

Suite à la validation par l'ANSM, le 16 février 2018 et le 28 février 2018, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités à base de misoprostol, la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### 03.1 Indications définies dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

**« Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées.**

**Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.**

**Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du misoprostol doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, y compris chirurgicales.»**

### 03.2 Prise en charge actuelle des spécialités à base de misoprostol dans les indications de l'AMM

✓ Indications AMM de GYMISO 200 microgrammes, comprimé

Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour<sup>2</sup> d'aménorrhée.

Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

<sup>1</sup> La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

<sup>2</sup> 7 SA

✓ Indication AMM de MISOONE 400 microgrammes, comprimé  
Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour<sup>2</sup> d'aménorrhée.  
Le misoprostol est indiqué chez l'adulte.

✓ Conditions de prise en charge de GYMISO et MISOONE :  
Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L.2212-1 du code de la Santé publique.  
Prise en charge dans le cadre du forfait afférent à l'IVG par voie médicamenteuse selon l'arrêté du 26/02/2016. Collectivités.

## 04 MODALITES D'UTILISATION

---

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait du misoprostol dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

### 04.1 Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

« La posologie initiale est de 400 µg *per os*, éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire.

Ne pas dépasser une dose totale de 2400 µg par 48h.

En l'absence d'expulsion dans le délai indiqué par le professionnel de santé, il est recommandé à la patiente de consulter afin de connaître la conduite à tenir. »

*Pour plus d'informations se reporter au protocole de l'ANSM.*

### 04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

#### 4.2.1 Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

Sans objet

#### 4.2.2 Contre-indications définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

« Les contre-indications figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées. »

#### 4.2.3 Précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

« Les précautions d'emploi figurant dans les RCP en vigueur (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées. »

#### 4.2.4 Interactions médicamenteuses définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

Sans objet

#### 4.2.5 Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patientes dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservé à l'usage professionnel. Il ne peut donc être délivré en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel ».

## 05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

---

### 05.1 Contexte médical

La fausse couche est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine. Elle est dite « précoce » si elle a lieu avant 14 semaines d'aménorrhées (fausse couche du premier trimestre).

Une fausse couche précoce (FCP) complique 10 à 20 % des grossesses. Au total, il en existe 5 présentations cliniques: la menace de fausse couche (FC), la FC en cours ou FC inévitable, la FC complète, la FC incomplète ou rétention trophoblastique et la FC retardée (terme regroupant les grossesses arrêtées et les œufs clairs)<sup>3</sup>.

Une fausse couche précoce pour grossesse arrêtée se définit par un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque ou un sac gestationnel sans évolutivité à plus de 5 jours d'intervalle<sup>4</sup>.

Dans le cas d'une fausse couche incomplète, on observe une persistance du matériel intra-utérin à l'échographie.

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la survenue d'une FCP comme l'âge maternel (notamment après 35 ans), un IMC maternel supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>, une consommation excessive de café, d'alcool ou le tabagisme, l'exposition à des champs électromagnétiques à des doses supérieures à 50 Hz, l'exposition à des radiations ionisantes, un antécédent de FCP ou d'IVG, certains troubles de la fertilité, une altération de la réserve ovarienne ou un âge paternel de plus de 45 ans.

Les principaux symptômes ressentis par la patiente en cas de survenue d'une fausse couche précoce sont : saignement et douleur pelvienne, y compris crampes ou contractions.

*Ne seront pas abordés dans ce rapport les méthodes (échographiques) utilisées pour définir précisément les stades évolutifs d'une fausse couche précoce.*

### 05.2 La prise en charge des fausses couches du premier trimestre

Une fois le diagnostic de grossesse arrêtée certain, plusieurs alternatives thérapeutiques sont envisageables : l'évacuation chirurgicale du produit de la FC, le traitement médical et l'expectative. Le traitement de référence de la FC est historiquement chirurgical par aspiration. Cependant, l'abstention (appelée aussi l'expectative) ou le traitement médical est devenu des alternatives possibles.

---

<sup>3</sup> L. Bouschbacher et al. Evaluation de l'association mifépristone–misoprostol pour la prise en charge médicale des fausses couches retardées. Gynécologie, obstétrique et fertilité 42 (2014) 832 – 837.

<sup>4</sup> H. Marret et al. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. Journal de la gynécologie Obstétrique et biologie de la Reproduction (2014), 43, 107 - 113

## 05.3 Analyse des données disponibles

### 05.3.1 Données d'efficacité

#### La chirurgie :

L'évacuation chirurgicale du contenu utérin permet une prise en charge efficace, radicale et rapide des FC du premier trimestre, le plus souvent réalisé en ambulatoire et n'imposant pas de surveillance ultérieure particulière, notamment échographique. Les taux de succès (évacuation complète sans geste complémentaire) rapportés dans les études sont élevés, compris entre 95 et 98 %, comme le montre le tableau suivant<sup>5</sup> :

Avantages et inconvénients des méthodes thérapeutiques en cas de fausse couche (FC) du premier trimestre (grossesse arrêtée et FC incomplète).		
	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé <sup>a</sup> (95-98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Complications opératoires (0-3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire Risque de consultation en urgence identique	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (> 80 % <sup>b</sup> ) Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale sublinguale, posologie unique ou répétée), le délai accordé (24 heures-15 jours) et le type de FC (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue, douleurs plus importantes Hospitalisations non programmées plus fréquentes
Expectative	Taux de succès élevé <sup>a</sup> en cas de FC en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Délai d'expulsion variable (3 jours-6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

<sup>a</sup> Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.  
<sup>b</sup> Voie vaginale ou sublinguale.

#### L'expectative :

Cette méthode a un taux d'échec plus important que le traitement médical ou chirurgical, avec un risque plus élevé d'aspiration en urgence et une durée des saignements et douleurs pelviennes allongée, sans augmentation du risque infectieux.

#### Le traitement médical :

En France, une spécialité commercialisée (disponible à l'hôpital) dispose d'une AMM dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre ; Cervagem ovule avec 1 mg de gemeprost, voie vaginale. Il s'agit d'un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Chez la femme enceinte, 2 à 4 heures après administration vaginale, le gemeprost entraîne des contractions utérines amples (50 à 100 mm/Hg), régulières ou non. Au cours du premier et du deuxième trimestre et en dehors de la grossesse, il entraîne une dilatation et un ramollissement du col utérin. En pratique, cette spécialité serait peu utilisée dans la prise en charge de la FCP.

Le misoprostol est largement utilisé dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre que ce soit en France ou dans de nombreux pays (cf données disponibles dans la littérature). Il s'agit également d'un analogue de la prostaglandine E1, utilisé pour son activité utéro tonique et de maturation cervicale puissante. Il a une action anti-sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

Dans la pratique clinique, cet usage reste très variable en termes de posologie, de schéma et de voie d'administration compte-tenu de l'absence d'un protocole harmonisé entre les pays, les établissements et les praticiens.

<sup>5</sup> G. Beucher et al. Fausses couches du premier trimestre : bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 42 (2014) 608-621.

Le tableau suivant souligne cette diversité des pratiques et résume les recommandations de pratiques cliniques publiées par les autorités compétentes internationales ou par les sociétés savantes.

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de misoprostol	commentaire
OMS (2012) <sup>6</sup>	Si volume utérin au moment du traitement correspond à un âge gestationnel ≤ 13 semaines → méthode instrumentale ou médicale.	<b>400 µg sublinguale</b> , ou <b>600 µg orale</b>	
CNGOF (2013)	1 <sup>er</sup> trimestre : aspiration > traitement médical	<u>Grossesse arrêtée</u> : <b>800 µg voie vaginale</b> , éventuellement renouvelé après 24 à 48 h	Prendre en compte la préférence de la patiente dans le choix de la méthode
Suède (2011)	Fausse couche précoce	<b>800 µg voie vaginale</b> , ou <b>600 µg sublinguale</b>	Administration à domicile si terme ≤ 9 semaines. Suivi J+7 à J+15
Italie (ministère de la santé, 2013)	Fausse couche précoce	<u>FC incomplète</u> : <b>600 µg per os</b> , ou <b>400 µg sublingual</b>	Suivi J+15
ACOG <sup>7</sup> (2015 et 2017)	Fausse couche précoce	<b>800 µg voie vaginale</b> . Renouvelable h+3 si besoin.	
NICE <sup>8</sup> (UK)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée</u> : <b>800 µg</b> <u>FC incomplète</u> : <b>600 (ou 800) µg</b> (voie vaginale ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO <sup>9</sup> (2017)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée</u> : <b>800 µg voie vaginale</b> ou <b>600 µg sublinguale</b> (tt les 3 h X2 max) <u>FC incomplète</u> : <b>600 µg PO</b> ou <b>400 µg sublingual</b> ou <b>400 – 800 µg voie vaginale</b> (Prise unique)	
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	

### 05.3.2 Données de tolérance

#### Effets indésirables retenus dans la RTU

« Les effets indésirables figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) peuvent être observées.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.

<sup>6</sup> World Health Organisation (WHO). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems 2<sup>nd</sup> edition. P 57

<sup>7</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Early pregnancy loss. Number 150 May 2015. Reaffirmed 2017.

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Clinical guideline [CG154]. Published date: December 2012

<sup>9</sup> International Federation of Gynecology & Obstetrics (IFGO). Misoprostol-only. Recommended regimen 2017

- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu utérin. Dans ce cas, un recours à un geste chirurgical complémentaire peut être proposé.»

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe I) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV du protocole de l'ANSM) »

## 05.4 Résumé & discussion

Selon l'ANSM «Les données disponibles dans la littérature et les pratiques cliniques actuelles sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable du misoprostol *per os* dans la prise en charge des fausses couches du premier trimestre notamment en cas de grossesse arrêtée.»

## 06 POPULATION CONCERNEE

---

Une fausse couche précoce (FCP) complique 10 à 20 % des grossesses<sup>10</sup>. Selon les données du PMSI, en 2016, il y a eu 842 000 grossesses (incluant les accouchements par voie basse ou par césarienne, les interruptions médicales de grossesse).

Sur la base de ces informations, le nombre de FCP peut être estimé entre 84 000 et 168 000 par an. On ne dispose pas de données sur le nombre de FCP relevant d'une prise en charge par misoprostol.

## 07 CONCLUSIONS

---

### Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► La fausse couche est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine. Elle est dite «précoce » si elle a lieu avant 14 semaines d'aménorrhées (fausse couche du premier trimestre). Une fausse couche précoce (FCP) complique 10 à 20 % des grossesses.

► l'absence de spécialité de même principe actif et de même dosage remboursable à ce jour chez ces patientes;

► le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt thérapeutique pour les patientes,

**le Collège de la HAS considère que les spécialités à base de misoprostol (GYMISO et MISOONE) peuvent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication : « prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées» si le prescripteur estime qu'elles sont indispensables pour la prise en charge de ces patientes.**

---

<sup>10</sup> ANSM. Protocole de suivi des patientes traitées par le misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces. Février 2018.