

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE
DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES
L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA
SECURITE SOCIALE (CSS)
8 SEPTEMBRE 2021**

misoprostol

**GYMISO 200 microgrammes, comprimé
MISOONE 400 microgrammes, comprimé**

mifépristone

**MIFEGYNE 200 mg, comprimé
MIFEGYNE 600 mg, comprimé**

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	EURODEP PHARMA, NORDIC PHARMA SAS
Code ATC	Misoprostol : G02AD06 (prostaglandine) Mifépristone : G03XB01 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Indications concernées	« Prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA). Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer. Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, y compris chirurgicales. »
Population concernée	Entre 84 000 et 168 500 (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Février 2021- Renouvellement de la RTU au 1 ^{er} mars 2021
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. 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 sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite au renouvellement par l'ANSM, le 7 juin 2021, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² établie pour les spécialités GYMISO 200 microgrammes, comprimé et MISOONE 400 microgrammes, comprimé à base de misoprostol, s'appliquant désormais également aux spécialités MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé à base de mifépristone, la Commission de la Transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indications encadrées par l'ANSM dans la RTU

« Prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA).

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

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

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

3.1.2.1 GYMISO 200 microgrammes

Indication	Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49 ^{ème} jour d'aménorrhée.
Date de l'avis CT	28/01/2004
SMR/ASMR	SMR important/ASMR II
Prise en charge	Collectivités.

Indication	Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.
Date de l'avis CT	20/07/2005
SMR/ASMR	SMR important/ASMR IV
Prise en charge	Collectivités.

3.1.2.2 MISOONE 400 microgrammes

Indication	Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49 ^{ème} jour d'aménorrhée. Le misoprostol est indiqué chez l'adulte.
Date de l'avis CT	16/10/2013
SMR/ASMR	SMR important/ASMR V
Prise en charge	Collectivités.

Indication	Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre
Date de l'avis CT	10/06/2020
SMR/ASMR	SMR important/ASMR V
Prise en charge	Collectivités.

✓ 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.

3.1.2.3 MIFEGYNE 600 mg

Indication	- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive. En association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2 du RCP). - Préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales (au-delà du premier trimestre). - Induction du travail lors de mort fœtale in utero. Lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.
Date de l'avis CT	17/10/2018

SMR/ASMR	SMR important/ASMR V
Prise en charge	Collectivités.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant la mifépristone (MIFEGYNE 200 mg, 600 mg, comprimé) et le misoprostol (GYMISO 200 microgrammes, comprimé, MISOONE 400 microgrammes, comprimé) 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 et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 200 ou 600 mg (pour sensibiliser le myomètre aux contractions induites par le misoprostol et permettre la préparation cervicale), suivie dans les 6 à 24 heures par la prise de misoprostol en deux doses de 400 µg espacées de 4 heures par per os.

En l'absence d'expulsion dans les 24 heures suivant la dernière prise de misoprostol, possibilité de renouveler l'administration de misoprostol en 2 prises de 400 µg espacées de 4 h.

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. »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Contre-indications à l'initiation d'un traitement par la mifépristone et le misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA)

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

4.2.2 Précautions d'emploi

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

4.2.3 Effets indésirables

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

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.
- 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. »

4.2.4 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de cette RTU, la mifépristone et le misoprostol sont soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservé à l'usage professionnel.

Ils ne peuvent donc être délivrés 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 correspond à un arrêt spontané de la grossesse avant le 5^{ème} mois de grossesse. Elle est dite « précoce » si elle a lieu avant 14 semaines d'aménorrhées (fausse couche du premier trimestre).

Une fausse couche spontanée complique 10 à 20 % des grossesses. Au total, il existe plusieurs présentations cliniques de la fausse couche comme le montre le tableau suivant³ :

Critères diagnostiques cliniques et échographiques du stade évolutif d'une fausse couche précoce (FC).

Définitions actuelles (terminologie anglo-saxonne)	Critères cliniques	Critères échographiques
FC retardée ou grossesse arrêtée (<i>delayed or missed miscarriage early fetal or embryonic demise</i>) Œuf clair ^a (<i>anembryonic pregnancy/blighted ovum</i>)	Aucun ou métrorragies minimales	Embryon > 7 mm sans activité cardiaque Ou sac gestationnel (SG) > 25 mm de grand axe sans image embryonnaire ou vésicule vitelline visible Ou embryon < 7 mm, SG < 25 mm sans évolution après un délai d'au moins 7 jours
FC menaçante ou menace de FC (<i>threatened miscarriage</i>)	Métrorragies modérées Col fermé	Présence ou non d'images de décollement ovulaire (hématome sous-chorial)
FC en cours ou inévitable (<i>inevitable miscarriage</i>)	Douleurs, métrorragies d'intensité croissante, col ouvert Expulsion vaginale du produit de conception	SG en voie d'expulsion
FC complète (<i>complete miscarriage</i>)	Disparition des douleurs Diminution des saignements Col fermé	Absence d'images échogènes hétérogènes intra-utérines
FC incomplète ou rétention trophoblastique (<i>incomplete miscarriage</i>)	Persistance de douleurs et de saignements ± Col ouvert	Images intra-cavitaires échogènes hétérogènes représentant des caillots ou des débris déciduaux et trophoblastiques

^a Ancienne terminologie : traduction d'un arrêt de développement précoce du sac gestationnel ou d'une lyse embryonnaire précoce.

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la survenue d'une fausse couche comme l'âge maternel (notamment après 35 ans), un IMC maternel supérieur ou égal à 25 kg/m², 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.

Ne seront pas abordés dans ce rapport les méthodes (échographiques) utilisées pour définir

³ Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Dreyfus M. Fausses couches du premier trimestre : bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 sept 2014;42(9):608-21.

précisément les stades évolutifs d'une fausse couche précoce. »

05.2 La prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre

Selon le protocole de l'ANSM, « une fois le diagnostic et le stade de la fausse couche établis, plusieurs méthodes thérapeutiques sont envisageables : l'expectative, l'évacuation chirurgicale du produit de conception ou le traitement médical.

Le traitement de référence de la grossesse arrêtée est historiquement chirurgical par aspiration. Cependant, l'abstention (appelée aussi l'expectative) ou le traitement médical sont devenus des alternatives possibles. »

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 grossesses arrêtées 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 suivant³ :

	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ^a (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 % ^b) 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 ^a 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

^a Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.

^b 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 grossesse arrêtée du premier trimestre ; CERVAGEM ovule avec 1 mg de géméprost, 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 géméprost 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 du fait de son profil de tolérance (douleurs abdominales fortes).

Le misoprostol est largement utilisé dans la prise en charge de la grossesse arrêtée 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.

Les données concernant l'usage de la mifépristone dans les grossesses arrêtées sont plus récentes et concluent toutes par un avantage de l'association mifépristone + misoprostol comparé au misoprostol seul^{4,5,6,7}.

⁴ Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *New England Journal of Medicine*. 7 juin 2018;378(23):2161-70.

⁵ Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 12 sept 2020;396(10253):770-8.

⁶ Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol India*. févr 2018;68(1):39-44.

⁷ Hamel C, Coppus S, Berg J van den, Hink E, Seeters J van, Kesteren P van, et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 8 avr 2021];32. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30460-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30460-0/abstract)

Pays	Dose et voie d'administration de la mifépristone et du misoprostol	Succès ou échec	Commentaires
Schreiber et al 2018 (USA)⁴	"MIFE 200 mg PO + MISO 800 µg PV (4 X 200 µg) 24H later - No placebo - MISO 800 µg PV (4 X 200 µg)"	"Gestational sac expulsion by the first follow-up visit : 83,8% (Mf + MISO) vs 67,1% (MISO) (RR 1.25; 95% CI 1.09–1.43) (p<0,001) Gestational sac expulsion by the second follow-up visit at D8 (1 + 2 doses of MISO) : 89,2% (Mf + MISO) vs 74,5% (MISO) (RR 1.20; 95% CI 1.07–1.33)"	No significant between-group differences in the mean scores for bleeding intensity (1.8 in both groups) or pain (2.7 in both groups).
Sinha et al 2018 (India)⁶	"MIFE 200 mg PO + MISO 800 µg PV 48H later ± Repeat MISO 400 µg PO if no expulsion occurred within 4H (between 1 and 4 doses at 3-hourly interval) Placebo + MISO 800 µg PV 48H later ± Repeat MISO 400 µg PO if no expulsion occurred within 4H (between 1 and 4 doses at 3-hourly interval)"	"At D14: 86,7% (Mf + MISO) vs 57,8% (P + MISO) (p=0,009) Expulsion of POCs within 4H of first dose of 800 µg misoprostol: 65,9% (Mf + MISO) vs 11,4% (P + MISO) (p=0,000) Surgical evacuation: 13,34% (Mf + MISO) vs 42,2% (P + MISO) (p=0,002)	Number of patients developing nausea and vomiting :17.8% (Mf + MISO) vs 42,2% (P+MISO) (p = 0.009). The number of days of bleeding and mean hemoglobin reduction was comparable in both the groups. None of the patients in either group required blood transfusion.
Chu et al 2020 (UK)⁵	MIFE 200mg PO + MISO 800µg PO or PV or SL 48H later	At D7: 17% (Mif + MISO) vs 25% (Placebo + MISO) required surgical intervention	We found no evidence of a between-group difference in the proportions of participants with serious adverse events, which were reported in five (1%) of 357 women in the mifepristone plus misoprostol group and two (1%) of 354 women in the placebo plus misoprostol group.
Hamel et al 2020 Triple M trial (NL)⁷	"MIFE 600mg PO + MISO 400µg PO repeated after 4 h 24h later ± repeat MISO 400µg PO + 400µg PO 4 h later if necessary"	Complete evacuation: Mif + MISO: 79,1% Placebo + MISO: 58,7%	Incidence of serious adverse events was significantly lower in the mifepristone group with 24 (14%) patients affected versus 55 (32%) in the placebo group (p = 0.0005)

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 la mifépristone et du misoprostol	Commentaire
OMS (2018)⁸	Si volume utérin au moment du traitement correspond à un âge gestationnel ≤ 13 semaines → méthode instrumentale ou médicale.	400 µg sublinguale , ou 600 µg orale	
CNGOF (2013)⁹	1 ^{er} trimestre : aspiration > traitement médical	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg voie vaginale , 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	800 µg voie vaginale , ou 600 µg sublinguale	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> 600 µg per os , ou 400 µg sublingual	Suivi J+15
ACOG (2018)¹⁰	Fausse couche précoce	200 mg mifépristone voie orale Puis 24h plus tard, 800µg voie vaginale . Renouvelable h+3 si besoin.	Suivi J+7 à J+14
NICE (UK, 2019)¹¹	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg (voie vaginale ou orale) <u>FC incomplète :</u> 600 (ou 800) µg (voie vaginale ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO (2017)¹²	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée:</u> 800 µg voie vaginale* ou 600 µg sublinguale (tt les 3 h X2 max) <u>FC incomplète:</u> 600 µg PO ou 400 µg sublingual ou 400 – 800 µg voie vaginale* (Prise unique)	* Eviter la voie vaginale en cas de saignement ou d'infection
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	
Flynn and all (2021)¹³	Secondary analysis of Schreiber et al : MIFE 200 mg PO +	Gestational sac expulsion and delay between mifepristone and misoprostol: success 54.6% at 0 to 6 hours; 96.6% at 7 to 20 hours; and 87.5% at 21 to 48 hours.	

⁸ WHO. WHO | Medical management of abortion [Internet]. World Health Organization; 2018 [cité 8 avr 2021]. 54 p. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/medical-management-abortion/en/>

⁹ CNGOF. État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF [Internet]. 2013 p. 17. Disponible sur: www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_AVIS_misoprostol.pdf

¹⁰ ACOG. Early Pregnancy Loss [Internet]. American College of Obstetricians and Gynecologists; 2018 nov [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/11/early-pregnancy-loss>

¹¹ NICE. Overview | Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management | Guidance | NICE [Internet]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 avr [cité 8 avr 2021]. Report No.: NICE guideline [NG126]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>

¹² Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2017;138(3):363-6.

¹³ Flynn A N, Roe AH, Koelper N, McAllister A, Sammel MD, Schreiber CA. Timing and efficacy of mifepristone pretreatment for medical management of early pregnancy loss. Contraception. 2021 Jun;103(6):404-407

	MISO 800 µg PV	0 and 6 hours (adjusted risk ratio 0.58, 95% CI 0.40–0.85) and 21 to 48 hours (adjusted risk ratio 0.91, 95% CI 0.72–0.99) had a lower risk of success when compared to participants administering 7 to 20 hours after mifepristone.
--	----------------	--

05.3.2 Données de tolérance

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi 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 Intérêt des spécialités pour les patientes

Selon l'ANSM, « les données disponibles dans la littérature et les pratiques cliniques actuelles sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable de l'association de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre.

Dès lors, dans l'intérêt des patientes, la RTU concernée est renouvelée pour une durée de 3 ans. »

Compte tenu de ces données, la Commission estime que GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol), MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé (mifépristone) contribuent à l'amélioration ou l'absence de dégradation de l'état de santé de la patiente dans la « prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA). Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer » et que l'intérêt de l'utilisation de GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol), MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé (mifépristone) dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNEE

Une fausse couche précoce (FCP) complique 10 à 20 % des grossesses¹⁴. Selon les données du PMSI, 842 000 grossesses ont eu lieu en 2016. Sur la base de ces informations, le nombre de FCP peut être estimé entre 84 200 et 168 400.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol), MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé (mifépristone) dans l'indication de la RTU peut être estimée entre 84 000 et 168 500.

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,

¹⁴ ANSM. Protocole de suivi des patientes traitées par le misoprostol et la mifépristone dans la prise en charge des fausses couches précoces. Février 2021.

► La place des spécialités GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol), MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé (mifépristone) dans la stratégie thérapeutique,

► L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,

► Le fait que l'utilisation de ces médicaments ait un intérêt pour les patientes,

La Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités GYMISO 200 microgrammes, comprimé (misoprostol) et MISOONE 400 microgrammes, comprimé (misoprostol), MIFEGYNE 200 mg et 600 mg, comprimé (mifépristone) dans l'indication « Prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA). Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer ».