

---

# Résumé de rapport de synthèse N°12

Cadre de prescription compassionnelle (CPC)

[Gymiso® 200 microgrammes, comprimé

MisoOne® 400 microgrammes, comprimé]

Rapport n°12 – Période du 01/03/2024 au 28/02/2025

---

## 1- Introduction

MisoOne® et Gymiso® bénéficient de deux Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC) depuis le 01 Mars 2018 afin d'encadrer la prescription de misoprostol dans la « *Prise en charge des fausses couches précoces (grossesses arrêtées avant 14 SA)* » et dans la « *Prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales in utero (MFIU) au-delà de 14 SA en association à la mifépristone* ».

Le CPC dans l'IMG et la MFIU fait l'objet d'un protocole de suivi comprenant une fiche de recueil des données patiente anonymisées.

Depuis le 4 février 2019, une plateforme pour la saisie en ligne des fiches de suivi a été mise en place.

Ces CPC ont été reconduits à l'identique sur demande de l'ANSM en date de mai 2024.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### **Suivi des patients**

Au cours de la période, 229 patientes ont été incluses dans le CPC correspondant à la réception de 215 fiches de suivi concernant MisoOne®, 13 fiches de suivi concernant Gymiso® et 1 fiche sans mention du traitement reçu.

Depuis le début du CPC, 2 001 patientes ont été incluses dans le CPC correspondant à la réception de 986 fiches de suivi concernant MisoOne®, 1 014 concernant Gymiso® et 1 fiche sans mention du traitement reçu. Toutes ces patientes sont considérées comme exposées au traitement c'est-à-dire qu'elles ont reçu le traitement.

## Caractéristiques générales des patients

Au cours de la période, l'âge moyen des patientes traitées dans le cadre du CPC était de  $32,0 \pm 6,0$  ans et l'âge gestationnel était de  $22,0 \pm 4,5$  ans (**Tableau 1**). 92 patientes étaient nullipares (40,2 %) et 27 avaient un antécédent d'utérus cicatriciel (11,8 %) (**Tableau 2**).

Depuis le début du CPC, l'âge moyen des patientes traitées était de  $32,2 \pm 6,0$  ans et l'âge gestationnel était de  $21,8 \pm 5,0$  ans (**Tableau 1**). 841 patientes étaient nullipares (42,1 %) [données manquantes (DM=4)] et 274 avaient un antécédent d'utérus cicatriciel (13,7 %) (DM=3) (**Tableau 2**).

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes**

Variables		Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)	Total (N=2001)
Age du patient	N	229	2001
	Moyenne ± ET	$32.0 \pm 6.0$	$32.2 \pm 6.0$
	Médiane	33.0	32.0
	Q1 ; Q3	28.0 ; 36.0	28.0 ; 37.0
	Min. ; Max.	16 ; 45	13 ; 50
	Manquant	0	0
Age gestationnel	N	229	2001
	Moyenne ± ET	$22.0 \pm 4.5$	$21.8 \pm 5.0$
	Médiane	22.0	21.0
	Q1 ; Q3	18.0 ; 25.0	18.0 ; 25.0
	Min. ; Max.	15 ; 36	15 ; 39
	Manquant	0	0

**Tableau 2 : Antécédents des patientes**

Variables		Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)	Total (N=2001)
Nullipares	Manquant	0	4
	Non	137 (59.8%)	1156 (57.9%)
	Oui	92 (40.2%)	841 (42.1%)
Utérus cicatriciel	Manquant	0	3
	Non	202 (88.2%)	1724 (86.3%)
	Oui	27 (11.8%)	274 (13.7%)

La répartition des indications du CPC, au cours de la période et en cumulée, est détaillée dans le **Tableau 3**.

La cohorte est composée de 80,5% de patientes dans l'indication IMG et 19,5% dans l'indication MFIU

**Tableau 3 : Répartition des indications du CPC**

Indication	Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)	Total (N=2001)
IMG	182 (79.5%)	1611 (80.5%)
MFIU	47 (20.5%)	390 (19.5%)

### **Caractéristiques des prescripteurs**

Les 2001 fiches de suivis ont été complétées par 206 prescripteurs différents, répartis principalement en Ile-de-France (31,7 %), en Auvergne Rhône-Alpes (17,1 %) et en Midi-Pyrénées Languedoc-Roussillon (10,7 %).

### b. Conditions d'utilisation du médicament

#### Traitements par mifépristone

Le protocole du CPC indique qu'un traitement par mifépristone est requis pour la préparation cervicale.

1820 patientes (91,8 %) ont reçu un traitement par mifépristone. La dose de mifépristone la plus utilisée, quelle que soit l'indication, était de 600 mg (54,1 %) suivi de 200 mg (42,3 %). Dans l'indication IMG, elle était de 600 mg (57,2 %) suivi de 200 mg (41,3 %) et dans l'indication MFIU, elle était de 200 mg (46,7 %) suivi de 600 mg (39,9 %).

#### Traitements par misoprostol

Le délai médian entre la prise de mifépristone et le misoprostol était de 47 heures.

La cohorte est composée de 80,5% de patientes dans l'indication IMG et 19,5% dans l'indication MFIU.

La prise de misoprostol dans le cadre du CPC est détaillée dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Traitement par misoprostol**

Variables	Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)	Total (N=2001)
Dose initiale de misoprostol (µg)	N	228
	Moyenne ± ET	372.8 ± 68.7
	Médiane	400.0
	Q1 ; Q3	400.0 ; 400.0
	Min. ; Max.	200 ; 400
	Manquant	1
Dose initiale de misoprostol (µg)	Manquant	1
	100	0 (0%)
	200	31 (13.6%)
	400	197 (86.4%)
		1638 (81.9%)

Variables	Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)		Total (N=2001)
	600	0 (0%)	1 (0.1%)
	800	0 (0%)	4 (0.2%)
Dose initiale / utérus cicatriciel = Non	Manquant	1	1
	200	6 (3%)	105 (6.1%)
	400	195 (97%)	1613 (93.6%)
	600	0 (0%)	1 (0.1%)
	800	0 (0%)	4 (0.2%)
Dose initiale / utérus cicatriciel = Oui	100	0 (0%)	2 (0.7%)
	200	25 (92.6%)	250 (91.2%)
	400	2 (7.4%)	22 (8%)
Voie d'administration du misoprostol (1 <sup>ère</sup> administration)	Manquant	5	33
	Orale	134 (59.8%)	1211 (61.5%)
	Sublinguale	62 (27.7%)	490 (24.9%)
	Buccale	28 (12.5%)	255 (13%)
	Vaginale	0 (0%)	6 (0.3%)
	Orale + Buccale	0 (0%)	2 (0.1%)
	Orale + Jugale	0 (0%)	2 (0.1%)
	Orale + Sublinguale	0 (0%)	1 (0.1%)
	Orale + Vaginale	0 (0%)	1 (0.1%)
Délai entre la prise de mifépristone et misoprostol (heures)	N	180	1634
	Moyenne ± ET	45.9 ± 10.1	44.4 ± 11.7
	Médiane	48.0	47.0
	Q1 ; Q3	43.5 ; 50.0	43.0 ; 49.0
	Min. ; Max.	0 ; 69	0 ; 71
	Manquant	49	367
Dose totale de misoprostol (µg)	N	226	1992
	Moyenne ± ET	822.1 ± 424.6	759.5 ± 409.8
	Médiane	800.0	800.0
	Q1 ; Q3	400.0 ; 1200.0	400.0 ; 1200.0
	Min. ; Max.	200 ; 2400	200 ; 3600
	Manquant	3	9
Nombre de renouvellements / patiente	Manquant	1	6
	0	65 (28.5%)	657 (32.9%)
	1	80 (35.1%)	688 (34.5%)
	2	64 (28.1%)	549 (27.5%)
	3	9 (3.9%)	55 (2.8%)
	4	3 (1.3%)	18 (0.9%)
	5	7 (3.1%)	24 (1.2%)
	6	0 (0%)	1 (0.1%)
	7	0 (0%)	2 (0.1%)
	8	0 (0%)	1 (0.1%)

### c. Données d'efficacité

Pour la majorité des patientes incluses dans le CPC (94,5 %), l'expulsion a eu lieu dans les 24 heures après la première administration de misoprostol (**Tableau 5**).

**Tableau 5 :      Expulsion dans les 24 heures après l'administration initiale du misoprostol quelle que soit la dose et l'indication**

Variables		Période n°12 (01/03/2024 au 28/02/2025 (N=229)	Total (N=2001)
Expulsion dans les 24h	Manquant	2	9
	Non	16 (7%)	109 (5.5%)
	Oui	211 (93%)	1883 (94.5%)

Depuis le début du CPC, la durée de l'expulsion variait de 20 min à 70h17min avec une médiane à 6h (DM=23) quelle que soit l'indication et les doses de mifépristone et misoprostol.

L'expulsion a eu lieu, en moyenne, 7h55min après la première prise de misoprostol.

Au regard de l'indication IMG et de la dose de mifépristone et quelle que soit la dose de misoprostol administrée, la durée de l'expulsion variait de 30 min à 66h avec une médiane à 7h pour une prise de 200 mg de mifépristone et de 20 min à 70h17min avec une médiane à 6h09min pour une prise de 600 mg de mifépristone.

Au regard de l'indication MFIU et de la dose de mifépristone et quelle que soit la dose de misoprostol administrée, la durée de l'expulsion variait de 40 min à 40h avec une médiane à 6h pour une prise de 200 mg de mifépristone et de 30 min à 33h26min avec une médiane à 5h14min pour une prise de 600 mg de mifépristone (**Tableau 6**).

**Tableau 6 :      Délai d'expulsion en fonction de la dose de mifépristone par indication, quelle que soit la dose de misoprostol administrée (cumul)**

Dose de mifépristone	Délai entre induction et expulsion (minutes)	IMG	MFIU
200 mg	Médiane	420	360
	Q1 ; Q3	268 – 635	252 – 540
	Min. ; Max.	30 – 3960	40 – 2400
600 mg	Médiane	369	314
	Q1 ; Q3	225 – 584	180 – 455
	Min. ; Max.	20 – 4217	30 – 2006

De façon générale, quelle que soit l'indication, le protocole à 600 mg de mifépristone tend à réduire le délai d'expulsion. Le délai moyen d'expulsion (respectivement pour des doses de mifépristone de 200 et 600 mg) passe de 8h41min ± 6h56min à 8h05min ± 7h24min (p=0,001) dans l'indication IMG et de 7h46min ± 6h21min à 6h14min ± 5h21min (p=0,0194) dans l'indication MFIU.

## d. Données nationales de pharmacovigilance

### - *Sur la période*

5 cas de pharmacovigilance (initiaux ou FU) ont été notifiés dans le cadre du CPC misoprostol.

Parmi ces 5 cas, 2 étaient graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

Ces 5 cas rapportaient 5 effets indésirables, tous attendus (3 non graves et 2 graves).

### Arrêt de traitement

2 cas incluant 2 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés :

- Un cas de rupture utérine
- Un cas avec un effet indésirable non spécifié.

### Situations particulières

295 situations particulières c'est-à-dire des utilisations non conformes au protocole du CPC, ont été identifiées après analyse des fiches de l'ensemble des patientes enregistrées dans le portail. Les situations particulières les plus fréquentes étaient le sous dosage de mifépristone notamment dans l'indication MFIU (70,8 %) ainsi que le délai entre la prise de mifépristone et du misoprostol > 48h (33,2 %).

### - *Données cumulées*

89 cas de pharmacovigilance ont été notifiés dans le cadre du CPC misoprostol. Parmi ces 89 cas, 14 étaient graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

Les 75 cas non graves rapportés correspondaient à 99 effets indésirables non graves. Les effets indésirables les plus rapportés étaient vomissements (33 cas) et hyperthermie (31 cas).

### Arrêt de traitement

5 cas incluant 8 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés :

- Un cas de frissons et hyperthermie (évolution inconnue)
- Un cas d'hémorragie utérine, utérus hypertonique, choc hypovolémique (guérie)
- Un cas d'hémorragie post-partum (guérie)
- Un cas de rupture utérine (guérie avec séquelles)
- Un cas avec un effet indésirable non spécifié (évolution inconnue).

### Situations particulières

2226 situations particulières c'est-à-dire des utilisations non conformes au protocole du CPC, ont été identifiées après analyse des fiches de l'ensemble des patientes enregistrées dans le portail. Les situations particulières les plus fréquentes étaient le sous dosage de mifépristone notamment dans l'indication MFIU (72,5 %) par rapport à l'AMM ainsi que le délai entre la prise de mifépristone et du misoprostol > 48h (26,8 %) par rapport au PUT.

### 3- Conclusion

Au cours de la période couverte par ce rapport, du 1er mars 2024 au 28 février 2025, 229 patientes ont été incluses dans le CPC selon les critères d'éligibilité.

Au total, depuis le début du CPC, sur une période de 7 ans, 2001 patientes ont été incluses. Elles étaient âgées en moyenne de  $32,2 \pm 6,0$  ans et avaient un âge gestationnel moyen de  $21,8 \pm 5,0$  SA. 841 patientes incluses étaient nullipares (42,1 %) et 274 patientes avaient un antécédent d'utérus cicatriciel (13,7 %). Le misoprostol était majoritairement utilisé dans l'indication IMG (80,5 %).

1820 patientes (91,8 %) ont reçu un traitement par mifépristone. La dose de mifépristone la plus utilisée, quelle que soit l'indication, était de 600 mg (54,1 %). Dans l'indication IMG, les doses de mifépristone 600 mg et 200 mg étaient utilisées pour respectivement 57,2 % et 41,3 % des patientes. Dans l'indication MFIU, les doses de mifépristone 600 mg et 200 mg étaient utilisées pour respectivement 39,6 % et 46,7 % des patientes.

Le délai médian entre la prise de mifépristone et le misoprostol était de 47 heures.

1638 patientes (81,9 %) ont reçu une dose initiale de 400 µg de misoprostol et 355 (17,8 %) une dose initiale de 200 µg (DM=1). 1338 patientes (67,1 %) ont reçu au moins un renouvellement de misoprostol. La voie d'administration du misoprostol la plus fréquente lors de la 1<sup>ère</sup> administration est la voie orale (61,5 %).

Pour la majorité des patientes (94,5 %), l'expulsion a eu lieu dans les 24 heures suivant la première prise de misoprostol. Dans cette analyse, le protocole à 600 mg de mifépristone tendait à réduire le délai d'expulsion (quelle que soit l'indication) d'environ une heure.

Concernant les données de pharmacovigilance, au cours de la période, 5 cas ont été rapportés dont 2 graves (2 ruptures utérines). Par ailleurs, 295 situations particulières ont été relevées après analyse des fiches.

Depuis le début du CPC, 89 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 14 graves. Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté. Par ailleurs, 2226 situations particulières ont été relevées après analyse des fiches.

L'ensemble des données analysées n'a pas mis en évidence de nouveau signal particulier de tolérance, les évènements rapportés étant déjà présents dans les informations produit de MisoOne® et Gymiso® dans leurs indications conformes à l'AMM.

Dans le CPC, le rapport bénéfice/risque est comparable à celui établi pour les indications autorisées de ces deux médicaments.

Le prochain rapport d'analyse sera disponible dans 1 an, sur les données cumulées sur 8 ans.