



*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS
FRANÇAIS*

L'usage hors AMM des médicaments en gynécologie obstétrique

- Commission des médicaments hors AMM du CNGOF

Juan les pins
2017

Loi de 2011 réglementation du hors AMM

- La prescription d'un médicament hors AMM est possible à condition de respecter trois conditions :
- 1) Il n'existe pas d'alternative thérapeutique avec un médicament ayant une AMM ou une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

- 2) Le recours au médicament hors AMM est indispensable pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient au regard des données scientifiques actuelles. Ces données doivent être publiées. La présomption d'efficacité ne suffit pas à justifier de telles prescriptions.

3) L'usage du médicament hors AMM a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), établie par l'ANSM pour trois ans maximum. Si les deux conditions précédentes sont remplies (conditions 1 et 2), alors la RTU n'est pas indispensable.



Que sont les RTU?

- Introduites par la loi du 29 décembre 2011 pour encadrer les utilisations hors AMM ;
- Concernent des médicaments prescrits en ville ou à l'hôpital, ayant une AMM et commercialisés en France ;
- Double objectif:
 - Sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM ;
 - Garantir la mise en place par le/les laboratoire(s) d'un suivi des patients traités et ainsi améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée.
- Dispositif temporaire: 3 ans, renouvelable une fois.

Quelles sont les conditions pour élaborer une RTU?

Les deux conditions suivantes doivent être remplies:

- Absence d'une spécialité ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage disposant d'une AMM dans l'utilisation ou les conditions d'utilisation considérées;
- Rapport bénéfice/risque du médicament présumé favorable à partir des données scientifiques disponibles.

Trois exemples actuels

- Misoprostol
- Nifédipine
- Méthotrexate



Un exemple le misoprostol

- Le Gymiso[®], est la spécialité de misoprostol qui a l'AMM en gynécologie obstétrique. Il est dosé à 200 µg par comprimé,
- Misoone est le seconde dosé à 400 µg par comprimé, ils sont indiqués:
 - dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée
 - et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre (< 14SA).
- La posologie est de 400 µg soit 2 comprimés en 1 prise par voie orale 3-4h avant l'aspiration.

GYMISO

LABORATOIRES
HRA - PHARMA

La pratique : cytotec utilisé

- Pourquoi : Moins cher presque 100 fois
- Inconvénients : boîte de 30 cp
- Hors amm car utilisation avec posologie différente en + ou en -
- Galénique différente : endovaginale ou sublinguale
- Indication différente : déclanchement du travail ou IMG ou IVG au de la du terme de 49 jours



Un texte de recommandation d'utilisation avec méthodologie de RPC

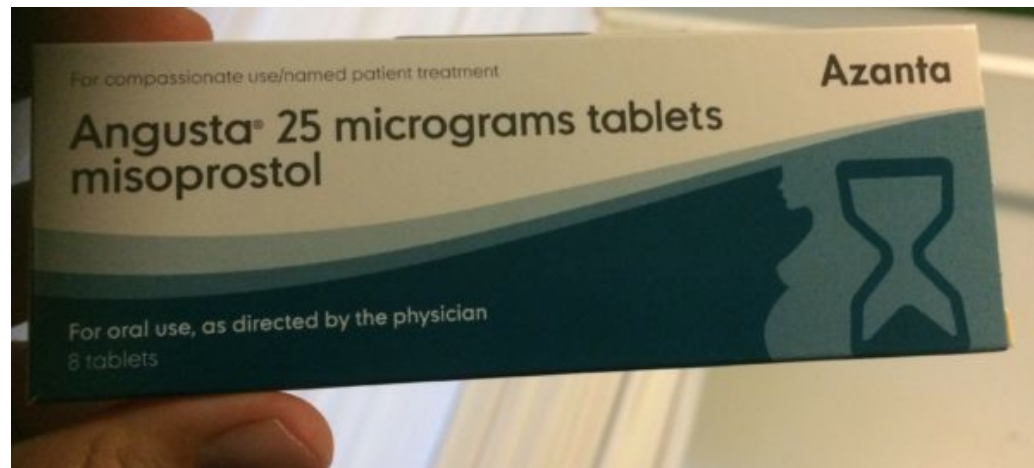
- Préparation du col voie basse avant geste endo-utérin mais par voie vaginale
- Alternative médicamenteuse à l'IVG ou la fausse couche si aspiration non souhaitée
- IMG au second et troisième trimestre moins dangereux
- Maturation du col avant un accouchement , posologie faible
- Hémorragie de la délivrance si pas de synto



Divergences avec ANSM et association de patientes

- Utilisation du gymiso si possible malgré le cout pour FC
- Etudier voie sublinguale plutôt que vaginale (effet 2)
- Attention pour l'utilisation sur enfant vivant en hors AMM car si efficace galénique complexe et alternative avec AMM mais plus chères
- Problème de l'IMG à revoir
- Information des patientes
- Pas de RTU possible ni d'extension AMM politique

Apparition dans les pays nordiques de la spécialité pour le déclenchement du travail
ATU et autorisation de commercialisation en avril 2017 . ANSM en approche pour ce médicament avec dépôt d'enregistrement pour la France



Adalate nifédipine

- Protocole d'Adalate per os
- Recommandation du CNGOF
- Avis de la commission de transparence
- il apparait donc nécessaire d'uniformiser les protocoles d'utilisation des AC dans la MAP (notamment le choix du médicament, la voie d'administration, la posologie, la durée de traitement et le suivi des patientes). La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) semble être la solution la plus adaptée pour encadrer la prescription et avoir des pratiques uniformes sur l'ensemble du territoire. Le principe de RTU a été adopté par l'ensemble des membres du CTPV, avec une orientation vers des RTU pour la nifédipine per os uniquement



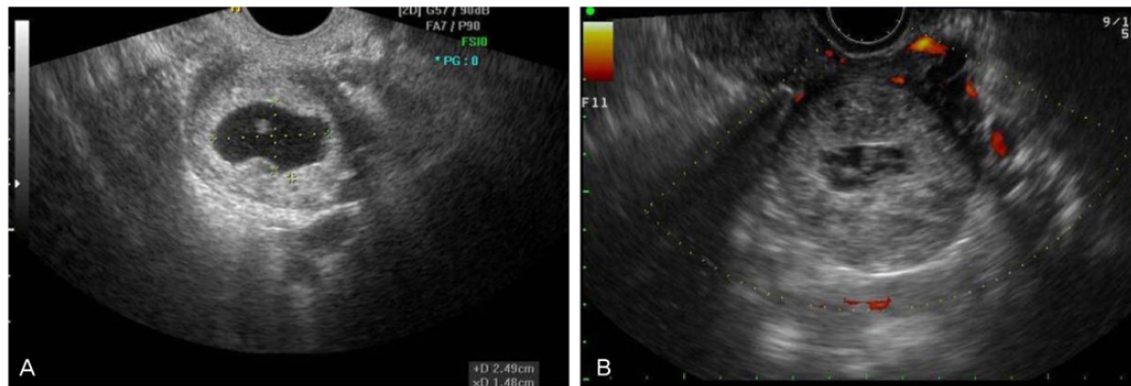
Schéma thérapeutique Adalate[®] dans la MAP

- Dose de charge : Adalate[®] 10 mg 2cp per os toutes les 30 minutes (soit 20 mg) en cas de
- persistance des contractions, jusqu'à 3 prises maximum de 2 cp à 10 mg.
- Puis relais Adalate[®] 10 mg 2cp per os toutes les 3 à 8 heures selon l'importance des contractions
- pendant 48 heures.
- La dose maximum quotidienne est de 160 mg/jour.
- Arrêt systématique du traitement après 48h

RTU Adalate

- Bonne convergence CNGOF ANSM
- Texte des reco en accord avec texte de RTU
- RTU sur adalate per os pour 48 h uniquement
- RTU : Acceptée à la commission

Reco méthotrexate dans la GEU



Le méthotrexate est utilisé dans le traitement de la GEU 45% des GEU en France sont traitées ainsi soit 7000 cas

Utilisation dans le GEU tubaire

- Seul médicament possible , pas d'alternative autre que chir
- Moins efficace que la salpingotomie par cœlioscopie pour normaliser le taux d'HCG : OR=0,38 [0,20-0,71].
- Nécessité dans 22,5% des cas à J7 d'une injection à dose identique pour avoir la même efficacité
- A ce prix : chirurgie nécessaire dans 5,8% des cas
- Contrôle des HCG à J 4 et J7 au moins une fois à J 7

Recommandation

- Après Sélection des patientes
- Le méthotrexate à dose unique, constitue une alternative au traitement conservateur de type salpingotomie coelioscopique pour les GEU tubaires non compliquées (Grade A).
- Une seconde dose peut être proposée une fois en fonction de la cinétique de décroissance des HCG.
- Proposition d'information honnête à la patiente pour choix thérapeutique orienté

Après chirurgie

- il est recommandé d'utiliser du méthotrexate IM en cas **d'échec** du traitement chirurgical par salpingotomie (Grade C) afin d'éviter une réintervention chirurgicale
- **Pas d'indication au traitement systématique par injection IM de méthotrexate immédiatement après salpingotomie en lieu et place de la surveillance de la décroissance des HCG (Grade B).**

Pharmacologie

- Le bilan biologique pré-thérapeutique nécessaire est : NFS, fonction rénale et bilan hépatique (AMM).
- Avant toute injection de méthotrexate
- posologie: 1 mg/kg ou 50 mg/m² pas d'étude permettant de les discriminer
- Moins d'effet secondaire que traitement multidose
- Pas de ledefoline à cette dose

GEU et métho

- GEU tubaire ou extratubaire in situ
- Pas si rompue ou AC +
- Moins de 5000 HCG et peu utile sous 1000 HCG
- Pas si GEU itérative
- SI GLI persistante a plus de 2000 HCG

RTU

- RTU proposée et acceptée
- Selon les reco du CNGOF et en partenariat
- Le ministère a donné son accord et le site ansm va être ouvert pour la déclaration et des labo pour suivi
- Permettra l'utilisation hors AMM sous couverture de déclaration
- Engagement tripartite médecin ANSM et LABO

- **Engagement des médecins**

-
- Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :
 -
 - à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
 -
 - à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
 -
 - à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

**MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

Initiales Patiente : |_|_|_|. |_|_| *Nom- Prénom*

Numéro Patiente : |_|_|_|_|_|_|_|_|

FICHE TRAITEMENT

Date et heure de l'administration du MTX : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_| à |_|_|_| h |_|_|_| min

Voie d'administration : IM In situ

Nom Commercial de la Spécialité utilisée :

Dose totale administrée en mg : |_|_|_|

Posologie : mg/kg |_|_|_|_| mg/m² |_|_|_|_|

Prescription d'un antalgique : Oui Non

Si OUI, précisez :

Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU: Oui Non

Si OUI, précisez :

Conclusion

- Nécessité de collaborer , très positif pour tous
- Bon résultat théorique
- Attendre la mise en pratique
- Espoir d'extension d'AMM mais laboratoire dépendant
- Objectif éviter les désastres et les dangers des médias et les affaires

