

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 octobre 2013

MIFFEE 200 mg, comprimé

B/1 (CIP : 34009 267 678 2 2)

B/30 (CIP : 34009 583 774 8 8)

Laboratoire LINEPHARMA

DCI	mifépristone
Code ATC (année)	G03XB01 (antiprogestatif)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de MIFFEE 200 mg, comprimé et de prostaglandines doivent respecter la législation en vigueur. Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée. »

SMR	Important
ASMR	MIFFEE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 mars 2013 (procédure de reconnaissance mutuelle - pays rapporteur : Suède). Médicament enregistré selon une procédure hybride (article 10(3) de la directive 2001/83/EC)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 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.

Classification ATC	2012 G Système génito-urinaire et Hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autre hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB Antiprogestatifs G03XB01 Mifepristone
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'une nouvelle spécialité de mifepristone en boîtes de 1 et de 30 comprimés.

Une étude de bioéquivalence ayant comme référence MIFEGYNE 200 mg a conclu à la bioéquivalence avec MIFFEE 200 mg pour l'AUC mais pas pour le Cmax, dont la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% était trop élevée par rapport à l'intervalle d'acceptabilité de 80%-125%.

En conséquence, seule la posologie de 200 mg en dose unique a été autorisée dans l'AMM de MIFFEE 200 mg, en association au géméprost (et non au misoprostol) administré par voie vaginale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de MIFFEE 200 mg, comprimé et de prostaglandines doivent respecter la législation en vigueur.

Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée. »

04 POSOLOGIE

"Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée.

Le schéma thérapeutique est de 200 mg de mifépristone en une dose orale unique suivie, 36 à 48 heures plus tard, par l'administration d'une dose de 1 mg de géméprost, analogue de prostaglandine, par voie vaginale.

La dose de 200 mg ne doit pas être dépassée.

Aucune donnée n'est disponible pour les femmes de moins de 18 ans."

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Actuellement il n'existe qu'une spécialité de mifépristone disponible, MIFEGYNE, dosée à 200 mg et commercialisée en boîtes de 3 comprimés. La mifépristone doit être associée à un analogue de prostaglandine.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

MIFEGYNE (mifépristone) :

- Laboratoire NORDIC PHARMA SAS
- Avis du 18 juillet 2007 : SMR important.
- Pris en charge sur la liste collectivités uniquement.

06.2 Autres technologies de santé

Aspiration utérine.
Dilatation et curetage.

► Conclusion

MIFEGYNE est le comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger :

Ce médicament a une AMM dans l'indication de l'AMM européenne dans les pays suivants :
Islande, Danemark, Suède, Norvège, Finlande, Royaume Uni, Kenya.

Ce médicament a une AMM en Australie dans les indications :

- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association avec un analogue de prostaglandine jusqu'à 49 jours de grossesse
- Préparation à l'action des analogues de prostaglandines enregistrés indiqués dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales au-delà du premier trimestre

Ce médicament est pris en charge à l'étranger, pour les collectivités, dans les pays suivants :
Islande, Danemark, Suède, Norvège, Finlande, Royaume Uni.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Etude de bioéquivalence

Le laboratoire a fourni une étude de bioéquivalence ayant comme référence MIFEGYNE 200 mg. Cette étude a conclu à la bioéquivalence entre MIFEGYNE et MIFFEE, 200 mg pour l'AUC mais pas pour le Cmax, dont la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% était trop élevée par rapport à l'intervalle d'acceptabilité de 80%-125% (rapport des Cmax=114,4 IC 90%: [103,33; 126,66]), ce qui explique son utilisation à la seule dose de 200 mg.

08.2 Efficacité

Le laboratoire a fourni les publications de 26 études et le rapport d'une étude. Aucune n'a étudié l'effet de MIFFEE en association au gemprost selon le schéma thérapeutique figurant dans l'AMM.

Parmi les publications, 21 ont concerné la spécialité MIFEGYNE.

- Dix sept d'entre elles^{1,2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17} ont étudié des modes d'administration de MIFEGYNE ne correspondant pas à celui figurant dans l'AMM de MIFFEE : posologies autres

1McKinley C. Thong KJ. Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reprod* 1993, 8, 1502-5

2WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: A randomised trial. *Br J ObstetrGynecol* 2000, 107, 524-30

3 Bartley J. Brown A. Elton R. Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Human Reprod* 2001, 16, 2098-102

4 Baird DT. Sukcharoen N. Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. *Human Reprod* 1995, 10, 1521-7

5 Coyaji K. Krishna U. Ambardekar S. Bracken H. Raote V. Mandlekar A. Winikoff B. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *Br J ObstetrGynecol* 2007, 114, 271-8

6 Sang GW. Weng LJ. Shao QX. Du MK. Wu XZ. Lu YL. Cheng LN. Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PG05-a multicentre randomized clinical trial in China. *Contraception* 1994, 50, 501-10

7 Schaff EA. Fielding SL. Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. [erratum in *Contraception*. 2002 Dec;66(6):481.] *Contraception* 2002, 66, 247-50

8 Schaff EA. Fielding SL. Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception* 2001, 64, 81-5

9 Shannon C. Wiebe E. Jacot F. Guilbert E. Dunn S. Sheldon WR. Winikoff B. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. *Br J ObstetrGynecol* 2006, 113, 621-8

10 Shannon CS. Winikoff B. Hausknecht R. Schaff E. Blumenthal PD. Oyer D. Sankey H. Wolff J. Goldberg R. Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. *ObstetrGynecol* 2005, 105, 345-51

11 Von Hertzen H. Honkanen H. Piaggio G. Bartfai G. Erdenetungalag R. Gemzell-Danielsson K. Gopalan S. Horga M. Jerve F. Mittal S. Ngoc NT. Peregoudov A. Prasad RN. Pretnar-Darovec A. Shah RS. Song S. Tang OS. Wu SC. WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *Br J ObstetrGynecol* 2003, 110, 808-18

12 Bhattacharya M, Das SK, Gopalakrishnan K, Kodkany BS, Mukherjee GG, Kukherjee K, Pal MN, Shrotri AN, Shanmugapriya KN, Takkar D, Datey S, Gupta NK, Mittal R, Roy M, Shekhar C, Kumar S, Vishwanath P, Saxena BN. A multicentre randomized comparative clinical trial of 200 mg RU486 (mifepristone) single dose followed by either 5 mg 9-methylene PGE2 gel (meteneprost) or 600 mcg oral PGE1 (misoprostol) for termination of early pregnancy within 28 days of missed menstrual period. *Contraception*, 2000, 62, 125-30

13 El-Refaey H. Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol: a comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure. *Br J ObstetrGynecol* 1994, 101, 792-6

14 Elul B. Hajri S. Ngoc N.T.N. Ellertson C. Slama C.B. Pearlman E. Winikoff B. Can women in less-developed countries use a simplified medical abortion regimen? *Lancet* 2001, 357, 1402-5

15 Middleton T. Schaff E. Fielding SL. Scahill M. Shannon C. Westheimer E. Wilkinson T. Winikoff B. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception* 2005, 72, 328-32

que 200 mg de mifépristone, association à une dose plus faible de gemeprost que celle figurant dans l'AMM ou à une autre prostaglandine administrée par voie orale ou vaginale. Elles n'ont pas été prises en compte.

- Deux publications ont concerné la spécialité MIFEE en association avec le misoprostol par voie orale^{18,19}, ce qui ne correspond pas au schéma thérapeutique de l'AMM. Elles ne seront donc pas présentées ci après.
- Quatre publications^{20,21,22,23} ont étudié l'efficacité de 200 mg de MIFEGYNE associé à 1 mg de gemeprost. A titre indicatif, le pourcentage d'avortements complets a été compris entre 92,4% et 96% selon les publications.

Le RCP de MIFEE précise que « le risque non négligeable d'échecs de la méthode, de l'ordre de 11,7 % des cas, rend obligatoire la visite de contrôle destinée à vérifier si l'expulsion a été complète. »

08.3 Tolérance/Effets indésirables

Etudes cliniques ayant utilisé MIFEE selon un schéma thérapeutique ne correspondant pas à celui figurant dans l'AMM (association avec le misoprostol par voie orale)

Les événements indésirables les plus fréquents, mentionnés dans l'étude clinique mexicaine¹⁸ ont été des épisodes de diarrhée (59,5%), de fièvre/frissons (45,3%), nausées (34,2%) vomissements (26,4%), faiblesse (20,9%), céphalées (13,9%) et vertiges (13,1%).

Dix patientes ont été hospitalisées pour curetage consécutivement à des saignements importants et une patiente a été hospitalisée pour infection et traitée par antibiotiques.

Les événements indésirables mentionnés dans la publication de l'étude clinique australienne¹⁹ ont été des hémorragies (0,1%, n=16, dont 11 avec transfusion) et des infections, diagnostiquées (0,03% n=4) ou suspectées (0,2%, n=21). Un décès dû à une infection est survenu 9 jours après la prise de mifépristone.

16 Ngoc NT, Nhan VQ, Blum J, Mai TT, Durocher JM, Winikoff B. Is home-based administration of prostaglandin safe and feasible for medical abortion? Results from a multisite study in Vietnam. Br J ObstetrGynecol 2004, 111, 814-9

17 Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, Howe M, Moskowitz J, Prine L, Shannon CS. Two Distinct Oral Routes of Misoprostol in Mifepristone Medical Abortion. A Randomized Controlled Trial. ObstetrGynecol 2008, 112, 1303-10

18 Mifepristone and misoprostol for abortion in pregnancies up to 63 days of gestation. Rapport d'étude Clinique-2011

19 Goldstone P, Michelson J, Williamson E. Early medical abortion using low-dose mifepristone followed by buccal misoprostol: a large Australian observational study. MJA 2012; 197:282-286 doi: 10.5694/mja12.10297

20 WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. Br Med J 1993, 307, 532-7

21 WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Medical abortion at 57 to 63 days' gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. A randomized controlled trial. ActaObstetrGynecolScand 2001, 80, 447-51

22 Prasad RN, Choolani M. Termination of early human pregnancy with either 50 mg or 200 mg single oral dose of mifepristone (RU486) in combination with either 0.5 mg or 1.0 mg vaginal gemeprost. Austr NZ J ObstetrGynaecol 1996, 36, 20-3

23 Lowering the doses of mifepristone and gemeprost for early abortion: a randomised controlled trial. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Br J ObstetrGynecol 2001, 108, 738-42

RCP de MIFFEE

Le RCP de MIFFEE mentionne notamment la possibilité de survenue de métrorragies prolongées (en moyenne 10 à 16 jours après la prise de MIFFEE) parfois abondantes. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont nullement une preuve d'expulsion complète.

Une consultation de contrôle doit avoir lieu impérativement dans un délai de 14 à 21 jours suivant la prise de MIFFEE pour vérifier que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu.

La persistance de métrorragies lors de cette consultation de contrôle peut signifier un avortement incomplet ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue, et doit conduire à un traitement approprié.

En raison de métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique dans 5% des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de troubles hémostatiques associés à une hypocoagulabilité ou une anémie.

Le RCP de MIFFEE signale d'autre part que « De très rares cas de choc toxique fatal dû à une endométrite à *Clostridium sordellii*, sans fièvre ni autres symptômes évocateurs ont été rapportés après la prise de 200 mg de mifépristone suivie par l'administration vaginale hors indication de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. »

Les autres événements indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) mentionnés dans le RCP de MIFFEE sont des nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, troubles gastriques, crampes abdominales, céphalées, contractions utérines, fatigue, frissons / fièvre.

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni un dossier majoritairement bibliographique concernant pour la plus grande partie la spécialité MIFEGYNE dont le principe actif est le même mais avec laquelle la spécialité MIFFEE n'a pas pu démontrer de bioéquivalence. Dans quatre de ces études, ayant utilisé 200 mg de MIFEGYNE associé à 1 mg de gemeprost, schéma posologique correspondant à celui de MIFFEE, le pourcentage d'avortements complets a été compris entre 92,4% et 96% selon les publications.

Les événements indésirables les plus fréquents mentionnés dans le RCP de MIFFEE sont des nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, troubles gastriques, crampes abdominales, céphalées, contractions utérines, fatigue, frissons / fièvre.

Des métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas, pouvant nécessiter un curetage hémostatique dans 5% des cas.

08.5 Programme d'études

La dose administrée ne devant pas dépasser 200 mg, le CHMP a demandé la réalisation d'une étude prospective observationnelle destinée à recueillir, dans les 3 mois suivant sa mise sur le marché ou jusqu'au 1000^{ème} cas enregistré, des informations sur les modalités de prescription en post-AMM de MIFFEE 200 mg (dose administrée) et de la prostaglandine associée (type, dose administrée et voie d'administration).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Stratégie thérapeutique²⁴

Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode d'interruption volontaire de grossesse, médicamenteuse ou chirurgicale et recevoir une information détaillée²⁵.

La méthode médicamenteuse repose actuellement en France sur l'association d'un antiprogesterone, la mifépristone et d'une prostaglandine. Elle est possible jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée (SA).

L'efficacité de la méthode médicamenteuse s'évalue selon deux critères : le taux de succès (défini comme l'obtention d'un avortement complet sans nécessité d'intervention chirurgicale, quelle qu'en soit l'indication) et le taux de grossesses, évolutives ou persistantes.

Pour les grossesses de moins de 7 SA (soit au maximum de 49 jours d'aménorrhée), les séquences de traitement recommandées sont actuellement, d'après les AMM de MIFEGYNE et de MIFFEE (spécialité pour laquelle la dose de 200 mg ne doit pas être dépassée) :

- une prise de 600 mg de mifépristone (MIFEGYNE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale;
- ou une prise de 200 mg de mifépristone (MIFEGYNE ou MIFFEE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration par voie vaginale d'un analogue d'une prostaglandine : 1 mg de géméprost.

Pour les grossesses de 7 à 9 SA (50 à 63 jours d'aménorrhée),

- une prise de 600 mg de mifépristone (MIFEGYNE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine par voie vaginale : 1 mg de géméprost.
- ou une prise de 200 mg de mifépristone (MIFEGYNE ou MIFFEE) par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine par voie vaginale : 1 mg de géméprost.

Le professionnel se doit d'informer la patiente d'un risque possible de poursuite de la grossesse, de l'obligation d'avoir dans ce cas recours à une méthode chirurgicale si l'interruption de grossesse est toujours souhaitée et de l'absolue nécessité du contrôle après deux semaines prévu par la réglementation française.

09.2 Place dans la stratégie thérapeutique

MIFEE, à la seule dose de 200 mg et uniquement en association avec le géméprost, peut être utilisée en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse intra-utérine évolutive.

24 HAS - Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – recommandations - décembre 2010.

25 Un guide d'information sur l'IVG destinés aux femmes majeures ou mineures est édité par le Ministère de la Santé.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) est un acte réglementé qui nécessite un suivi rigoureux.
- ▶ MIFFEE entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de MIFFEE est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▶ MIFFEE est une spécialité de 1^{ère} intention.

▶ En France, une grossesse sur trois serait non désirée²⁶ et on estime à 222 000 environ le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en 2011, dont 55% sont médicamenteuses²⁷.

Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associé, le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme important.

Assurer un accès à une contraception adaptée, à la contraception d'urgence et à l'IVG pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours et prévenir les grossesses non désirées constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 97 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001). En France, malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées²⁸, et bien que la contraception d'urgence se soit développée²⁹, le nombre d'IVG pratiquées reste relativement stable depuis 2006 y compris chez les mineures et les 18-19 ans². En conséquence, le besoin de santé publique demeure³⁰. Toutefois, la réponse à ce besoin passe avant tout par une approche préventive et par une meilleure information sur les moyens de contraception disponibles, sur leur utilisation et leur efficacité.

Au vu des données disponibles et compte-tenu des traitements médicamenteux existants, il n'est pas attendu de cette spécialité qu'elle augmente le taux de succès des interruptions volontaires de grossesse ou qu'elle soit mieux tolérée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MIFFEE.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIFEE est important dans le schéma thérapeutique de l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée.

²⁶ Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod.* 2003;18:994-9.

²⁷ Vilain A, Mouquet MC, Gonzalez L, de Riccardis N. Les interruptions volontaires de grossesses en 2011 - Etudes et résultats – 843 – juin 2013 - DREES.

²⁸ Premiers résultats du Baromètre Santé 2010, cités dans M-C. Naves, S. Sauneron. « Comment améliorer l'accès des jeunes à la contraception ? Une comparaison internationale » Note d'analyse n°226 du Centre d'analyse stratégique, juin 2011

²⁹ Recommandations en santé publique. Contraception d'urgence. Prescription et délivrance à l'avance. Haute Autorité de santé. Avril 2013

³⁰ Aubin C, Jourdain Menninger D, Chambaud L. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesses suite à la loi du 4 juillet 2001. Inspection générale des affaires. Octobre 2009.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MIFFEE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.

010.3 Population cible

En 2011, 222 500 IVG ont été réalisées en France, 55% d'entre elles sont des IVG médicamenteuses²⁷. Dans la mesure où MIFEE ne peut être utilisé qu'en association au gemeprost, dont les conditions d'utilisation sont moins pratiques que celles du misoprostol, l'estimation de la population cible sur ces bases est surestimée.

La population cible de MIFFEE serait donc au maximum de 122 300 femmes

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle prospective destinée à recueillir, dans les 3 mois suivant sa mise sur le marché ou jusqu'au 1000^{ème} cas enregistré, des informations sur les modalités de prescription en post-AMM de MIFFEE 200 mg (dose administrée) et de la prostaglandine associée (type, dose administrée et voie d'administration), demandée par l'EMA.