RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION

MIFEGYNE 200 mg, comprimé (mifépristone)

SEPTEMBRE 2007

INTRODUCTION

Le 14 Juin 2007, le délai d'utilisation et la posologie de la spécialité Mifégyne 200mg, comprimé dans l'indication: *Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine (IVG)*, ont été modifiés sur la base des conclusions d'une procédure d'Arbitrage européen déclenché par la France (selon l'Article 31 de la Directive 2001/83/EC amendé). Les autres indications et leurs posologies respectives n'ont pas été modifiées.

Le principe actif de cette spécialité est la mifépristone, un stéroïde de synthèse à action antiprogestative, qui agit par inhibition compétitive des récepteurs à la progestérone. Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du 1er trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin.

Dans l'IVG du 1er trimestre, l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue de prostaglandine permet d'obtenir un taux de succès d'environ 95% des cas. Mifégyne a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en1988. En juillet 1999, une AMM européenne par procédure de reconnaissance mutuelle (PRM), avec la France comme Etat de référence, a été octroyée dans les quatre indications suivantes:

- interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association à un analogue des prostaglandines, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée ;

- ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre ;

- préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au-delà du premier trimestre ;

- induction du travail lors de mort fœtale in utero : lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

Contexte de la procédure réglementaire :

Une demande de variation de type 2 en Procédure de Reconnaissance Mutuelle (PRM) a été soumise par les Laboratoires Exelgyn (avec la France comme état de référence). Cette demande visait à modifier plusieurs rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité Mifégyne. La principale modification concernait la rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration dans l'indication IVG. La posologie autorisée en France dans cette indication était de 600 mg de mifépristone par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 400 µg de misoprostol par voie orale ou de 1 mg de géméprost par voie vaginale. Cette variation visait principalement à introduire une posologie dose de 200 mg de mifépristone comme dose efficace dans le protocole d'IVG jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. En effet, en Europe, la mifépristone était utilisée d'une manière non harmonisée, avec des schémas posologiques de 200 ou 600 mg de mifépristone associée à 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale, et pour des périodes d'aménorrhée allant de 49 à 63 jours selon les pays.

Après retrait de cette demande initiale par la firme, l'Afssaps a souhaité que ce dossier soit discuté au niveau européen pour des raisons de santé publique, afin que la question de la posologie efficace soit débattue collégialement. Une demande d'Arbitrage au niveau européen a donc été déclenchée par la France (Afssaps) en octobre 2005.

L'EMEA (Agence Européenne du Médicament) a donc demandé à la firme de fournir l'ensemble des données dont elle disposait sur l'efficacité et la sécurité d'emploi relatives aux deux doses proposées de 200 et de 600 mg de mifépristone, en association à une prostaglandine (soit 400 µg de misoprostol ou 1 mg de géméprost), ceci jusqu'à 49 et 63 jours d'aménorrhée. Les Pays-Bas et la Suède ont été nommés rapporteurs pour la procédure d'arbitrage.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

La forme pharmaceutique restant inchangée, aucune donnée complémentaire n'a été déposée.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée par la firme.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

3.1. Données pharmacodynamiques

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action anti-progestative dont les propriétés pharmacodynamiques sont connues et largement décrites dans la littérature, que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Aucune donnée complémentaire n'a été soumise.

3.2. Données pharmacocinétiques

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire n'a pas fourni de donnée cinétique complémentaire de la mifépristone dans la population cible, ce qui est justifié compte tenu de la demande; en effet, les paramètres pharmacocinétiques des doses 200 et 600 mg de mifépristone ont déjà été validés.

4. DONNEES CLINIQUES

Le dossier déposé par la firme contenait des études du dossier d'enregistrement initial ainsi que des études publiées concernant l'IVG médicale jusqu'à 49, 56 ou 63 jours d'aménorrhée :

- 4 études comparatives, randomisées, contrôlées, publiées entre 1993 et 2001, comparaient l'efficacité des doses de 200 et 600 mg de mifépristone: étude Mac Kinley (1993), WHO (OMS) 1993, WHO 2000 et WHO 2001 (voir tableau I). Chaque étude incluait au moins 100 femmes et évaluait des doses de 200 ou 600 mg de mifépristone en association à un analogue d'une prostaglandine, le misoprostol (400µg) ou le géméprost (1 mg). Seules ces 4 études comparatives et randomisées ont été retenues et analysées dans le cadre de l'Arbitrage. Deux méta-analyses successives de ces études ont été soumises par la firme afin de comparer l'efficacité de 200 et 600 mg de mifépristone, la seconde méta-analyse prenant de plus en compte l'âge gestationnel (Voir 4.1) ;

- 18 études non comparatives réalisées avec 600 mg de mifépristone associés à différentes prostaglandines ;

- et 21 études non comparatives réalisées avec 200 mg de mifépristone associées à différentes doses de prostaglandines dont 8 avec le misoprostol par voie orale.

Ces études non comparatives n'ont pas été retenues dans la méta-analyse.

4.1. Efficacité clinique

La première méta-analyse comportait les 4 études randomisées suscitées: *Etude Mac Kinley (1993), WHO (1993), WHO (2000) et WHO (2001)* et a comparé l'efficacité de 200 mg et 600 mg de mifépristone, en association à un analogue d'une prostaglandine (misoprostol ou géméprost), sans distinction du terme de la grossesse (Voir Tableau I). Cette méta-analyse concernait 3887 femmes traitées.

A la demande des rapporteurs et de plusieurs pays membres, une seconde méta-analyse a été soumise pour prendre également en compte l'âge gestationnel, jusqu'à 49 ou 63 jours d'aménorrhée. Cette seconde méta-analyse a exclu l'étude Mac Kinley; cette étude utilise en effet une dose de misoprostol (600 µg par voie orale) supérieure à la dose usuelle (400 µg par voie orale) ; mais une dose supérieure de misoprostol pourrait compenser une moindre efficacité de 200 mg de mifépristone.

Tableau I : études comparatives, randomisées, contrôlées, comparant l'efficacité des doses de 200 et 600 mg de mifépristone associées à un analogue de prostaglandine dans l'IVG médicamenteuse.

Auteur	Dose de mifépristone	Analogue de prostaglandine utilisé	Taux de succès	Patientes (Nombre)	Age gestationnel
McKinley 1993	200 mg	Misoprostol 600 µg par voie orale	93,6%	220	□ 63 jours
	600 mg		93,6%		
OMS 1993	200 mg	Géméprost 1 mg par voie vaginale	93,8%	1182	□ 56 jours
	400 mg		94,1%		
	600 mg		94,3%		
OMS2000	200 mg	Misoprostol 400 µg par voie orale	89,3%	1589	□ 63 jours
	600 mg		88,1%		
OMS 2001	200 mg	Géméprost 1 mg par voie vaginale	92,4%	896	57 à 63 jours
	600 mg		91,7%		

Critère d'évaluation principal:

L'efficacité de la mifépristone s'évalue selon deux critères: soit par le taux de succès (avortement complet) soit par le taux de grossesse persistante (intra-utérine évolutive). En cas d'expulsion ovulaire incomplète, ou de grossesse extra-utérine sans activité cardiaque fœtale, on ne peut pas parler de succès ni de persistance de grossesse.

Méthodologie:

L'approche utilisée est celle d'une *analyse de non-infériorité* consistant à définir des bornes avec des limites d'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence (200 mg-600 mg) au-delà desquelles les différences entre les 2 doses sont considérées comme cliniquement négligeables, et évaluer si la différence entre les 2 doses est statistiquement plus petite que ces bornes.

Les taux minimum d'avortements complets (« succès ») dans les études du dossier initial d'enregistrement étant compris entre 92% et 96%, il a été considéré que 4% constituait une différence cliniquement négligeable sur ce critère. De ce fait, la limite de non-infériorité a été estimée à -4% pour le taux de « succès ».

Par ailleurs, le taux de « grossesse persistante » étant compris entre 1% et 1,5%, une différence de 0,5% a été considérée comme cliniquement négligeable. La limite de non-infériorité a donc été estimée à + 0.5% pour la taux de « grossesses persistantes ». Il est à noter qu'une augmentation théorique de +0.5% du taux de « grossesses persistantes » correspondrait en fait à une augmentation annuelle de 500 grossesses supplémentaires avec la dose de 200 mg comparée à 600 mg de mifépristone, sur la base d'un ordre de grandeur de 100 000 pour le nombre des IVG réalisées annuellement en France.

Résultats :

Les principales conclusions de l'arbitrage issues des résultats des deux méta-analyses sont les suivantes :

1. La non-infériorité de la dose de 200 mg versus 600 mg de mifépristone est démontrée sur le critère *« succès ou avortement complet*» ; en effet, la différence entre les deux groupes est de 0.4% ([-1.4%, 2.3%]), et la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (200 mg-600mg) est -1,4% ; elle est donc supérieure à la borne de non-infériorité pré-établie (-4.0%).

Toutefois, pour le critère « grossesse persistante », les résultats ne permettent pas de conclure à la « non-infériorité » de la posologie de 200 mg par rapport à 600 mg ; en effet, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence (200 mg-600 mg) est -0,3% ; elle est inférieure à la borne de non-infériorité pré-établie (0.5%) ; cette différence entre les deux groupes reste démontrée et cliniquement significative quel que soit l'âge gestationnel, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée ou de 50 à 63 jours d'aménorrhée.

Tableau II : résultats de la méta-analyse des études cliniques randomisées dans l'IVG en fonction de l'âge gestationnel

	Limite de non-infériorité	Quel que soit l'âge gestationnel, jusqu'à 63 JA *	Age gestationnel ≤ 49 JA	Age gestationnel > 49 JA
Succès	- 4,0 %	0,4% ([-1,4%; 2,3%])	- 0,5% ([- 3,0% ; 1,9%])	1,0% ([-1,6% ; 3,6]%)
Grossesse persistante	0,5 %	0,4% ([- 0,3% ; 1,0%])	0,6% ([-0,2% ; 1,3%])	0,2% ([-1,0%; 1,3%])

* JA (Jours d'aménorrhée)

2. *Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, la mifépristone à la dose de 600 mg peut être utilisée en association avec 400 µg misoprostol (par voie orale).*

A ce terme, l'efficacité de ce schéma thérapeutique est clairement démontrée. Cette posologie déjà mentionnée dans l'AMM française est donc maintenue.

En revanche, il n'est pas possible de recommander une posologie moindre de 200 mg en association à 400 µg de misoprostol jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, sur la base des données de l'analyse de non-infériorité pour le critère « grossesse persistante ».

3. *La firme a demandé que le délai d'utilisation de la Mifégyne dans l'IVG médicale soit étendu à 63 jours d'aménorrhée.*

Les études comparatives de l'OMS (celles de 1993 et 2001) entre les doses de 200 et 600 mg de mifépristone en association à 1 mg de géméprost suggèrent qu'une dose de 200 mg serait aussi efficace qu'une dose de 600 mg. Le pourcentage d'avortements complets, obtenu soit avec 200 mg soit 600 mg de mifépristone est respectivement de 93,8% (intervalle de confiance à 95% :[91,4%, 96,2%]) et de 94,3% (intervalle de confiance à 95% :[92,0%, 96,7%]), pour des âges gestationnels inférieurs à 57 jours d'aménorrhée et de 92,4% (intervalle de confiance à 95% :[89,6%, 94,7%]) et de 91,7% (intervalle de confiance à 95% :[88,8%, 94,1%]) pour des âges gestationnels inférieurs entre 57 et 63 jours d'aménorrhée.

Le pourcentage de grossesses persistantes entre 200 mg et 600 mg de mifépristone est respectivement de 0,5% (intervalle de confiance à 95% :[0%, 1,2%]) et de 0,3% (intervalle de confiance à 95% :[0%, 0,8%]) avant 57 jours d'aménorrhée et respectivement de 1,3% (intervalle de confiance à 95% :[0,5%, 2,9%]) et de 1,6% (intervalle de confiance à 95% :[0,6%, 3,2%]) entre 57 et 63 jours d'aménorrhée.

De ce fait, Mifégyne à la dose de 200 ou 600 mg (par voie orale), en association avec 1mg de géméprost par voie vaginale peut être utilisée jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. L'association à une protaglandine par voie orale (misoprostol) n'est par contre pas recommandée au-delà de 49 jours d'aménorrhée.

4.2. Profil de securité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des *métrorragies* et des *infections pelviennes*. Les *crampes abdominales* et les *contractions utérines*, les *nausées*, les *vomissements* et les *diarrhées*, fréquemment observés dans l'IVG médicamenteuse, sont principalement attribués aux analogues de prostaglandines. Au total, d'après les données issues des études de la méta-analyse, la sécurité d'emploi n'est pas significativement différente lorsqu'une dose de 200 mg de mifépristone est utilisée en comparaison avec une dose de 600mg.

4.3 Autres données de sécurité

Pendant la procédure d'arbitrage, une information concernant la survenue d'un effet indésirable grave a été diffusée par la Food and Drugs Administration. Sept cas mortels de choc septique dus à *Clostridium sordellii endometriti* ont été rapportés aux Etats-Unis et au Canada, lors de l'utilisation de 200 mg de mifépristone par voie orale, suivie de l'administration de 800 µg de misoprostol par voie vaginale. Cette dose et cette voie d'administration du misoprostol ne sont pas celles validées dans l'AMM européenne. Cependant, compte tenu de la gravité de cet événement, il a été recommandé d'ajouter cet effet indésirable grave mais rare dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Sur la base des résultats de l'ensemble des études (comparatives et non-comparatives), le rapport bénéfice/risque de la spécialité Mifégyne reste favorable dans l'indication IVG médicamenteuse jusqu'à 49 jours d'aménorrhée sur la base : i) d'une efficacité dans les études cliniques dans l'indication IVG médicamenteuse sur les deux critères suivants retenus : « succès ou avortement complet » et « grossesse persistante » ; ii) d'un profil de sécurité considéré comme acceptable.

Les taux d'échec de l'IVG médicamenteuse varient selon les études cliniques et selon le type de prostaglandine utilisé. Il y a en moyenne 0 à 1,5% de grossesses évolutives, 1,3 à 4,6% de grossesses incomplètement expulsées et 0 à 1,4% de curetage utérin pour hémostase.

L'extension de la durée d'utilisation de la Mifégyne à 63 jours d'aménorrhée dans l'indication IVG est justifiée par un rapport bénéfice risque favorable sur la base des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi des études cliniques réalisées par l'OMS.

Comparaison de la méthode médicale et de la méthode chirurgicale :

Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, l'efficacité de l'IVG médicamenteuse et celle de l'IVG chirurgicale ne sont pas statistiquement différentes en matière de grossesse persistante (respectivement 98% et 98.3% d'efficacité pour ce critère), selon l'étude écossaise de Henshaw et al, 1994, qui a utilisé pour l'IVG médicale 600 mg de mifépristone et 1 mg de géméprost par voie vaginale. Dans cette même étude (en partie randomisée), la méthode médicale est moins efficace que la méthode chirurgicale pour des grossesses de 50 à 63 jours d'aménorrhée (respectivement 92.6% et 97.7%).

Les deux principales complications après une IVG, hémorragies et douleurs pelviennes, sont plus fréquentes après une IVG médicale que chirurgicale. Les complications graves (hémorragie supérieure à 500 ml, infections pelviennes) sont globalement un peu plus fréquentes après une IVG chirurgicale (2%) qu'après une IVG médicale (0.6%) d'après l'étude de Henshaw et al, 1994.

.

Autres modifications du RCP :

Par ailleurs, d'autres modifications du RCP ont été adoptées pendant l'arbitrage, notamment:

A la rubrique 4.4. Mises en Gardes et Précautions Particulières d'emploi :

i) modification du délai de la visite de suivi obligatoire (ou consultation de contrôle); ce délai est fixé entre le 14ème et le 21ème jour après la prise de mifépristone (au lieu de 10 à 15 jours après cette prise) ;

ii) renforcement des modalités de surveillance des patientes dans un centre médical adapté au cours des 3 heures suivant l'administration de la prostaglandine. Cette information, déjà présente dans le RCP de Mifégyne a en effet été complétée par la mention suivante : «… dans le but de surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables aigus après la prise de la prostaglandine ».

Enfin, ont été également ajoutées des précisions relatives aux moyens dont doivent disposer les centres pour assurer la surveillance des patients, à avoir : « Le centre de traitement devra être équipé d'installations médicales appropriées ».

iii) ajout d'une information pour les patientes qui devront à la sortie du centre disposer des médicaments appropriés si nécessaire et être informées des signes et symptômes pouvant survenir ; « les patientes doivent avoir un accès direct au centre de traitement par téléphone ou accès local ».

A la rubrique 5.1. « Propriétés pharmacodynamiques », ajout de la description des principaux résultats d'efficacité de la mifépristone issues des études randomisées dans l'indication IVG médicamenteuse.

6. CONCLUSION

Selon les conclusions de l'arbitrage européen, il est désormais possible :

1. d'utiliser la mifépristone jusqu'à 63 jours d'aménorrhée au lieu de 49 jours, en association à une prostaglandine. L'indication retenue est la suivante : « *Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63 ème jour d'aménorrhée.*

2. Les modifications du schéma thérapeutique retenues dans cette indication sont les suivantes :

- jusqu'à *49 jours* d'aménorrhée:

- Utilisation de 600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés à 200 mg) en administration orale unique, suivie 36 à 48 plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1mg de géméprost par voie vaginale

- ou Utilisation de 200 mg de mifépristone en administration orale, suivis 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

- de *50 à 63 jours* d'aménorrhée : 200 mg ou 600 mg de mifépristone en administration orale unique suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale. L'association de mifépristone à un analogue de prostaglandine est en partie liée à la durée d'aménorrhée :

- soit 400 mg de misoprostol par voie orale jusqu'à 49 jours d'aménorrhée
- soit 1 mg de géméprost par voie vaginale jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

L' extension de la durée d'utilisation de la mifépristone à 63 jours d'aménorrhée est justifiée par le rapport bénéfice/risque favorable sur la base des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit a été revu en conséquence.

Il est rappelé qu'en France l'IVG médicamenteuse en ambulatoire (hors établissement hospitalier, public ou privé) n'est autorisée que jusqu'à 49 jours d'aménorrhée.