

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

MIFÉGYNE 200 mg, comprimé (mifépristone)

SEPTEMBRE 2007

INTRODUCTION

Le 14 juin 2007, le délai d'utilisation et la posologie de la spécialité Mifégyne 200 mg, 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 amendée). 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 1^{er} trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin.

Dans l'IVG du 1^{er} trimestre, l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue de prostaglandine permet d'obtenir un taux de succès d'environ 95 %. Mifégyne a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en 1988. En juillet 1999, une AMM européenne par procédure de reconnaissance mutuelle, avec la France comme État de référence, a été octroyée dans les quatre indications suivantes :

1. *interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association à un analogue des prostaglandines, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée ;*
2. *ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre ;*
3. *préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au-delà du premier trimestre ;*
4. *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 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 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. Une demande d'arbitrage au niveau européen a donc été déclenchée par la France (Afssaps) en octobre 2005.

L'EMA (Agence Européenne des Médicaments) 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 mg et 600 mg de mifépristone, en association à une prostaglandine (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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

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

2. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

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

3. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

3.1. Données pharmacodynamiques

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative 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, ce qui est justifié compte tenu de la demande ; en effet, les paramètres pharmacocinétiques des doses 200 mg et 600 mg de mifépristone ont déjà été validés.

4. DONNÉES 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, publiées entre 1993 et 2001, comparaient l'efficacité des doses de 200 mg et 600 mg de mifépristone : étude McKinley (1993), WHO (OMS) 1993, WHO 2000 et WHO 2001 (voir tableau I). Chaque étude incluait au moins 100 femmes et comparait les doses de 200 mg et 600 mg de mifépristone en association à un analogue d'une prostaglandine, le misoprostol (400 µg) 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 mg 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 associée à différentes prostaglandines ;
- et 21 études non comparatives réalisées avec 200 mg de mifépristone associée 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 sus-citées : *étude McKinley (1993), WHO (1993), WHO (2000) et WHO (2001)*. Elle 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.

À 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. Enfin, une analyse de sensibilité a exclu l'étude de McKinley ; cette étude utilise en effet une dose de misoprostol (600 µg par voie orale) supérieure à la dose usuelle (400 µg par voie orale).

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

Auteur	Dose de mifépristone	Analogue de prostaglandine utilisé	Taux de succès	Patientes (Nombre)	Âge 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 %		
OMS 2000	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 a été évaluée selon deux critères : soit par le taux de succès (avortements complets) soit par le taux de grossesses persistantes (intra-utérines évolutives). 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 i) définir une borne (dite de non-infériorité) pour la différence des fréquences d'événements entre les 2 doses, en deçà de laquelle la différence entre les 2 doses est considérée comme cliniquement négligeable, et ii) évaluer si cette différence est statistiquement plus petite que cette borne, ce qui permet alors de conclure à la non-infériorité.

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 fixée à -4 % pour le taux de « succès ».

Par ailleurs, le taux de « grossesses persistantes » 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 fixée à +0,5 % pour le taux de grossesses persistantes. Il est à noter qu'une augmentation de +0,5 % du taux de grossesses persistantes correspondrait en pratique à une augmentation annuelle de 500 grossesses supplémentaires avec la dose de 200 mg de mifépristone comparée à 600 mg, sur la base d'un ordre de grandeur de 100 000 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 % (IC 95 %¹ = [-1,4 %, 2,3 %]), et la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (-1,4 %) est supérieure à la borne de non-infériorité pré-établie (-4,0 %).

Toutefois, pour le critère « *grossesses persistantes* », 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 différence entre les deux groupes est de 0,4 % (IC 95 % = [-0,3 % ; 1,0 %]) ; et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence (1,0 %) est supérieure à la borne de non-infériorité pré-établie (0,5 %).

Les analyses en fonction de l'âge gestationnel (jusqu'à 49 jours d'aménorrhée ou de 50 à 63 jours d'aménorrhée) ne permettent pas non plus de tirer une conclusion de non-infériorité de la dose de 200 mg par rapport à 600 mg de mifépristone.

¹ Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau II : résultats de la méta-analyse des études cliniques randomisées dans l'IVG en fonction de l'âge gestationnel (différences entre les doses de 200 mg et 600 mg sur les taux de succès et de grossesses persistantes)

	Limite de non-infériorité	Quel que soit l'âge gestationnel, jusqu'à 63 JA * (IC 95 %**)	Âge gestationnel ≤ 49 JA (IC 95 %)	Âge gestationnel > 49 JA (IC 95 %)
Succès	-4,0 %	0,4 % ([-1,4 % ; 2,3 %])	-0,5 % ([-3,0 % ; 1,9 %])	1,0 % ([-1,6 % ; 3,6 %])
Grossesses persistantes	0,5 %	0,4 % ([-0,3 % ; 1,0 %])	0,5 % ([-0,3 % ; 1,2 %])***	0,2 % ([-1,0 % ; 1,3 %])

* JA (Jours d'aménorrhée)

** Intervalle de confiance à 95 %

*** avec l'étude de McKinley ; le résultat sans l'étude de McKinley est 0,6 % (IC 95 % = [-0,2 % ; 1,3 %]).

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

À 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 la posologie de 200 mg de mifépristone 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 « grossesses persistantes ».

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. Les pourcentages d'avortements complets obtenus avec 200 mg et 600 mg de mifépristone sont respectivement de 93,8 % (IC 95 % = [91,4 %, 96,2 %]) et de 94,3 % (IC 95 % = [92,0 %, 96,7 %]), pour des âges gestationnels inférieurs à 57 jours d'aménorrhée et de 92,4 % (IC 95 % = [89,6 %, 94,7 %]) et de 91,7 % (IC 95 % = [88,8 %, 94,1 %]) pour des âges gestationnels compris entre 57 et 63 jours d'aménorrhée.

Les pourcentages de grossesses persistantes pour 200 mg et 600 mg de mifépristone sont respectivement de 0,5 % (IC 95 % = [0 %, 1,2 %]) et de 0,3 % (IC 95 % = [0 %, 0,8 %]) avant 57 jours d'aménorrhée et respectivement de 1,3 % (IC 95 % = [0,5 %, 2,9 %]) et de 1,6 % (IC 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 1 mg de géméprost par voie vaginale peut être utilisée jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. L'association à une prostaglandine par voie orale (misoprostol) n'est pas recommandée au-delà de 49 jours d'aménorrhée.

4.2. Profil de sécurité

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 600 mg.

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 Drug Administration*. Sept cas mortels de choc septique dus à *Clostridium sordellii* ont été rapportés aux États-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, la possibilité de survenue de cet effet indésirable grave mais rare a été ajoutée dans la rubrique 4.8 *Effets indésirables* du RCP.

5. RAPPORT BÉNÉFICE/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 avortements complets » et « grossesses persistantes » ; ii) d'un profil de sécurité considéré comme acceptable.

Les taux d'échecs de l'IVG médicamenteuse varient selon les études cliniques et selon le type de prostaglandine utilisée. 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 curetages utérins 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 pour les grossesses persistantes (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, hémorragies et douleurs pelviennes, sont plus fréquentes après une IVG médicale qu'après une IVG 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 :

À 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 14^{ème} et le 21^{ème} 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 savoir : « 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 ».

À 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 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.
- ou Utilisation de 200 mg de mifépristone en administration orale, suivie 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 µg 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.