

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MIFFEE (mifépristone), antiprogestatif

Pas d'avantage clinique démontré dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse

L'essentiel

- ▶ MIFFEE 200 mg comprimé a l'AMM dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée. La prescription et l'administration de MIFFEE 200 mg comprimé et de prostaglandine doivent respecter la législation en vigueur.
- ▶ Il s'agit, comme MIFEGYNE 200 mg comprimé, d'une spécialité de mifépristone par voie orale.
- ▶ MIFFEE, en association au géméprost, est un médicament de première intention dans l'interruption volontaire de grossesse.

Stratégie thérapeutique

- Les femmes doivent recevoir une information détaillée afin de pouvoir choisir entre les méthodes d'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse ou chirurgicale. La méthode médicamenteuse est autorisée jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée (SA). Elle utilise l'association d'une antiprogestérone, la mifépristone, et d'une prostaglandine.
 - Pour les grossesses de moins de 7 SA (< 49 jours d'aménorrhée), en cabinet agréé ou en établissement de santé privé ou public, deux séquences de traitement sont possibles :
 - 600 mg de mifépristone, soit 3 comprimés (MIFEGYNE) par voie orale, en une seule prise suivie 36 à 48 heures plus tard d'une prostaglandine : misoprostol (GYMISO 200 µg 2 comprimés ou MISOONE 400 µg 1 comprimé) par voie orale, ou géméprost (CERVAGEME 1 mg) par voie vaginale. Ce schéma thérapeutique n'est pas autorisé pour MIFFEE, dont la dose de 200 mg ne doit pas être dépassée.
 - 200 mg de mifépristone (MIFEGYNE ou MIFFEE) par voie orale, en une seule prise suivie 36 à 48 heures plus tard d'une prostaglandine, le géméprost (CERVAGEME 1 mg) par voie vaginale.

Antiprogestérone suivie, 36 à 48 heures après...	d'une prostaglandine*
Mifépristone : MIFEGYNE 3 comprimés à 200 mg en 1 prise, soit 600 mg	Misoprostol : GYMISO 2 comprimés à 200 µg, soit 400 µg
	ou Misoprostol : MISOONE 1 comprimé à 400 µg, soit 400 µg
	ou Géméprost : CERVAGEME 1 ovule à 1 mg par voie vaginale
Mifépristone : MIFEGYNE 1 comprimé à 200 mg en 1 prise, soit 200 mg	Géméprost : CERVAGEME 1 ovule à 1 mg par voie vaginale
ou Mifépristone : MIFFEE 200 mg per os 1 comprimé à 200 mg en 1 prise, soit 200 mg	

* Il est constaté un usage hors AMM de la spécialité CYTOTEC (misoprostol indiqué en gastro-entérologie et qui n'a pas l'AMM dans l'indication d'IVG médicamenteuse).

- Pour les grossesses de 7 à 9 SA (50 à 63 jours d'aménorrhée), uniquement en établissement de santé (public ou privé) :
 - 600 de mifépristone, soit 3 comprimés (MIFEGYNE) par voie orale, en une seule prise suivie 36 à 48 heures plus tard d'une prostaglandine, le géméprost (CERVAGEME 1 mg) par voie vaginale.
 - 200 mg de mifépristone (MIFEGYNE ou MIFFEE) par voie orale, en une seule prise suivie 36 à 48 heures plus tard d'une prostaglandine, le géméprost (CERVAGEME 1 mg) par voie vaginale.

Antiprogestérone suivie, 36 à 48 heures après...	d'une prostaglandine
Mifépristone : MIFEGYNE 3 comprimés à 200 mg en 1 prise, soit 600 mg	Géméprost : CERVAGEME 1 ovule à 1 mg par voie vaginale
Mifépristone : MIFEGYNE 1 comprimé à 200 mg en 1 prise, soit 200 mg	
ou Mifépristone : MIFFEE 200 mg per os 1 comprimé à 200 mg en 1 prise, soit 200 mg	

- Quel que soit le protocole d'IVG médicamenteuse utilisé, la patiente doit être informée d'un risque possible d'échec de l'interruption de grossesse nécessitant l'obligation d'avoir recours à une méthode chirurgicale, si l'interruption de grossesse est toujours souhaitée.
 - Le risque tératogène du misoprostol nécessite d'informer les patientes qui décident de poursuivre une grossesse qui n'aurait pas été interrompue par le traitement médicamenteux.
 - Deux à 3 semaines après la prise de la mifépristone et quelle que soit la modalité d'intervention, il doit être vérifié que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont disparu.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 MIFFEE, à la seule dose de 200 mg et en association avec le géméprost, peut être utilisée en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse intra-utérine évolutive.

Données cliniques

- Une étude a conclu à la bioéquivalence entre MIFEGYNE et MIFFEE 200 mg pour l'aire sous la courbe (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 % à 125 %. Ceci explique que seule la posologie de 200 mg en dose unique a été autorisée dans l'AMM de MIFFEE 200 mg, en association au géméprost administré par voie vaginale (et non au misoprostol).
- Le laboratoire a fourni également un dossier bibliographique concernant essentiellement MIFEGYNE. Dans les études, qui ont utilisé 200 mg de MIFEGYNE associé à 1 mg de géméprost, schéma posologique correspondant à celui de MIFFEE, le pourcentage d'avortements complets a été compris entre 92,4 % et 96 % selon les études.
- Les événements indésirables les plus fréquents, outre les complications communes à toute interruption de grossesse, sont ceux liés à l'association mifépristone + géméprost : nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, troubles gastriques, crampes abdominales, céphalées, contractions utérines, fatigue, frissons et fièvre. Des métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas. Elles nécessitent un curetage hémostatique dans 5 % des cas.

Conditions particulières de prescription

En établissements de santé et hors des 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MIFFEE est important dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.
- MIFFEE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

