



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017
a fait l'objet d'une audition le 8 février 2017.*

L'avis ci-après a été adopté.

mifépristone

MIFFEE 200 mg, comprimé

Plaquette thermoformée de 1 comprimé (CIP : 34009 267 678 2 2)

Plaquette thermoformée de 30 comprimés (CIP : 34009 583 774 8 8)

Laboratoire PHARMA SERVICES

Code ATC	G03XB01 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
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 63ième jour d'aménorrhée. »

SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	MIFFEE 200 mg peut être utilisé en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse lorsqu'il est prescrit dans le respect de son AMM (à la seule dose de 200 mg et uniquement en association avec le géméprost).
Recommandations	La Commission conditionne cet avis favorable à la réalisation d'une étude post-inscription. La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude au plus tard dans 12 mois à partir de la date du présent avis et annonce qu'elle procédera à une réévaluation du service médical rendu de MIFFEE à l'issue de cette échéance.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29/03/2013 (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 I. 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	2015 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03XB Modulateurs des récepteurs de la progestérone G03XB01 Mifépristone

02 CONTEXTE

Le dossier d'enregistrement de MIFFEE était fondé sur une étude de bioéquivalence ayant comme référence MIFEGYNE 200 mg. Celle-ci a conclu à la bioéquivalence avec MIFFEE 200 mg pour l'AUC mais pas pour la 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, uniquement en association au géméprost (et non au misoprostol) administré par voie vaginale.

Dans son avis du 16 octobre 2013, la commission de la Transparence a souhaité être destinataire des résultats de l'étude observationnelle prospective demandée par l'EMA qui devait être réalisée en France, Suède et Royaume Uni et, éventuellement, étendue à d'autres pays de l'Union Européenne. Cette étude était 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).

Le laboratoire a fourni à la HAS en date du 15 juillet 2014 le rapport d'étude tel que soumis à l'état membre rapporteur. En l'absence de protocole d'étude, de description du déroulement de cette étude, de donnée concernant la France et en raison du caractère très sommaire des questionnaire-types et des résultats fournis qui montraient 100% de mésusage concernant l'analogue de prostaglandine associé, la HAS demandé que lui soit soumis un protocole d'étude destinée à recueillir les modalités de prescription en France de MIFFEE et de la prostaglandine associée.

Le laboratoire a déposé en réponse, en date du 23 septembre 2014, le protocole de l'étude post-inscription déjà réalisée comprenant les éléments déjà fournis : questionnaires types et résultats.

En réponse, la HAS a renouvelé par lettre du 17 novembre 2014 sa demande d'un projet de protocole permettant d'évaluer l'existence d'un éventuel mésusage en France de MIFFEE, précisant notamment le mode de sélection des médecins prescripteurs inclus dans l'étude, les dispositions prises pour assurer leur représentativité et le déroulement prévu de l'étude.

Par lettre datée du 26 novembre 2014, le laboratoire a reconnu avoir été dans l'incapacité de fournir des données issues de centres français et n'a fait aucune proposition destinée à en obtenir. En conséquence, la HAS a demandé l'arbitrage du Comité de Suivi des Etudes en Vie Réelle (CSEVR) qui, lors de sa séance du 24 mars 2015, a accepté d'abandonner la demande d'étude post-inscription concernant MIFFEE et de réévaluer ce produit après 2 ans de commercialisation.

En vue de la réévaluation, le laboratoire devait soumettre des données concernant l'utilisation de MIFFEE en France.

En date du 14 avril 2015, la HAS a donc informé le laboratoire de la décision du CSEVR concernant l'abandon de la demande d'étude observationnelle et lui a demandé de fournir en 2016 un dossier en vue de la réévaluation du SMR de MIFFEE incluant notamment toute donnée permettant de documenter l'utilisation de MIFFEE en France (nombre de boîtes vendues, dose administrée, prostaglandine associée (type, dose et voie d'administration)).

Par ailleurs, le laboratoire a soumis en Europe en mai 2014 une demande de variation de type II C.I.4 permettant l'utilisation en association avec MIFFEE d'un autre analogue de prostaglandine, le misoprostol, à la dose de 800 µg administré par voie buccale. L'agence de santé suédoise (pays rapporteur) a refusé cette variation en raison de l'absence d'AMM en Europe pour le misoprostol à cette posologie dans l'indication concernée.

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^{ième} jour d'aménorrhée. »

04 POSOLOGIE

« Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, au plus tard au 63^{ème} 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. ».

05 BESOIN MEDICAL

En France, une grossesse sur trois serait non désirée¹ et on estime à 222 000 environ le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en 2011, dont 55% sont médicamenteuses².

L'IVG médicamenteuse repose actuellement en France sur l'association d'un antiprogestérone, la mifépristone, et d'une prostaglandine, le géméprost ou le misoprostol. Elle est possible jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée (SA).

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,

¹ Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

² Vilain A, Mouquet MC, Gonzalez L, de Riccardis N. Les interruptions volontaires de grossesses en 2011 - Etudes et résultats – 843 – juin 2013 - DREES.

malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées³ et bien que la contraception d'urgence se soit développée⁴, 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 demeure⁵. 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.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui /Non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Islande	Oui	Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association avec un analogue de prostaglandine jusqu'à 63 jours d'aménorrhée
Danemark	Oui	Idem
Suède	Oui	Idem
Norvège	Oui	Idem
Finlande	Oui	Idem
Royaume-Uni	Oui	Idem
Bulgarie	Oui	Idem
Pays-Bas	Oui	Idem
Roumanie	Oui	Idem
Australie	Oui	Préparation à l'action des analogues de prostaglandines enregistrés indiqués dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales au-delà du premier trimestre.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 octobre 2013 (inscription)
Indication	« 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 63ème jour d'aménorrhée. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	MIFFEE n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) dans le schéma thérapeutique de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.
Etudes demandées	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 1000ème 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.

³ 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

⁴ Recommandations en santé publique. Contraception d'urgence. Prescription et délivrance à l'avance. Haute Autorité de santé. Avril 2013

⁵ 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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

08.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2014 au 31 mai 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le laboratoire a signalé avoir reçu au cours des 2 premières années de commercialisation (de janvier 2013 à décembre 2015), 7 cas de pharmacovigilance décrivant tous une utilisation hors AMM de MIFFEE, en association à du misoprostol.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Le laboratoire a fourni à nouveau le rapport de l'étude prospective observationnelle concernant le mode de prescription de MIFFE déjà présenté à la HAS en 2014.

Objectif

Evaluer les modes de prescription de la mifepristone LINEPHARMA dans l'interruption médicamenteuse de grossesse en France, UK, et autre pays de l'UE, en recueillant des informations auprès des prescripteurs de mifepristone concernant la dose utilisée en pratique courante :

1. Evaluer le nombre de prescriptions comportant une dose plus élevée que celle recommandée,
2. Evaluer l'utilisation de l'analogue de prostaglandine recommandé.

Méthode

Le mode de choix des centres, de sélection des prescripteurs sollicités, les prescripteurs ayant participé à l'étude n'ont pas été décrits. Il s'agit en fait d'une enquête par questionnaire réalisée auprès de quelques centres dans les 3 pays définis ci-dessous.

Cette étude a été réalisée en Suède, Royaume Uni et Finlande. Aucune donnée n'est disponible concernant la France.

Les centres investigateurs ont été :

- Au Royaume Uni le BPAS regroupant 19 cliniques et hôpitaux de jours et 37 centres de consultations en Angleterre, Ecosse et Pays de Galles,
- En Suède, la Gynécologic Clinic of Hospital of Danderyd, Stockholme,
- En Finlande, le Helsinki University Central Hospital.

Le questionnaire adressé aux prescripteurs comprenait 3 questions :

1. Combien de vos patientes ont reçu de la mifepristone au cours de l'année précédente dont combien de prescriptions de mifepristone Linepharma (MIFFEE), combien de prescriptions des comparateurs ?
2. Pour chaque spécialité utilisée contenant de la mifépristone quelle dose prescrivez-vous habituellement pour chaque patiente (dans plus de 90% des cas) ? Pour mifepristone Linepharma et pour les autres spécialités contenant de la mifépristone, trois réponses étaient possibles : 200 mg, 600 mg ou « autre (spécifiez SVP) »
3. Quel analogue de prostaglandine utilisez-vous habituellement (dans plus de 90% des cas), à quel terme, par quelle voie d'administration et à quelle dose ?
Deux réponses étaient possibles : Gemeprost ou Misoprostol. Pour chaque spécialité, des questions complémentaires sous forme de cases à cocher concernaient la durée de la grossesse (49, 56 ou 63 jours d'aménorrhée), la voie d'administration et la dose administrée.

Résultats :

Au total, 155 prescripteurs ont décrit les prescriptions destinées à 25 460 patientes : en Angleterre, 45 prescripteurs pour 22 134 patientes, en Suède 70 prescripteurs pour 1 000 patientes et en Finlande 40 prescripteurs pour 2 326 patientes.

La posologie de MIFFEE a été 200 mg dans 100% des cas.

La prostaglandine utilisée (DCI non précisée) a été dans 100% des cas prescrite à la dose de 800 mcg et administrée par voie vaginale.

Il doit être noté que MIFFEE doit être uniquement associé à du géméprost. Or bien que la DCI de la prostaglandine associée ne soit pas précisée dans les données fournies par le laboratoire, cette posologie correspond à du misoprostol et non à du géméprost. Il doit aussi être noté que le misoprostol doit être administré par voie orale et non par voie vaginale dans l'interruption de grossesse.

Le laboratoire a aussi fourni le nombre total de comprimés de 200 mg vendus en France en 2014 et 2015 : 25 054 comprimés, sans information concernant la dose administrée ni la prostaglandine associée.

08.4 Résumé & discussion

Les données fournies par le laboratoire ne permettent pas de répondre aux questions posées par la commission de la Transparence concernant les modalités de prescription en France de MIFFEE et de la prostaglandine associée.

Au vu de l'absence de donnée sur le bon usage de MIFFEE en France, de données montrant un mésusage dans certains pays d'Europe 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 ne peut être exclu un impact négatif sur la santé publique.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné d'étude en cours ou à venir.

09.1 Stratégie thérapeutique⁶

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 détaillée⁷.

La méthode médicamenteuse repose actuellement en France sur l'association d'un antiprogestérone, 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.

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) :

Pour les grossesses de moins de 7 SA (soit au maximum de 49 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 : 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.

D'après la recommandation du CNGOF⁸, « l'IVG médicamenteuse réalisée avec la dose de 200 mg de mifépristone associée au misoprostol est efficace à tout âge gestationnel. Avant 7 SA, la prise de mifépristone sera suivie entre 24 et 48 heures de la prise de misoprostol par voie orale, buccale, sublinguale voire vaginale à la dose de 400 µg éventuellement renouvelée après 3 heures. Au-delà de 7 SA, les modes d'administration du misoprostol, par voie vaginale, sublinguale ou buccale, sont plus efficaces et mieux tolérés que la voie orale ».

Il est à noter que les posologies recommandées pour les médicaments concernés (400 à 800 µg pour le misoprostol) sont hors AMM (cf paragraphe précédent).

Il n'est cependant pas exclu pour les grossesses de moins de 7 SA que la dose de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 36 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale (séquence hors AMM) puisse entraîner jusqu'à 2,6 % de grossesses évolutives de plus que la dose de 600 mg, ce qui ferait environ 2 400 grossesses évolutives supplémentaires par an en France⁶. La visite de contrôle après deux semaines prévue par la réglementation française doit permettre d'identifier ces grossesses persistantes et d'avoir recours dans ce cas à une méthode chirurgicale. Cependant, cette visite de contrôle n'est pas toujours réalisée, et les femmes peuvent ne pas être conscientes de la poursuite de la grossesse, ce qui peut les conduire à dépasser le

⁶ HAS - Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – recommandations - décembre 2010.

⁷ Un guide d'information sur l'IVG destinés aux femmes majeures ou mineures est édité par le Ministère de la Santé.

⁸ Recommandation pour la pratique clinique – L'interruption volontaire de grossesse – Collège national des gynécologues et obstétriciens français- décembre 2016

délai légal de l'IVG chirurgicale (14 SA). Cela pourrait aboutir à la poursuite de grossesses non prévues dont le nombre serait de l'ordre de 150 cas supplémentaires et pourrait atteindre, avec les hypothèses maximalistes, 300 à 400 cas supplémentaires par an en France avec la dose de 200 mg de mifépristone comparativement à celle de 600 mg. Le rapport bénéfice/risque peut de ce fait être moins favorable avec une dose de 200 mg de mifépristone⁶.

Pour les grossesses de 7 à 9 SA, les taux de grossesses évolutives obtenus avec la séquence mifépristone – géméprost sont de l'ordre de 0,5 % avant 8 SA et de l'ordre de 1,5 % entre 8 et 9 SA, quelle que soit la dose de mifépristone (200 mg ou 600 mg). Les taux de grossesses évolutives obtenus avec la séquence mifépristone 600 mg - misoprostol 400 µg par voie orale (utilisé hors AMM entre 7 et 9 SA) sont supérieurs à 2 %. Ce traitement est insuffisamment efficace après 7 SA. Il n'est pas prouvé que la répétition systématique de la dose de misoprostol (non recommandée par l'AMM) augmente l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol jusqu'à 9 SA⁶.

L'administration de 800 µg de misoprostol (après 200 mg ou 600 mg de mifépristone) par voie vaginale (hors AMM) est plus efficace que par voie orale (hors AMM), mais entraîne plus fréquemment des douleurs abdomino-pelviennes que la voie orale. De très rares cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordeli* survenus après utilisation de misoprostol par voie vaginale et prise de mifépristone ont été déclarés, sans lien de cause à effet démontré. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale⁶.

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 française⁶.

09.2 Place dans la stratégie thérapeutique

MIFFEE 200 mg peut être utilisé en première intention dans l'interruption volontaire de grossesse lorsqu'il est prescrit dans le respect de son AMM (à la seule dose de 200 mg et uniquement en association avec le géméprost).

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) n'est pas une maladie mais un acte réglementé qui nécessite un suivi rigoureux.
- ▶ La visée de MIFFEE ne peut être qualifiée.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de MIFFEE est important lorsqu'il est utilisé dans le respect de son AMM.
- ▶ Il existe des alternatives, médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▶ MIFFEE est un médicament de première intention lorsqu'il est prescrit dans le respect de son AMM.

▶ Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles, de l'absence de donnée sur le bon usage de MIFFEE en France, de données montrant un mésusage dans certains pays d'Europe 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 ne peut être exclu un impact négatif sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIFFEE est important dans l'indication de l'AMM, sous réserve de la fourniture, dans un délai maximal de 12 mois, de données françaises portant sur ses conditions de prescription, son efficacité et sa tolérance.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée » et aux posologies de l'AMM. La Commission conditionne cet avis favorable à la réalisation d'une étude portant sur les conditions de prescription, l'efficacité et la tolérance de MIFFEE en France.

La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude au plus tard dans 12 mois à partir de la date du présent avis afin de procéder à la réévaluation du service médical rendu de MIFFEE.

011

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION ---

▶ **Demandes de données**

La commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude portant sur MIFFEE en France dans l'interruption volontaire de grossesse au cours de laquelle seront analysées :

- les conditions réelles d'utilisation de MIFFEE : posologie, respect du schéma d'administration (prostaglandine associée, nature, dose administrée, voie d'administration) ;
- l'efficacité
- la tolérance du traitement.

La Commission prend note du projet annoncé par le laboratoire de soumission d'une demande d'AMM auprès de l'ANSM, signalé au cours de l'audition.