

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019****mifépristone*****MIFFEE 200 mg, comprimé**

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

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

Laboratoire AMRING

Code ATC	G03XB01 (modulateur des récepteurs de la progestérone)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63ième jour d'aménorrhée »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'incidence des interruptions volontaires de grossesse, - le besoin médical couvert, - l'absence de données pertinentes françaises concernant un éventuel mésusage permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins, - l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins, - l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie, <p>un impact négatif de MIFFEE sur la santé publique ne peut pas être exclu.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes concernant un éventuel mésusage de MIFFEE en France (prescription ne respectant pas les termes de l'AMM : association avec le misoprostol documentée dans plusieurs études effectuées à l'étranger mentionnées dans le présent avis de la Commission et dans l'avis du 8 février 2017, dose administrée supérieure à 200 mg) et ses possibles conséquences pour les femmes, - dans un contexte où il existe une alternative ancienne (MIFEGYNE) au schéma posologique connu des professionnels et moins limité (deux dosages possibles en administration unique et association possible à chacune des deux prostaglandines avant 7SA – cf. supra), - et faute de donnée générée par le laboratoire permettant d'évaluer ce risque, malgré les demandes réitérées de la Commission <p>la Commission considère que MIFFEE n'a plus de place dans la prise en charge médicamenteuse de l'interruption volontaire de grossesse.</p>

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	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

Dans son dernier avis sur MIFFEE 200 mg (en date du 8 février 2017), la Commission de la Transparence a estimé que la réévaluation du SMR était conditionnée à la fourniture de données françaises portant sur ses conditions de prescription, son efficacité et sa tolérance considérant l'absence de donnée sur le bon usage de MIFFEE en France, et les données montrant un mésusage dans certains pays d'Europe.

En rappel, l'AMM de MIFFEE 200 mg (mifépristone) est fondée sur une étude de bioéquivalence ayant comme référence MIFEGYNE (mifépristone à 200 mg). **Cette étude n'a pas conclu à la bioéquivalence de MIFFEE 200 mg par rapport à MIFEGYNE à la dose de 200 mg, en termes de Cmax (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% au dessus de l'intervalle d'acceptabilité de 80%-125%).**

En conséquence, les schémas d'administration et les posologies de MIFFEE et MIFEGYNE sont différents , :

- seule la posologie de 200 mg en dose unique a été autorisée pour MIFFEE et uniquement en association au géméprost¹
- tandis que MYFEGYNE peut être administré de 200 ou 600 mg selon le terme et en association avec une prostaglandine (misoprostol ou geméprost) (cf paragraphe stratégie thérapeutique).

Dès l'évaluation initiale de cette spécialité (avis du 16 octobre 2013), la Commission a souhaité obtenir des données sur les modalités de prescription de MIFFEE 200 mg et de la prostaglandine associée (type, dose administrée et voie d'administration). Les données soumises par le laboratoire, en juillet 2014, issues d'une étude demandée dans le cadre de l'AMM, ne pouvaient pas répondre à cette demande : absence de protocole d'étude, absence de description du déroulement de l'étude, données issues de pays hors France et absence de données collectées mais résultats issus de questionnaire-types très macroscopiques et montrant 100% de mésusage concernant l'analogie de prostaglandine associé.

En date du 14 avril 2015, la HAS a demandé au laboratoire 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).

¹ HAS - IVG médicamenteuse : les protocoles à respecter - Fiche BUM (mise à jour juin 2018) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/cteval351_fiche_bum_ivg_medicamenteuse.pdf

Dans le dossier déposé pour cette réévaluation du SMR, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée, mais seulement le rapport de l'étude prospective observationnelle concernant le mode de prescription de MIFFEE déjà présenté à la HAS en 2014.

Dans son avis du 8 février 2017, la Commission a renouvelé le SMR important de MIFFEE en ces termes :

«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 63ème 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.»

Par courrier du 4 juillet 2017, en réponse à la demande du laboratoire d'un délai de 4 mois (jusqu'en octobre 2017) pour fournir un projet de protocole, la Commission avait restreint sa demande aux conditions réelles d'utilisation de MIFFEE.

Par courrier du 22 août 2017, le laboratoire a informé la CT de sa décision de ne pas réaliser l'étude post inscription.

En réponse par lettre du 21 septembre 2017, le laboratoire a été prévenu que la réévaluation du SMR de MIFFEE aurait lieu en 2018 et de la nécessité de faire parvenir au secrétariat de la CT au plus tard fin février 2018 toute nouvelle donnée permettant de réévaluer le SMR de MIFFEE.

N'ayant déposé aucune donnée, le laboratoire a été informé par lettre du 28 juin 2018 que la commission de la Transparence procéderait à la réévaluation de MIFFEE.

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

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

04 POSOLOGIE

« Mode d'administration

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. »

05 BESOIN MEDICAL

En France, une grossesse sur trois serait non désirée². En 2016, 211 900 interruptions volontaires de grossesse (IVG) ont été réalisées en France, dont 197 800 en Métropole. Depuis le début des années 2000, le taux global reste stable. Il évolue cependant selon les âges. En particulier, il baisse parmi les moins de 20 ans depuis 2010, après avoir fortement augmenté entre 1990 et 2010. La proportion des IVG instrumentales diminue depuis 2001.

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 médicalisées³ et bien que la contraception d'urgence se soit développée⁴, le nombre d'IVG pratiquées reste relativement stable^{2,5}.

Globalement, 64 % des IVG sont réalisées de façon médicamenteuse en Métropole et 71 % dans les DROM⁶.

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).

Deux médicaments à base de mifépristone disposent d'une AMM : MIFEE et MIFEGYNE.

MIFEE et MIFEGYNE ne sont pas bioéquivalents et leurs schémas d'administration/posologies sont différents :

- MIFEE doit être administré en dose unique de 200 mg et seulement en association avec le géméprost
- MIFEGYNE doit être administré en dose unique de 200 ou 600 mg selon le terme, en association avec l'une des deux prostaglandines disponibles (misoprostol ou géméprost) en fonction de la dose utilisée (cf paragraphe stratégie thérapeutique).

En dehors de MIFEE, une autre spécialité à base de mifépristone est disponible, MIFEGYNE. Le besoin médical est donc couvert.

² Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

³ N Bajos et al La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? Population et Sociétés- n° 511, mai 2014.

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.

⁶ A. Vilain (DREES), 2017, « 211 900 interruptions volontaires de grossesse en 2016 », Études et Résultats, n°1013, Drees, juin.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MIFEGYNE (mifepristone) Nordic Pharma SAS	Oui	1- 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- 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 raisons médicales (<i>au-delà du premier trimestre</i>). 4- Induction du travail lors de mort fœtale <i>in utero</i> . Lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.	18/07/2007	Important	Sans objet	Oui**

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : uniquement aux collectivités

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Techniques chirurgicales :

Aspiration utérine.

Dilatation et curetage.

L'IVG médicamenteuse repose sur une antiprogestérone (mifépristone) suivie, 36 à 48 heures après, d'une prostaglandine (misoprostol ou géméprost).

Les techniques chirurgicales d'IVG ne sont donc pas des comparateurs pertinents d'une antiprogestérone seule, telle que MIFEE.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est MIFEGYNE.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle information.

08 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	8 février 2017 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission)
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 63ième jour d'aménorrhée. »
SMR (libellé)	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 63ème 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.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	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

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

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

Données de la littérature :

En l'absence de donnée déposée par le laboratoire, une recherche bibliographique a été effectuée par la HAS sur l'efficacité/sécurité, portant sur la période du 1^{er} janvier 2017 (date du précédent avis : 8 février 2017) jusqu'au 13 décembre 2018.

Deux études publiées mentionnant une spécialité à base de mifepristone fournie par le laboratoire LINEPHARMA (exploitant le MIFFEE en 2013) ont été retenues.

Cependant, elles concernent l'efficacité de l'association de MIFFEE avec le misoprostol, refusée par l'AMM en Europe. Elles ne seront donc pas détaillées.^{7,8}

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

Données de la littérature :

Les événements indésirables mentionnés dans ces deux études publiées ne concernent pas uniquement la mifepristone mais son association avec 800 µg de misoprostol administré par voie buccale (voie d'administration et posologie élevée hors AMM).

- Dans l'étude TAN⁷, les événements indésirables ont concerné 78,4% des 125 patientes. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (42,4%), vomissement (29,6%), fièvre, frissons (27,2%), nausée (26,4%), vertiges (12,8%), faiblesse (12,8%), céphalée (5,6%). Le score de douleur moyen a été de 6,6 ± 2,25 sur une échelle de 0 à 10. Il n'a pas été mentionné d'événement indésirable grave.
- Dans l'étude Goldstone⁸ les événements graves ont concerné 5,15% des patientes (n=674) : avortement incomplet nécessitant une intervention chirurgicale (4,84%), poursuite de la grossesse (0,76%), hémorragie nécessitant une transfusion (0,13%), infection (0,11%). Il y a eu un décès dû à une pneumonie nécrosante, de relation incertaine avec l'IVG.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'utilisation / de prescription.

Il n'y a pas de données disponibles issues du SNIIRAM, MIFFEE n'étant pas remboursable en ville et inclus dans le forfait IVG aux collectivités).

Données de la littérature :

En l'absence de donnée déposée par le laboratoire, une recherche bibliographique a été effectuée pour le mésusage en France, portant sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 13 décembre 2018, la Commission ayant demandé des données à ce sujet depuis l'avis du 16 octobre 2013. Il n'a pas été trouvé d'étude publiée sur ce sujet.

⁷ TanY L. *et al.* Acceptability and feasibility of outpatient medical abortion with mifepristone and misoprostol up to 70 days gestation in Singapore. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2018 ; 229 :144-7

⁸ Goldstone P. *et al.* Efficacy and safety of mifepristone-buccal misoprostol for early medical abortion in an Australian clinical setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017; 57: 366-71

09.4 Résumé & discussion

Il n'y a pas de nouvelle donnée d'efficacité ou de tolérance concernant MIFFE 200 mg dans l'interruption médicamenteuse de grossesse, utilisé selon le schéma thérapeutique de son AMM.

Le laboratoire n'a pas fourni de réponse aux questions posées par la commission de la Transparence concernant les modalités de prescription en France de MIFFEE et de la prostaglandine associée et il n'a pas été retrouvé de donnée permettant de s'assurer de son bon usage en France. Or ces données sont nécessaires afin d'attester d'un usage propre à réaliser de manière efficace l'interruption volontaire de grossesse. Les données disponibles fournies par le laboratoire⁹ (hors France), de très mauvaise qualité méthodologique, montrent un mésusage de 100% en termes de prostaglandine associée.

Au vu de l'absence persistante de donnée sur l'usage de MIFFEE en France, de données montrant un mésusage dans certains pays d'Europe⁹ et compte-tenu de l'existence d'un comparateur à base de mifépristone (MIFEGYNE), 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 que MIFEGYNE. En l'absence de donnée permettant d'évaluer ce mésusage, MIFFEE est susceptible d'avoir un impact négatif sur la santé publique.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fourni aucune information sur les études en cours ou à venir. Il n'a pas été retrouvé d'étude concernant MIFFEE sur les principales bases d'essais clinique.¹⁰

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 détaillée¹¹.

La méthode médicamenteuse d'interruption volontaire de grossesse 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).

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.

⁹ Avis du 8 février 2017

¹⁰ ClinicalTrials.gov ; EU Clinical Trials Register. Consultées le 21/11/2018

¹¹ Un guide d'information sur l'IVG destinés aux femmes majeures ou mineures est édité par le Ministère de la Santé.

- 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 française¹².

Place de MIFFEE dans la stratégie thérapeutique

Considérant :

- **les incertitudes concernant un éventuel mésusage de MIFFEE en France (prescription ne respectant pas les termes de l'AMM : association avec le misoprostol documentée dans plusieurs études effectuées à l'étranger mentionnées dans le présent avis de la Commission et dans l'avis du 8 février 2017, dose administrée supérieure à 200 mg) et ses possibles conséquences pour les femmes,**
- **dans un contexte où il existe une alternative ancienne (MIFEGYNE) au schéma posologique connu des professionnels et moins limité (deux dosages possibles en administration unique et association possible à chacune des deux prostaglandines avant 7SA – cf. supra),**
- **et faute de donnée générée par le laboratoire permettant d'évaluer ce risque, malgré les demandes réitérées de la Commission,**

la Commission considère que MIFFEE n'a plus de place dans la prise en charge médicamenteuse de l'interruption volontaire de grossesse.

La Commission rappelle qu'elle avait alerté le laboratoire à plusieurs reprises sur la nécessité de fournir des informations complémentaires concernant les modalités d'utilisation de MIFFEE et déplore que le laboratoire n'ait pas souhaité mettre en place ces études d'usage.

¹² HAS - Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – recommandations - décembre 2010.

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

011.1 Service Médical Rendu

► L'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) est un acte qui doit être pratiqué dans un cadre assurant la sécurité de la femme qui y a recours.

► MIFFEE est préconisé dans l'IVG dans l'indication « Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ième} jour d'aménorrhée ».

► Le rapport efficacité/effet indésirables de MIFFEE est important uniquement lorsqu'il est utilisé dans le respect de son AMM. Il est non établi dans le cadre d'un usage hors AMM. La CT avait indiqué le type de données et d'études complémentaires indispensables à la réévaluation du SMR par MIFFEE qu'elle souhaitait voir déposées. Considérant les incertitudes qui persistent sur le risque de mésusage et de ses conséquences pour les femmes, faute de donnée soumise visant à écarter formellement ce risque, la Commission considère que le rapport efficacité/effet indésirables de MIFFEE en conditions réelles d'utilisation est mal établi.

► Il existe des alternatives.

► MIFFEE n'a plus de place dans la prise en charge médicamenteuse de l'interruption volontaire de grossesse considérant :

- les incertitudes concernant un éventuel mésusage de MIFFEE en France (prescription ne respectant pas les termes de l'AMM : association avec le misoprostol documentée dans plusieurs études effectuées à l'étranger mentionnées dans le présent avis de la Commission et dans l'avis du 8 février 2017, dose administrée supérieure à 200 mg) et ses possibles conséquences pour les femmes,
- dans un contexte où il existe une alternative ancienne (MIFEGYNE) au schéma posologique connu des professionnels et moins limité (deux dosages possibles en administration unique et association possible à chacune des deux prostaglandines avant 7SA – cf. supra),
- et faute de donnée générée par le laboratoire permettant d'évaluer ce risque, malgré les demandes réitérées de la Commission.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- l'incidence des interruptions volontaires de grossesse,
 - le besoin médical couvert,
 - l'absence de données pertinentes françaises concernant un éventuel mésusage permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins,
 - l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins,
 - l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie,
- un impact négatif de MIFFEE sur la santé publique ne peut pas être exclu.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIFFEE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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^{ième} jour d'aménorrhée ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet