

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif soumis à condition relative à l'autorisation de mise sur le marché et de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Mifepristone Linepharma et noms associés (voir Annexe I)

L'indication approuvée pour Mifepristone Linepharma via la procédure initiale de reconnaissance mutuelle est «*Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle avec un analogue de prostaglandine, jusqu'à 63 jours d'aménorrhée*». La posologie approuvée est de 200 mg de mifépristone en une dose orale unique, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de l'analogue de prostaglandine géméprost 1 mg par voie vaginale.

La demande pour Mifepristone Linepharma 200 mg comprimé est une demande hybride présentée au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, avec Mifegyne 200 mg comprimé comme médicament de référence. La posologie de Mifepristone Linepharma n'est pas la même que celle du médicament de référence Mifegyne. Comparé à Mifegyne, qui pouvait être administré soit à une dose élevée de 600 mg, soit à une dose plus faible de 200 mg, pour Mifepristone Linepharma seule la dose la plus faible de 200 mg est approuvée. Le produit est actuellement autorisé en Suède, au Danemark, en Finlande, en Islande et en Norvège.

Dans le RCP actuel du produit de référence, la dose de mifépristone recommandée est de 600 mg, suivie 36 à 48 heures plus tard de 400 µg de misoprostol par voie orale ou de 1 mg de géméprost par voie vaginale, pour une interruption de grossesse jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. Une alternative consistant en 200 mg de mifépristone, à utiliser en dose unique, a également été approuvée, à condition que cette dose soit suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de l'analogue de prostaglandine géméprost 1 mg par voie vaginale. La raison de l'autorisation de cette alternative était le fait que l'association de 200 mg de mifépristone avec du misoprostol par voie orale présentait un risque potentiellement plus élevé de poursuite de la grossesse, alors qu'il avait été démontré dans de nombreuses études que 1 mg de géméprost par voie vaginale développait un intense effet prostaglandine également en association avec une dose plus faible de mifépristone.

Pendant la procédure d'utilisation répétée, la France a soulevé un problème de risque grave potentiel pour la santé publique, car la bioéquivalence avec le médicament de référence n'avait pas été démontrée pour la C_{max}. Au cours de la procédure de saisine du groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - médicaments à usage humain [CMD(h)], qui a suivi, aucun consensus n'a pu être trouvé et le CMD(h) a transmis l'affaire au CHMP via une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4.

La documentation clinique présentée par le titulaire de l'AMM à l'appui de cette demande au titre de l'article 10, paragraphe 3, comprend des données cliniques et des données pharmacocinétiques de soutien sous la forme de deux études de bioéquivalence.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données cliniques d'efficacité et de sécurité issues de deux études, toutes deux réalisées avec Mifepristone Linepharma, respectivement au Mexique et en Australie. Les essais cliniques ont été menés en coopération avec deux organisations, qui ont administré le médicament à un grand nombre de femmes.

- L'organisation *Gynuity Health Projects* a réalisé une étude conforme aux BPC au Mexique chez 1000 femmes (étude prospective ouverte, non comparative et multi-sites de mifépristone 200 mg, suivis 24 à 48 heures plus tard de 800 µg de misoprostol par voie orale pour une interruption de grossesse jusqu'à 63 jours). Le titulaire de l'AMM a fourni la synthèse et le résumé de cette étude. Le taux de succès est de 97,3 %, comparable à celui d'études présentées dans la littérature publiée. Aucun événement grave inattendu n'était lié à la posologie étudiée.

- La seconde organisation (*Marie Stopes International*, Australie) a mis en place un programme de formation avant le lancement de l'étude en Australie, dans le cadre du programme de l'administration australienne des produits thérapeutiques (TGA, *Therapeutic Goods Administration*) pour les médecins prescripteurs autorisés. Le titulaire de l'AMM a fourni une publication préliminaire concernant 1343 femmes. Ce programme est en cours et globalement, du 1^{er} septembre 2009 au 30 juin 2011, 12 830 femmes ont été exposées. Les femmes ont eu droit à un traitement par 200 mg de Mifepristone Linepharma par voie orale, suivis de 800 µg de misoprostol, si la durée de leur grossesse était au maximum de 63 jours d'aménorrhée. Dans la population totale, le taux d'efficacité (interruption complète, sans qu'une procédure chirurgicale supplémentaire ait été nécessaire) était de 96,7 %. Pour les 12 830 femmes ayant reçu ce traitement dans le cadre du programme, l'efficacité et la sécurité de la méthode correspondaient à ce qui était attendu d'après les études cliniques publiées dans la littérature scientifique. Les résultats de ces essais montrent un taux de succès très élevé et une absence d'événement indésirable inattendu. L'utilisation de misoprostol par voie orale comme traitement de suivi au lieu du géméprost par voie vaginale (comme proposé dans la présente demande) diminuerait plutôt les taux de succès, ce qui est rassurant pour le CHMP.

De plus, le titulaire de l'AMM a présenté des données pharmacocinétiques de soutien sous la forme de deux études de bioéquivalence. Ces deux études de bioéquivalence ont été réalisées avec comme médicaments de comparaison Mifegyne (autorisé dans l'EEE) et Mifeprex (approuvé aux États-Unis).

La bioéquivalence avec le médicament de référence (Mifegyne) a été démontrée pour l'ASC, tandis que la Cmax se situait légèrement au-delà de l'intervalle conventionnel d'acceptation de 80 à 125 % [le rapport des Cmax (IC à 90 %) était de 114,4 (103,33 - 126,66)]. Sur la base des résultats des deux études cliniques et compte tenu du fait que Mifepristone Linepharma n'est administré qu'une seule fois et en dose unique, le CHMP a estimé que la Cmax plus élevée n'aurait pas de conséquence sur la sécurité ou l'efficacité de Mifepristone Linepharma.

En outre, le CHMP a noté que l'étude menée avec Mifeprex démontre la bioéquivalence à la fois pour l'ASC et la Cmax.

Sur la base des éléments ci-dessus et au vu de la Cmax légèrement plus élevée, le CHMP est d'avis qu'une dose supérieure à 200 mg de Mifepristone Linepharma ne doit pas être administrée, que cela doit être clairement indiqué dans les informations sur le produit et qu'une étude observationnelle prospective doit être menée, visant à évaluer les recommandations de prescription de Mifepristone Linepharma pour l'interruption précoce de grossesse.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a accepté les modifications de la rubrique 4.2 du RCP et du paragraphe 3 de la notice, proposées par le CHMP.

Comme proposé par le titulaire de l'AMM lors de la procédure de saisine du CMD(h), le protocole de l'étude observationnelle prospective visant à évaluer les recommandations de prescription de Mifepristone Linepharma pour l'interruption précoce de grossesse a été examiné par le CHMP au cours de la procédure de saisine. Ce protocole a été conçu pour renforcer l'assurance de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le CHMP a cependant exprimé quelques inquiétudes subsistantes quant aux investigations requises concernant le risque potentiel d'utilisation de la mifépristone hors indication, en utilisant soit une dose plus élevée soit une association avec un autre analogue de prostaglandine que le géméprost par voie vaginale. D'autres commentaires méthodologiques spécifiques ont également été formulés par le CHMP, concernant par exemple la représentativité des prescripteurs, la taille de l'échantillon et les critères d'inclusion. Le CHMP estime par conséquent qu'un protocole révisé doit être soumis aux autorités nationales compétentes, pour un accord final avant le début de l'essai clinique, comme condition relative à l'autorisation de mise sur le marché.

Conclusion

Mifepristone Linepharma fait l'objet d'une demande hybride. La posologie est différente de celle du médicament de référence, à savoir Mifegyne. Par comparaison avec Mifegyne, qui peut être administré soit à une dose élevée de 600 mg, soit à une dose plus faible de 200 mg, seule la dose plus faible de 200 mg a été approuvée pour Mifepristone Linepharma via la première vague de procédures de reconnaissance mutuelle et elle est aussi proposée dans la présente utilisation répétée de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Compte tenu du fait que Mifepristone Linepharma n'est administré qu'une seule fois et à une dose unique de 200 mg, le CHMP estime que les données cliniques fournies étayent le fait que la Cmax légèrement plus élevée n'aurait pas de conséquence sur l'efficacité et la sécurité de Mifepristone Linepharma.

Le CHMP considère toutefois qu'une dose supérieure à 200 mg de Mifepristone Linepharma ne doit pas être administrée et que cela doit être clairement indiqué dans les informations sur le produit. Une étude observationnelle prospective doit être menée, visant à évaluer les recommandations de prescription de Mifepristone Linepharma pour l'interruption précoce de grossesse, comme condition relative à l'autorisation de mise sur le marché. Le CHMP estime que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre un protocole révisé aux autorités nationales compétentes, pour un accord final avant le début de l'essai clinique.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP considère que le profil global d'efficacité et de sécurité de Mifepristone Linepharma a été suffisamment prouvé par les études présentées; il a donc conclu que le rapport bénéfice/risque de Mifepristone Linepharma dans l'indication faisant l'objet de la demande, *«Interruption médicale de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle avec un analogue de prostaglandine, jusqu'à 63 jours d'aménorrhée»*, est favorable.

Motifs de l'avis positif soumis à condition relative à l'autorisation de mise sur le marché et de la modification des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que

- le comité a examiné la notification de la saisine formée par la France au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Conseil;
- le comité a passé en revue toutes les données disponibles présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour traiter la question du risque grave potentiel pour la santé publique, s'agissant en particulier de l'efficacité et de la sécurité concernant la posologie de 200 mg de Mifepristone Linepharma;
- le comité a jugé que l'efficacité et la sécurité globales ont été prouvées par les études présentées;
- le CHMP estime qu'une dose supérieure à 200 mg de Mifepristone Linepharma ne doit pas être administrée et que cela doit être clairement indiqué dans les informations sur le produit. De plus, une étude observationnelle prospective doit être menée, visant à évaluer les recommandations de prescription de Mifepristone Linepharma pour l'interruption précoce de grossesse;
- le comité a par conséquent conclu que le rapport bénéfice/risque de Mifepristone Linepharma dans l'indication faisant l'objet de la demande est favorable,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, sous réserve de remplir la condition recommandée concernant l'utilisation sûre et efficace du médicament, exposée dans l'annexe IV, et pour laquelle les paragraphes modifiés du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III pour Mifepristone Linepharma et noms associés (voir Annexe I).