

Immunosuppresseurs dans le traitement des myopathies inflammatoires.

Libellé de la saisine :

- « **Endoxan** (cyclophosphamide) 1000 mg par voie orale et IV dans le traitement des myopathies inflammatoires en cas d'atteinte pulmonaire grave ;
- **Cellcept** (mycophénolate mofétil) par voie orale, **Imurel** (azathioprine) par voie orale, **Arava** (léflunomide) par voie orale, **Ciclosporine** (classe de médicaments) par voie orale, dans le traitement des myopathies inflammatoires en cas d'atteinte musculaire sévère ne répondant pas au traitement corticoïde ;
- **Methotrexate** (principe actif) par voie orale ou injectable dans le traitement des myopathies inflammatoires en cas d'atteinte musculaire ou articulaire sévère ne répondant pas au traitement corticoïde ;
- **Mabthera** (rituximab) IV dans le traitement des myopathies inflammatoires en cas d'atteinte musculaire sévère ne répondant pas au traitement corticoïde et à au moins un immunosuppresseur et aux IgIV ».

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009.

Spécialités concernées :

| DCI | Spécialités |
|-----------------------|---|
| cyclophosphamide | ENDOXAN 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 000 mg, poudre pour solution injectable ENDOXAN 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, lyophilisat pour solution injectable ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé Laboratoire : Baxter Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I |
| mycophénolate mofétil | CELLCEPT 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT 250 mg, gélule CELLCEPT 500 mg, comprimé et génériques Laboratoires : Roche et génériqueurs Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I -Prescription initiale hospitalière semestrielle |
| léflunomide | ARAVA 10 mg, 20 mg, 100 mg, comprimé pelliculé Laboratoire : Sanofi-Aventis Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I – médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – prescription réservée aux spécialistes et services de Médecine interne ou de Rhumatologie. |
| ciclosporine | NEORAL / SANDIMMUM 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule molle NEORAL / SANDIMMUN 100 mg/ml, solution buvable Laboratoire : Novartis Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I -Prescription initiale hospitalière semestrielle |

| | |
|--------------|---|
| méthotrexate | <p>LEDERTREXATE 500 mg, 1000 mg, 5000 mg lyophilisat pour usage parentéral et génériques</p> <p>LEDERTREXATE 5 mg, 25 mg, 50 mg solution injectable et génériques</p> <p>METHOTREXATE 2,5 mg comprimé, 2,5 mg solution injectable</p> <p>METHOTREXATE BELLON 2,5 mg comprimé, 5 mg, 25 mg, 50 mg/2ml solution injectable</p> <p>Laboratoires : Biodim, Sanofi-Aventis, et génériqueurs</p> <p>Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I</p> |
| rituximab | <p>MABTHERA 100 mg et 500 mg (10 mg/ml), solution à diluer pour perfusion</p> <p>Laboratoire : ROCHE REGISTRATION LTD</p> <p>Conditions de prescription dans le cadre de l'AMM : Liste I – médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE, HEMATOLOGIE, MEDECINE INTERNE, ONCOLOGIE MEDICALE, RHUMATOLOGIE</p> |

L'**azathioprine (IMUREL)** a une AMM dans les indications : dermatomyosite et polymyosite ; et ne fait donc pas l'objet d'une évaluation dans le cadre de cette demande de remboursement dérogatoire.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire uniquement pour :
methotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

Maladie rare ou ALD

Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation

Absence d'alternative appropriée et remboursable

Pour methotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil dans les dermatomyosites et les polymyosites

AVIS DE L'AFSSAPS

Avis de l'Afssaps du 31 août 2009 (MABTHERA) et du 14 décembre 2009 (Immunosuppresseurs)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladies rares concernées

Myosites (ou myopathies inflammatoires) primitives soient :

- 1) Dermatomyosites,
- 2) Polymyosites
- 3) Myosites de chevauchement
- 4) Myosites à inclusions. Ces dernières ne répondent pas aux immunosuppresseurs.

Indications proposées à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des dermatomyosites et des polymyosites dans les formes sévères, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Prescription hospitalière par un médecin exerçant dans les centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires ou des maladies auto-immunes.

Nombre de patients concernés

- Polymyosite (PM) et dermatomyosites (DM) corticorésistantes :
Les PM et les DM sont des connectivites rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants et la prévalence de 14,8/100 000 personnes. La corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) constitue le traitement de première intention, active dans 50 à 70% des cas. Cependant, au fur et à mesure de l'évolution, 40 à 60% des PM et DM développent une résistance primitive ou secondaire, une intolérance ou une dépendance aux corticoïdes, justifiant l'adjonction d'immunosuppresseur (aziathioprine ou méthotrexate) à but d'épargne cortisonique. En cas d'échec, la seconde ligne thérapeutique utilisera d'autres immunosuppresseurs ou les IgIV.
La population cible peut donc être estimée à environ 1 000 patients (avis d'expert).
- Myosites à inclusion : Il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander les immunosuppresseurs dans les myosites à inclusion sporadiques.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

L'Afssaps conclut à une insuffisance de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque des IgIV et des immunosuppresseurs dans le traitement des myosites.

1. Polymyosites, Dermatomyosites et myosites de chevauchement

La prise en charge des polymyosites (PM), des dermatomyosites (DM) et myosites de chevauchement fait appel à la corticothérapie, le plus souvent en association à l'azathioprine (qui a l'AMM dans l'indication) ou le méthotrexate (avis d'expert). Les IgIV sont prescrites dans les formes résistantes.

Pour les exceptionnelles formes encore résistantes (les myosites étant déjà rares), la prise en charge relève des centres de référence et de compétence qui proposent d'autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil), au cas par cas (avis d'expert).

Place des différents immunosuppresseurs dans la stratégie thérapeutique

Methotrexate (MTX)

Il existe un consensus professionnel fort pour recommander l'utilisation du MTX en association aux corticoïdes dans les formes graves de PM/DM avec atteinte articulaire prédominante. La notion de gravité est définie par la présence d'une dysphagie, d'une atteinte pulmonaire, d'une évolutivité rapide de la maladie ou d'un syndrome des anti-synthétases.

La dose moyenne recommandée est de 20 mg/m²/semaine.

Il est rappelé que le MTX est contre-indiqué en cas de grossesse. Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité. Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (cf. RCP).

Il peut être utilisé en alternative à l'azathioprine, dont le maniement est plus difficile et la tolérance moins bonne, notamment en cas de mutation du gène de la thiopurine-S-méthyltransférase. En cas d'atteinte articulaire, le MTX est plus efficace que l'azathioprine. Sa place vis-à-vis des IgIV est difficile à préciser. Le plus souvent, il est utilisé après les IgIV qui présenteraient une plus grande rapidité de réponse.

Dans la dermatomyosite juvénile, deux études ouvertes, dont une étude comparative versus un groupe historique, montrent que le MTX permet une épargne cortisonique. Sur la base de ce critère important chez l'enfant, le rapport bénéfice/risque du MTX paraît favorable dans cette situation. La dose d'attaque recommandée est de 15 à 20 mg/m²/ semaine.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide peut être utilisé en cas de pneumopathie interstitielle avec fibrose évolutive, généralement en association aux corticoïdes.

La dose recommandée est de 0,5-0,7 mg/m² en bolus IV toutes les 3-4 semaines pendant 6 mois (avec une réévaluation du traitement à 3 puis à 6 mois).

Il y a plusieurs points à préciser avant prescription de cette thérapeutique : d'une part l'information au patient sur les effets indésirables qui ne sont pas négligeables chez des patients parfois jeunes. D'autre part, l'évaluation qui doit se faire sur des critères objectifs comme pour la fibrose pulmonaire idiopathique. Il faut donc initialement avoir une évaluation au moins tomodensitométrie thoracique, un score de dyspnée, un test de marche de 6 minutes avec évaluation par l'Echelle de Borg de la dyspnée, une fonction respiratoire complète avec capacité pulmonaire totale et évaluation du transfert du CO.

Dans les formes classiques, le schéma thérapeutique recommandé est une bi-thérapie associant : corticoïdes + immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine ou ciclosporine).

Dans les formes suraiguës, le schéma thérapeutique recommandé est une tri-thérapie associant : corticoïdes + IgIV + immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine ou ciclosporine).

Mycophénolate mofétil

De petites séries de cas publiées tendent à suggérer une efficacité du mycophénolate mofétil dans les myopathies inflammatoires. Cette situation ne concerne généralement pas l'enfant.

En pratique, considérant son profil de risque, le mycophénolate mofétil est à réserver aux échecs ou contre-indications aux autres immunosuppresseurs (méthotrexate et/ou azathioprine).

La dose recommandée est de 1 à 2 g/j.

Ciclosporine

Il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la ciclosporine dans les myopathies inflammatoires cortico-résistantes en cas d'atteinte musculaire sévère.

La ciclosporine peut néanmoins représenter un traitement de recours, notamment dans les formes sur-aiguës de pneumopathie interstitielle avec dommage alvéolaire diffus, dans le cadre d'une tri-thérapie en association à un corticoïde et au cyclophosphamide. Cette situation est exclusivement prise en charge à l'hôpital.

La prescription de ciclosporine est hospitalière. La dose doit être suivie, notamment par des dosages plasmatiques (ciclosporinémie).

Léflunomide

Il n'existe pas suffisamment de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque du léflunomide dans les myopathies inflammatoires.

Rituximab

L'utilisation du rituximab dans les myopathies inflammatoires réfractaires est insuffisamment documentée pour être acceptable en dehors du cadre d'un essai clinique.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque de cette situation a été effectuée par l'Afssaps dans le cadre des référentiels de bon usage des médicaments (RBU) des médicaments de la liste hors-GHS (Cf. documents joints).

2. Myosites à inclusion

Le traitement de la myosite à inclusions est mal codifié car aucun des immunosuppresseurs n'a fait preuve de son efficacité.

Le traitement médicamenteux représente une part minime de la prise en charge, qui repose essentiellement sur la rééducation fonctionnelle.

En conclusion, les PM et DM peuvent bénéficier du méthotrexate en alternative à l'azathioprine (ayant l'AMM) en cas de résistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de dépendance aux corticoïdes.

Le cyclophosphamide, la ciclosporine et le mycophénolate mofétil sont proposés par les médecins au cas par cas dans des situations particulières.

Pour les autres immunosuppresseurs il n'y a pas d'argument permettant de dire qu'ils apportent un bénéfice aux patients ayant une PM ou une DM.

Les immunosuppresseurs n'ont pas fait preuve d'efficacité dans les myosites à inclusion.

Ces conclusions s'appuient sur le rapport d'un groupe d'expert réuni par l'Afssaps en collaboration avec la HAS (rapport de l'Afssaps joint en annexe).