



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 novembre 2009

LEDERTREXATE 5 mg, solution injectable
B/1 ampoule de 2 ml (Code CIP : 315 012-5)

LEDERTREXATE 25 mg, solution injectable
B/1 ampoule de 1 ml (Code CIP : 316 021-8)

Laboratoire BIODIM

méthotrexate

Code ATC : L01BA01

Liste I

Date de l'AMM :

LEDERTREXATE 25 mg, solution injectable : 15/11/1973

LEDERTREXATE 5 mg, solution injectable: 25/07/1977

Date du dernier rectificatif d'AMM : 10 août 2009 (extension d'indication polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite idiopathique juvénile, psoriasis).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les extensions d'indications suivantes « polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite idiopathique juvénile, psoriasis ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

méthotrexate

1.2. Indications thérapeutiques

Indications thérapeutiques antérieures à la demande :

« Oncologie

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaire et ovarien : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes bronchiques à petites cellules.
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes. »

Nouvelles indications faisant l'objet de la demande :

« **RHUMATOLOGIE**

- **Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,**
- **Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.**
- **Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.**

DERMATOLOGIE

- **Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels »**

1.3. Posologie

« Rhumatologie

Voie intramusculaire ou sous-cutanée:

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte :

La posologie recommandée varie de 7,5 à 25 mg par semaine. L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/semaine durant 4 à 6 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3^{ème} mois de traitement sans dépasser 25 mg/semaine.

Arthrite idiopathique juvénile :

La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m²/semaine. Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m²/semaine.

Dermatologie

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Posologie destinée aux patients atteints de psoriasis vulgaire ou de rhumatisme psoriasique :

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale, une semaine avant le traitement, pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate à administrer, une fois par semaine, par voie sous-cutanée, ou intramusculaire. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible. »

Pour les autres indications cf. RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01B : anti-métabolites
L01BA : analogues de l'acide folique
L01BA01 : méthotrexate

Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

NOVATREX 2,5 mg, comprimé
METOJECT 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg, solution injectable

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : léflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.

Biothérapies : HUMIRA (adalimumab), ENBREL (étanercept), REMICADE (infliximab), KINERET (anakinra), ROACTEMRA (tocilizumab), ORENCIA (abatacept), MABTHERA (rituximab).

Arthrite idiopathique juvénile

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg, solution injectable
METOJECT 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Médicaments à même visée thérapeutique

Les anti-TNF alpha indiqués dans l'AJI :
ENBREL (étanercept) 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
HUMIRA (adalimumab) 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Rhumatisme psoriasique

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg, solution injectable
METOJECT 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements de fond du rhumatisme psoriasique : léflunomide et, en pratique, d'autres traitements de fond ne disposant pas d'une A.M.M dans cette indication sont utilisés en particulier la sulfasalazine.

Anti-TNF : HUMIRA (adalimumab), ENBREL (étanercept), REMICADE (infiximab)

Psoriasis

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg, solution injectable

METOJECT 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitrétine), ENBREL (étanercept), REMICADE (infiximab), HUMIRA (adalimumab), STELARA (ustékinumab), NEORAL et SANDIMMUN (ciclosporine).

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Efficacité et tolérance

Aucune étude d'efficacité n'a été spécifiquement réalisée avec les spécialités LEDERTREXATE dans les indications en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile, rhumatisme psoriasique) et en dermatologie (psoriasis). L'efficacité du méthotrexate dans ces indications repose sur des données bibliographiques. Sa tolérance est bien connue.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde et arthrite idiopathique juvénile

La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite idiopathique juvénile sont des maladies chroniques graves et invalidantes.

Le méthotrexate a démontré son efficacité comme traitement de fond chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite chronique juvénile.

Le méthotrexate est le traitement de fond de référence de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite idiopathique juvénile.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.
Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

Le méthotrexate est le traitement de fond de référence du rhumatisme psoriasique.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Psoriasis sévère nécessitant un traitement par voie systémique

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

A l'heure actuelle, on dispose de peu de données cliniques ayant évalué l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis. Toutefois, selon les experts, le méthotrexate demeure le traitement de référence des formes étendues ou sévères.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Le service médical rendu par ces spécialités est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite idiopathique juvénile, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, les spécialités injectables LEDERTREXATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate notamment les spécialités METHOTREXATE BELLON.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'ensemble de ces indications en rhumatologie et en dermatologie, le méthotrexate, principe actif des spécialités LEDERTREXATE constitue le traitement de fond de référence.

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse. La posologie maximale tolérée est de 25 mg/semaine mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique ou à un anti-TNF selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade

Arthrite idiopathique juvénile

Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur et la raideur et de prévenir ou ralentir l'évolution des lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS,

corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou poly-articulaire.

D'une manière générale, les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

En cas d'inefficacité ou de non réponse au MTX, on peut avoir recours soit à :

- d'autres traitements de fond classiques dans l'AJI dont le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine. Ces médicaments n'ont pas spécifiquement l'AMM dans l'AJI.
- un anti-TNF alpha notamment dans les AJI polyarticulaires en cas d'échec des traitements de fond classiques.

Enbrel – étanercept en monothérapie chez les enfants de 4 à 17 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au MTX.

HUMIRA - adalimumab uniquement chez les adolescents de 13 à 17 ans ayant eu une réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond classiques, en association avec le MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.

Psoriasis

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des agents biologiques (étanercept, infliximab, adalimumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. Il doit être utilisé de préférence à la ciclosporine sauf chez le sujet jeune, compte tenu des risques sur la fertilité.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab, ustékinumab), doivent être réservées aux formes sévères de psoriasis en plaques en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Rhumatisme psoriasique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes chroniques : elle associe un traitement symptomatique d'action immédiate (anti-inflammatoires avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace est le méthotrexate.

En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF α .

4.4. Population cible

Polyarthrite rhumatoïde

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France peut être estimée à l'aide de l'étude Guillemin et Saraux de 2001¹ à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans.

En appliquant ce chiffre aux données INSEE 2009 (48 750 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 151.000 patients.

Par ailleurs, en se fondant sur les données de la CNAMTS² relatives au nombre de personnes en ALD pour PR, après ajustement, la population de patients ayant une PR grave évolutive en 2009 peut être estimée à environ 200.000 patients.

En effet, selon les données CNAMTS, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive était de 150 032 personnes en 2007, une augmentation de 6,2% a été observée entre 2005 et 2006, entre 2006 et 2007, elle a été de 6,8%. En supposant que le taux d'augmentation des ALD pour polyarthrite continue d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour polyarthrite grave en 2009 serait d'environ 168 576.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on peut estimer à 191 000 le nombre de personnes souffrant de polyarthrite grave évolutive en France en 2009.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate soit une population comprise entre 86 000 et 114 000 patients.

On ne dispose toutefois pas de données épidémiologiques précises permettant d'estimer la proportion de patients qui relève d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable et donc d'affiner la population cible des spécialités LEDERTREXATE.

Arthrite idiopathique juvénile

Il y'aurait environ 3000 enfants souffrant d'arthrite idiopathique juvénile. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond type méthotrexate. La population cible du méthotrexate est donc environ de 1000 patients.

Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, on ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant d'estimer la proportion de patients qui relève d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable et donc d'affiner la population cible des spécialités LEDERTREXATE.

Psoriasis

La fréquence du psoriasis serait d'environ 1,5 % en France, soit 675 000 adultes³. Le psoriasis en plaques est la forme la plus fréquente : 85 à 90% des cas soit entre 573 000 et 610 000 patients atteints de psoriasis en plaques en France.

¹ Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

² Points de repère n°20 - novembre 2008 - les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007.

Le nombre de patients justifiables du méthotrexate injectable dont les spécialités LEDERHREXATE est probablement limité et difficilement quantifiable en l'absence de données épidémiologiques précises.

Rhumatisme psoriasique

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,08-0,35] soit une estimation d'environ 88 000 personnes adultes (estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes actives conduit à faire l'hypothèse suivante (avis d'experts) : 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme active nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond.

Sur ces bases, 44 000 à 53 000 patients atteints de rhumatismes psoriasiques de forme active seraient susceptibles de tirer un bénéfice du méthotrexate.

Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, on ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant d'estimer la proportion de patients qui relève d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable et donc d'affiner la population cible des spécialités LEDERTREXATE.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications en rhumatologie et dermatologie et à la posologie de l'A.M.M.

5.5.1 Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription et délivrance.

5.5.2 Taux de remboursement : 65%

³ S. Perrot- André et al. Epidémiologie et génétique du rhumatisme psoriasique. Rev. Rhum. 2002 ; 69 : 604-7.