



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2007

METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
1 seringue pré-remplie en verre de 0,75 ml avec aiguille : 371 754-3
1 seringue pré-remplie en verre de 1 ml avec aiguille : 372 142-1
1 seringue pré-remplie en verre de 1,5 ml avec aiguille : 372 156-2
1 seringue pré-remplie en verre de 2 ml avec aiguille : 372 169-7
1 seringue pré-remplie en verre de 2,5 ml avec aiguille : 372 182-3

laboratoires NORDIC PHARMA

méthotrexate disodique

liste I

Date de l'AMM : 11 janvier 2006

Motif de la demande : Réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de nouvelles données.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

méthotrexate disodique

1.2. Originalité

Spécialité à base de méthotrexate présentée sous forme de seringue pré-remplie.

1.3. Indications

Metोजect est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active et sévère de l'adulte,
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels,
- du rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

1.4. Posologie

Metोजect ne peut être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Metोजect s'injecte une fois par semaine.

Posologie destinée aux patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, à administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 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.

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

Il est recommandé d'administrer une quantité 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, intramusculaire ou intraveineuse. 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.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Metoject doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min) :

> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Metoject ne doit pas être utilisé

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de précaution, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté antérieurement une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool. Si la bilirubine est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), le méthotrexate est contre-indiqué.

Utilisation chez les patients âgés :

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique, liées au vieillissement.

Posologie chez les enfants de moins de 16 ans atteints d'une forme polyarticulaire d'arthrite idiopathique juvénile :

La posologie recommandée est de 10 à 15 mg /m² de surface corporelle par semaine. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie hebdomadaire peut être portée jusqu'à 20 mg/ m² de surface corporelle par semaine.

Du fait des données limitées concernant l'injection sous-cutanée et intraveineuse chez les enfants, l'utilisation dans l'arthrite idiopathique juvénile est limitée à l'injection intramusculaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

L	: Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	: Antinéoplasiques
L01B	: Antimétabolites
L01BA	: Analogues de l'acide folique
L01BA01	: Méthotrexate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Spécialités à base de méthotrexate indiquées dans la polyarthrite rhumatoïde :

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Remarque :

D' autres spécialités à base de méthotrexate sont actuellement commercialisées mais n'ont pas l'A.M.M. dans la polyarthrite rhumatoïde.

Médicaments à même visée thérapeutique

- Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : léflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.
- Anti- TNF : adalimumab, étanercept, infliximab.
- Antagoniste du récepteur de l'interleukine : KINERET (anakinra)

Arthropathie idiopathique juvénile

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Médicaments à même visée thérapeutique

ENBREL 25 mg poudre et solvant pour solution injectable

L'ALLOCHRYSSINE (aurothiopropanolsulfonate) est également indiqué chez l'enfant dans le traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires.

Psoriasis

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

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), RAPTIVA (efalizumab), REMICADE (infliximab), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine).

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB.

Rhumatisme psoriasique

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

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 : adalimumab, étanercept, infliximab

2. ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES

2.1. Efficacité

Une étude contrôlée, randomisée, double aveugle a comparé le méthotrexate (MTX) administré par voie sous-cutanée (METOJECT) au MTX administré par voie orale dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez 384 patients.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 75 ans
- PR active définie selon les critères de l'ACR
- score DAS28 ≥ 4
- pas de traitement antérieur par MTX ou anti-TNF.
- pas de DMARD¹ depuis au moins 2 semaines avant l'entrée dans l'étude (4 semaines pour le léflunomide).

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines, soit une injection de 15 mg de MTX par voie sous-cutanée par semaine et 2 comprimés de placebo (n=188) soit 2 comprimés de MTX (15 mg) par semaine et une injection sc de placebo (n=187).

Le critère principal d'efficacité a été le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines.

Les taux de réponses ACR 50 et 70 ont été évalués comme critères secondaires.

Résultats :

Caractéristiques des patients

Paramètres	MTX SC+ Placebo n =188	MTX oral + placebo n = 187
Age moyen (années)	55,6±12,3	56,6±11,5
Durée de la PR (mois)	24,6±64,2	20,2±48
% de patients naïfs de traitement de fond	75	75,4
Nombre d'articulations douloureuses (0-68)	25,7±14,5	26,4±14,8
Nombre d'articulations gonflées (0-66)	18,1±12,2	18,6±11,7
HAQ2	1,2±0,6	1,4±0,7
DAS 283	6,1±0,9	6,3±0,9

Après 24 semaines de traitement, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative sur le taux de réponse ACR 20 en faveur du MTX sc (147/188, 78,2%) par rapport au MTX per os (131/187, 70,1%), $p=0,04$.

Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur les taux de réponse ACR 50 et 70 à 24 semaines :

1 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

2 Health quality assessment une diminution de 0,22 est considérée comme la variation minimale cliniquement significative

3 disease activity score, DAS 28 $\leq 3,2$: faible activité de la maladie ; 3,2 < DAS 28 $\leq 5,1$: activité modérée de la maladie ;

• DAS 28 >5,1 : activité élevée de la maladie

	MTX sc	MTX per os	p
ACR 20	147 (78,2%)	131 (70,1%)	0,04
ACR 50	117 (62,2%)	111 (59,4%)	NS
ACR 70	77 (41%)	62 (33,2%)	NS

2.2. Effets indésirables

Dans cette étude de phase IV, l'incidence des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes : 66,3% sous MTX sc vs 61,7% sous MTX oral. Il s'est agi essentiellement d'effets indésirables digestifs.

2.3. Conclusion

Cette étude a démontré une supériorité de faible amplitude du méthotrexate administré par voie sous cutanée par rapport au méthotrexate per os dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sur le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines.

3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- d'un schéma d'administration sous-cutanée qui ne nécessite pas de préparation extemporanée,
- des résultats d'une étude démontrant la supériorité du méthotrexate administré par voie sous cutanée par rapport à la voie orale,

la commission de la transparence considère que METOJECT apporte dans l'ensemble des indications de l'AMM, une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate.