



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 5 FEVRIER 2020

*méthotrexate*

**METOJECT, solution injectable en stylo prérempli**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du psoriasis modéré chez les adultes candidats à un traitement systémique.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> intention.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'arsenal thérapeutique du traitement du psoriasis comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : méthotrexate photothérapie, rétinoïdes, ciclosporine, et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

Les recommandations récentes de la Société Française de Dermatologie (2019) sur le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère ont précisé la place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique.

En raison de sa faible efficacité, il n'est pas recommandé d'utiliser l'acitrétine en monothérapie, excepté chez les patients ayant une contre-indication au méthotrexate et à la ciclosporine.

La ciclosporine ne peut être utilisée sur le long terme du fait de sa toxicité. Elle est recommandée chez les patients qui nécessitent l'obtention d'un contrôle rapide de la maladie en alternative au méthotrexate (Grade B) et chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les patients désireux d'avoir un enfant (femmes et hommes) chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué (Grade A).

La photothérapie UVB à bande étroite peut être utilisée en première intention en alternative au méthotrexate (Grade A), toutefois, cette thérapeutique n'est pas couramment disponible en France. Il est recommandé de la proposer, lorsqu'elle est disponible, aux patients adhérents au traitement qui ne peuvent suivre un protocole de PUVA thérapie.

La PUVA thérapie et l'association acitrétine-PUVA thérapie, plutôt que la photothérapie UVB à bande étroite, sont recommandés chez les patients ayant des plaques étendues et épaisses, excepté chez les jeunes femmes (Grade C).

L'association PUVA thérapie et acitrétine est recommandée en cas d'échec à la PUVA thérapie seule. Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

### **Place du médicament**

Dans l'extension d'indication aux formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique, METOJECT (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, est un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> intention.

<b>Motif de l'examen</b>	Dans le psoriasis, extension de l'indication aux formes modérées nécessitant un traitement systémique.
<b>Indication concernée</b>	« <b>METOJECT est indiqué dans le traitement <u>des formes modérées</u> à sévères <u>du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.</u> »</b>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	ASMR V par rapport aux autres traitement systémiques de 1 <sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique.
<b>ISP</b>	METOJECT (méthotrexate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Dans l'extension d'indication aux formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique, METOJECT (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, est un traitement systémique de 1 <sup>ère</sup> intention.
<b>Population cible</b>	Au maximum 45 000 patients.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités METOJECT (méthotrexate) dans l'extension d'indication de l'AMM aux formes modérées du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

METOJECT avait initialement une AMM (11/01/2006) dans le psoriasis uniquement dans les formes sévères de psoriasis selon le libellé suivant :

« traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

Dans son avis initial du 10/05/2006, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par METOJECT dans cette indication était important. Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription (avis du 12/12/2018), la Commission avait conclu au maintien du SMR important dans celle-ci.

La modification de l'indication dans le psoriasis octroyée le 06/04/2018 a ajouté les formes modérées et a remplacé les termes « psoriasis vulgaire sévère et généralisé » par psoriasis sévère ». L'indication de l'AMM de METOJECT est désormais libellée de la façon la suivante : « traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique ».

Dans le psoriasis sévère, les modifications du libellé de l'indication ne sont pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission en date du 14/03/2007 (réévaluation du SMR) et du 12/12/2018 (renouvellement de l'inscription). Les conclusions du présent avis concernent donc uniquement les formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« METOJECT est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte,
- des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- **des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique** et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte,
- des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. »

## 03 POSOLOGIE

---

« METOJECT ne doit être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable. Il convient de procéder à la première injection par METOJECT sous contrôle médical. METOJECT est injecté une fois par semaine.

Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration hebdomadaire de METOJECT. Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection à respecter chaque semaine.

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate (voir rubriques 5.2 et 4.4 du RCP). »

## **Posologie**

[...]

### **Traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique**

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le début du traitement pour détecter des effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 6 semaines environ suivant le début du traitement. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

### **Dose hebdomadaire maximale**

La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.

### **Patients insuffisants rénaux**

METOJECT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

<b>Clairance de la créatinine (ml/min)</b>	<b>Dose</b>
≥ 60	100%
30 – 59	50%
< 30	Ne pas utiliser METOJECT

Voir la rubrique 4.3 du RCP.

### **Patients insuffisants hépatiques**

Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l). Pour la liste complète des contre-indications, voir rubrique 4.3 du RCP.

### **Patients âgés**

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles chez ces patients.

### **Patients présentant un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite)**

La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement (voir rubriques 5.2 et 4.4 du RCP). »

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

**Les formes modérées à sévères du psoriasis se caractérisent par un au moins des critères suivants<sup>1</sup>:**

- **une surface corporelle atteinte importante voire généralisée (surface corporelle > 10 % ou score PASI > 10) et/ou un retentissement important sur la qualité de vie (score DLQI > 10) ;**
- **la maladie a un impact significatif sur le bien-être physique et social ou sur le bien-être psychologique conduisant à une dépression ou une anxiété cliniquement pertinente ;**
- **la maladie est localisée et ne peut être contrôlée par des traitements topiques et est associée à altération fonctionnelle significative et/ou une détresse importante par exemple, une maladie des ongles ou des sites atteints ayant un fort impact (tels que les paumes et la plante des pieds, le cuir chevelu, la face et les plis).**

De nombreuses comorbidités notamment les maladies cardio-vasculaires (AVC et maladies coronaires), le diabète de type 2, l'obésité, et d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn sont associées au psoriasis, augmentant la nécessité de recours aux services d'urgence ou la fréquence des hospitalisations<sup>2,3,4,5,6</sup>.

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : méthotrexate, photothérapie, rétinoïdes, ciclosporine, et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23). Il existe de nombreuses spécialités de méthotrexate, toutefois, bien que recommandées dans les formes modérées, l'AMM de la plupart des spécialités disponibles limite leur utilisation aux formes sévères.

<sup>1</sup> Amatore F, Vilani AP, Tauber M et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb 22. Disponible en ligne : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/psoreco-72474f007184bd36c0e70cb2d89e5fd2.pdf>

<sup>2</sup> WHO. 67<sup>ème</sup> assemblée mondiale pour la santé. Psoriasis. Mai 2014. Disponible en ligne : [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf) (Consulté le 12 novembre 2014).

<sup>3</sup> Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2009;129:2411-8.

<sup>4</sup> Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:321-8.

<sup>5</sup> American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011;65:137-74.

<sup>6</sup> Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:157-63.

Les recommandations récentes de la Société Française de Dermatologie (2019)<sup>1</sup> sur le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère ont précisé la place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique :

- En raison de sa faible efficacité, il n'est pas recommandé d'utiliser l'acitrétine en monothérapie, excepté chez les patients ayant une contre-indication au méthotrexate et à la ciclosporine.
- La ciclosporine ne peut être utilisée sur le long terme du fait de sa toxicité. Elle est recommandée chez les patients qui nécessitent l'obtention d'un contrôle rapide de la maladie en alternative au méthotrexate (Grade B) et chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les patients désireux d'avoir un enfant (femmes et hommes) chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué (Grade A).
- La photothérapie UVB à bande étroite peut être utilisée en première intention en alternative au méthotrexate (Grade A), toutefois, cette thérapeutique n'est pas couramment disponible en France. Il est recommandé de la proposer, lorsqu'elle est disponible, aux patients adhérents au traitement qui ne peuvent suivre un protocole de PUVA thérapie.
- La PUVA thérapie et l'association acitrétine-PUVA thérapie, plutôt que la photothérapie UVB à bande étroite, sont recommandés chez les patients ayant des plaques étendues et épaisses, excepté chez les jeunes femmes (Grade C).
- L'association PUVA thérapie et acitrétine est recommandée en cas d'échec à la PUVA thérapie seule.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement. Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert.

**Dans le psoriasis modéré nécessitant un traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical du fait des phénomènes d'échappement thérapeutique, d'intolérance ou de contre-indications.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de METOJECT (méthotrexate) dans l'extension d'indication sont les thérapeutiques utilisées en première intention dans le traitement des formes modérées du psoriasis en plaques chez les patients candidat à un traitement systémique.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge dans l'indication de l'AMM Oui/Non
<b>Méthotrexate par voie orale</b>					
<b>METHOTREXATE BELLON</b> , comprimés (Méthotrexate) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Psoriasis de l'adulte : ▪ [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),</li> <li>▪ Erythrodermie psoriasique,</li> <li>▪ Psoriasis pustuleux généralisé.</li> </ul>	29/06/2016 (Renouvellement de l'inscription)	Important	Les spécialités METHOTREXATE BELLON conservent l'apport thérapeutique important reconnu au méthotrexate (NOVATREX) par la Commission de la Transparence le 5 juillet 1992 (avis non disponible sur le site de la HAS)	Oui
<b>NOVATREX</b> , comprimés et ses génériques (Méthotrexate) <i>Pfizer Holding France</i>	Traitement du psoriasis de l'adulte : Psoriasis de l'adulte : ▪ psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes), ▪ érythrodermie psoriasique, ▪ psoriasis pustuleux généralisé.	25/01/2017 (Renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites  (Avis du 05/10/2016)	Oui
<b>IMETH</b> , comprimés (Méthotrexate) <i>Nordic Pharma</i>	Psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte.	07/10/2015 (Renouvellement de l'inscription)	Important	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).  (Avis du 01/04/2015)	Oui

Méthotrexate par voie injectable					
<b>METHOTREXATE ACCORD</b> , solution injectable (Méthotrexate)  <i>Accord Healthcare France SAS</i>	Traitement du psoriasis récalcitrant sévère invalidant de l'adulte ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, la PUVAthérapie et les rétinoïdes et du rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.	24/01/2018 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à METOJECT	Oui
<b>METHOTREXATE BIODIM</b> , solution injectable (Méthotrexate)  <i>Laboratoire Neuraxpharm</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.	06/04/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Non
<b>NORDIMET</b> , solution injectable en stylo prérempli (Méthotrexate)  <i>Nordic Group BV</i>	Traitement du psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, le traitement par des psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes.	30/11/2016 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités IMETH.	Oui
<b>IMETH</b> , solution injectable en seringue préremplie (Méthotrexate)  <i>Nordic Group BV</i>	Traitement du psoriasis vulgaris sévère et invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements conventionnels telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes.	07/10/2015 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités METOJECT solution injectable en seringue préremplie.	Oui
<b>PREXATE</b> , solution injectable en seringue préremplie (Méthotrexate)  <i>Alfasigma France</i>	Traitement des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes.	05/09/2018 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à METOJECT	Oui

Ces spécialités sont utilisées et recommandées dans le traitement du psoriasis en plaques modéré, soit dans une indication plus large que celle validée par leur AMM qui les limite aux formes sévères ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré (ciclosporine, acitrétine). Etant utilisés dans des cas particuliers lorsque le méthotrexate ne peut être utilisé (contre-indication, nécessité d'obtenir un contrôle rapide, femmes enceintes ou allaitantes, patients désirant une enfant), ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

- Photothérapie UVB à bande étroite : peut être une alternative au méthotrexate mais peu disponible en France.
- PUVA thérapie seule ou en association à l'acitrétine : en alternative au méthotrexate uniquement pour les plaques étendues et épaisses.

La réponse à la photothérapie est importante, toutefois les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative surtout avec la puvathérapie, en limite l'accès et l'utilisation au long cours (risque oculaire, risque carcinogène cutané impliquant une limitation du nombre de séances au cours de la vie)<sup>7</sup>.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de METOJECT (méthotrexate) sont les médicaments cités dans le tableau, la PUVA thérapie et la photothérapie UVB à bande étroite.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge des spécialités METOJECT, solution injectable en stylo prérempli	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	AMM À l'exception du psoriasis modéré (non pris en charge)
Danemark	Oui	AMM À exception de la maladie de Crohn (non pris en charge)
Finlande	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Portugal	Oui	AMM
République tchèque	Oui	AMM
Slovaquie	Oui	AMM À l'exception de la maladie de Crohn et du psoriasis modéré (non pris en charge)
Islande	Oui	AMM
Kazakhstan	Oui	AMM À l'exception de la maladie de Crohn, du psoriasis modéré et du rhumatisme psoriasique (non pris en charge)

<sup>7</sup> Société française de dermatologie. Lettre d'information sur la photothérapie UVB. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2011;138:857-858. Disponible en ligne : <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/675922/main.pdf>  
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 10/38  
 Avis définitif modifié le 11/06/2020

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de METOJECT (méthotrexate) dans la modification de l'indication de l'AMM, incluant une extension d'indication aux formes modérées du psoriasis en plaques, repose sur 1 étude clinique de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes ayant une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques, candidats à un traitement systémique.

### 07.1 Efficacité

	Etude METOP Versus placebo
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité du méthotrexate par rapport au placebo chez des patients atteints d'une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques
<b>Type de l'étude</b>	Etude clinique de phase III de supériorité versus placebo, randomisée (3 :1), en double aveugle, multicentrique. 13 centres répartis dans 3 pays (11 en Allemagne, 1 aux Pays-Bas et 1 au Royaume-Uni)
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1er patient inclus) : 22 février 2013 Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 13 mai 2015
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 18 ans ou plus,</li><li>▪ Psoriasis en plaques de forme modérée à sévère (PASI<sup>8</sup> ≥ 10 ou surface corporelle atteinte ≥ 10 %, DLQI<sup>9</sup> ≥ 10) sur une période minimale de 6 mois avec ou sans rhumatisme psoriasique</li><li>▪ Patients naïfs de traitement par méthotrexate,</li><li>▪ Radiographie du thorax au cours des 6 mois précédant la première injection du traitement de l'étude.</li></ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ P psoriasis sans plaque (psoriasis érythrodermique, pustuleux, en gouttes),</li><li>▪ P psoriasis d'origine médicamenteuse,</li><li>▪ Femmes enceintes ou ayant planifiée une grossesse,</li><li>▪ Anomalies biologiques suivantes :<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémoglobine &lt; 10 g/dl</li><li>- Leucocytes &lt; 3,0*10<sup>9</sup>/l</li><li>- Neutrophiles &lt; 1,5*10<sup>9</sup>/l</li></ul></li></ul>

<sup>8</sup> **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). La désignation PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100, correspond, respectivement, à une diminution d'au moins 50 %, 75 %, 90 % et 100 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion.

<sup>9</sup> **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : ce questionnaire a pour but d'évaluer l'impact des problèmes de peau sur leur qualité de vie des patients au cours des 7 derniers jours précédant la réalisation du questionnaire.

Le questionnaire DLQI comporte dix questions se reportant aux répercussions de la pathologie cutanée sur 6 domaines :

- symptômes et perception de soi (questions 1 et 2),
- activités quotidiennes (questions 3 et 4),
- loisirs (questions 5 et 6),
- travail et études (question 7),
- interactions sociales et vie sexuelle (questions 8 et 9)
- traitement (question 10).

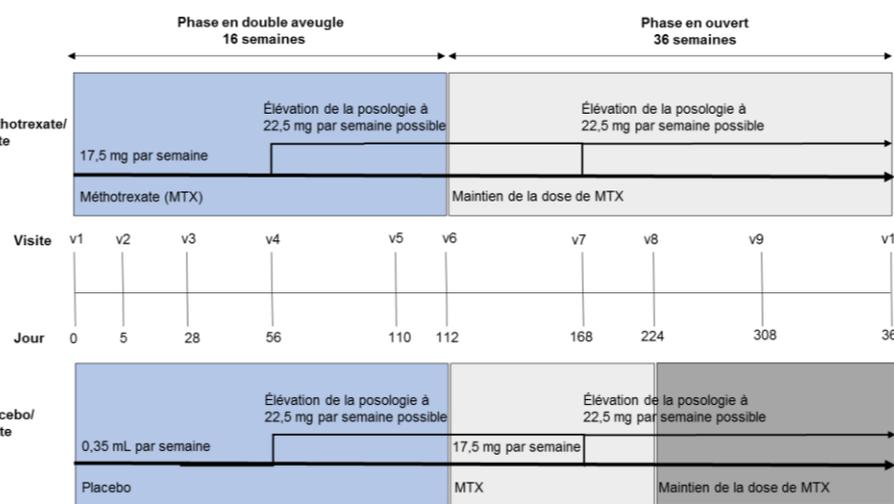
Pour chaque question, le patient dispose de cinq possibilités de réponse :

- énormément,
- beaucoup,
- un peu,
- pas du tout
- non concerné.

A chaque réponse est attribué un score de 0 (pas du tout ou non pertinent) à 3 (énormément). Le score final DLQI correspond à la somme des scores obtenus à chaque question et varie selon :

- 0 ≤ DLQI ≤ 1 : aucun impact sur la vie du patient,
- 1 < DLQI ≤ 5 : faible impact sur la vie du patient,
- 5 < DLQI ≤ 10 : impact modéré sur la vie du patient,
- 10 < DLQI ≤ 20 : impact important sur la vie du patient,
- 20 < DLQI ≤ 30 : impact extrêmement important sur la vie du patient.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquettes &lt; 100*10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Clairance de la créatinine &lt; 50 ml/min</li> <li>- Taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT) et de gamma glutamyl transférase (GGT) &gt; 2*LNS</li> <li>- Bilirubine &gt; 5mg/dl</li> <li>- Hypoalbuminémie : albumine &lt; 3,5g/dl</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients ayant participé à un essai : <ul style="list-style-type: none"> <li>- au cours des 4 dernières semaines précédant la première injection du traitement de l'étude,</li> <li>- ou d'une durée équivalente à 5 demi-vies du traitement de l'étude,</li> </ul> </li> <li>▪ Antécédents d'infection chronique ou récurrente ou présentant une infection grave ou ayant été hospitalisés ou ayant reçu des antibiotiques en IV pour le traitement d'une infection au cours des 2 mois précédant la sélection,</li> <li>▪ Antécédent de radiothérapie ou radiothérapie planifiée concomitante à l'étude,</li> <li>▪ Ulcères au niveau de la cavité buccale et/ou un ulcère gastro-intestinal,</li> <li>▪ Déficit en vitamine B12.</li> </ul>														
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement selon un ratio 3 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Méthotrexate 50 mg/ml : 17,5 mg 1 fois/semaine en injection sous-cutanée. La dose était augmentée à 22,5 mg lorsque la réponse PASI 50 n'était pas obtenue à la semaine 8.</li> <li>▪ Placebo : 1 fois/semaine en injection sous-cutanée</li> </ul>														
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Les traitements en cours avant l'étude ont été arrêtés selon le calendrier ci-après :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Arrêt du traitement avant l'inclusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Traitement biologique</td> <td>5 fois la demi-vie</td> </tr> <tr> <td>Photothérapie ou tout traitement systémique pouvant affecter le psoriasis (incluant mais pas limité aux corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, 1,25 dihydroxy vitamine D3 et analogues, sulfasalazine, hydroxyurée ou dérivés de l'acide fumarique)</td> <td>4 semaines</td> </tr> <tr> <td>Tout traitement topique pouvant affecter le psoriasis (tel que corticoïdes, anthraline, calcipotriène, dérivés topiques de la vitamine D, rétinoïdes, tazarotène)</td> <td>2 semaines</td> </tr> <tr> <td>Tout traitement immunosuppresseur systémique (tel que azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, hydroxyurée et tacrolimus)</td> <td>4 semaines</td> </tr> <tr> <td>Lithium, médicaments antimalariques</td> <td>A arrêter immédiatement avant la 1<sup>ère</sup> administration sous-cutanée</td> </tr> <tr> <td>Sels d'or en injection intramusculaire</td> <td>4 semaines</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les traitements étaient administrés selon deux phases successives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phase en double aveugle</u>, comparative, de 16 semaines au cours de laquelle une dose hebdomadaire de 17,5 mg de méthotrexate ou de placebo par voie sous-cutanée était administrée. La dose était augmentée à 22,5 mg lorsque la réponse PASI 50 n'était pas obtenue à la 8<sup>ème</sup> semaine de l'étude.</li> <li>▪ <u>Phase ouverte</u> (S16 à S52) au cours de laquelle les patients du groupe placebo pouvaient également être traités par méthotrexate administré par voie sous-cutanée. <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Pour les patients traités initialement par méthotrexate</u>, la dose de méthotrexate administrée correspondait à celle administrée durant la phase en double aveugle,</li> <li>- <u>Pour les patients randomisés dans le groupe placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients traités par placebo ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16 arrêtaient le traitement,</li> <li>• Les patients n'ayant pas atteint une réponse PASI 75 à la semaine 16 recevaient le méthotrexate à la dose initiale de 17,5 mg par voie sous-cutanée.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	Traitement	Arrêt du traitement avant l'inclusion	Traitement biologique	5 fois la demi-vie	Photothérapie ou tout traitement systémique pouvant affecter le psoriasis (incluant mais pas limité aux corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, 1,25 dihydroxy vitamine D3 et analogues, sulfasalazine, hydroxyurée ou dérivés de l'acide fumarique)	4 semaines	Tout traitement topique pouvant affecter le psoriasis (tel que corticoïdes, anthraline, calcipotriène, dérivés topiques de la vitamine D, rétinoïdes, tazarotène)	2 semaines	Tout traitement immunosuppresseur systémique (tel que azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, hydroxyurée et tacrolimus)	4 semaines	Lithium, médicaments antimalariques	A arrêter immédiatement avant la 1 <sup>ère</sup> administration sous-cutanée	Sels d'or en injection intramusculaire	4 semaines
Traitement	Arrêt du traitement avant l'inclusion														
Traitement biologique	5 fois la demi-vie														
Photothérapie ou tout traitement systémique pouvant affecter le psoriasis (incluant mais pas limité aux corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, 1,25 dihydroxy vitamine D3 et analogues, sulfasalazine, hydroxyurée ou dérivés de l'acide fumarique)	4 semaines														
Tout traitement topique pouvant affecter le psoriasis (tel que corticoïdes, anthraline, calcipotriène, dérivés topiques de la vitamine D, rétinoïdes, tazarotène)	2 semaines														
Tout traitement immunosuppresseur systémique (tel que azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, hydroxyurée et tacrolimus)	4 semaines														
Lithium, médicaments antimalariques	A arrêter immédiatement avant la 1 <sup>ère</sup> administration sous-cutanée														
Sels d'or en injection intramusculaire	4 semaines														

	<p>A la semaine 24 de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la dose de méthotrexate était augmentée à 22,5 mg chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse PASI 75,</li> <li>- le traitement des patients recevant déjà une dose hebdomadaire de méthotrexate de 22,5 mg et n'ayant pas atteint une réponse PASI 50 était interrompu .</li> </ul>  <p>Le diagramme illustre le protocole de l'étude. Il est divisé en deux phases : une phase en double aveugle de 16 semaines (de jour 0 à 112) et une phase en ouvert de 36 semaines (de jour 112 à 364).  <b>Groupe méthotrexate/méthotrexate :</b> Pendant la phase en double aveugle, les patients reçoivent 17,5 mg de méthotrexate par semaine. À la semaine 16 (jour 112), la dose est augmentée à 22,5 mg par semaine possible. Pendant la phase en ouvert, la dose est maintenue à 22,5 mg par semaine possible.  <b>Groupe placebo/méthotrexate :</b> Pendant la phase en double aveugle, les patients reçoivent un placebo (0,35 mL par semaine). À la semaine 16 (jour 112), ils reçoivent 17,5 mg de méthotrexate par semaine possible. Pendant la phase en ouvert, la dose est maintenue à 22,5 mg par semaine possible.    Les visites (v1 à v10) sont programmées aux jours 0, 5, 28, 56, 110, 112, 168, 224, 308 et 364.</p>
<p><b>Traitements concomitants</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les traitements immunosuppresseurs ou autre traitement anti-psoriasique systémique ou topique n'étaient pas autorisés.</li> <li>▪ Les médicaments pouvant augmenter la toxicité du méthotrexate étaient permis uniquement après avis de l'investigateur.</li> <li>▪ Les médicaments ou complément contenant des folates étaient interdits pendant les 1ères 24 h après l'administration des traitements étudiés.</li> <li>▪ La consommation de boissons contenant de la caféine devait être évitée ou fortement restreinte.</li> <li>▪ Seuls les émoullients neutres étaient autorisés.</li> <li>▪ 24 h après chaque injection de méthotrexate ou placebo, administration de 5 mg d'acide folique.</li> </ul>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés à visée exploratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52,</li> <li>▪ Pourcentage de répondeurs PASI 50 et PASI 90 aux semaines 16 et 52,</li> <li>▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 dans le groupe placebo/méthotrexate à la semaine 32,</li> <li>▪ Scores Physician's global assessment (PGA<sup>10</sup>), Body Surface Area (BSA), Nail Psoriasis Severity Index short version (NAPSI-SV<sup>11</sup>), Psoriatic Arthritis (PsA<sup>12</sup>)</li> </ul>

<sup>10</sup> **PGA (« Physician Global Assessment »)** : échelle de sévérité de la maladie en 7 points (de 0 = « blanchi » à 6 = « sévère ») évaluée par l'investigateur. Elle tient compte de l'induration, l'érythème et la desquamation des lésions. Plus les scores sont élevés plus le psoriasis est considéré comme sévère.

<sup>11</sup> **NAPSI-SV (« Nail Area and Severity Index, Short Version »)** : Somme des scores pour la matrice unguéale (évaluant la présence de dépressions, leukonichies, points rouges sur les lunules, effritement) et le lit unguéal (évaluant la présence d'onycholyse, d'hémorragie sous-unguéale, décoloration en goutte d'huile, hyperkératose du lit unguéal) de 0 à 4, soit un score total de 8.

<sup>12</sup> **PsA (« Psoriatic Arthritis Index »)** : questionnaire de recueil du type et de la sévérité (léger, modéré, sévère, très sévère) et l'amélioration (aggravé, légèrement amélioré, amélioré, amélioration importante).

	Index, Dermatology Life Quality Index (DLQI <sup>13</sup> ), EuroQol-5 dimensions (EQ-5D <sup>14</sup> ) et Patient's Satisfaction with metex <sup>®</sup> pre-filled syringe (PSAT metex <sup>®</sup> ) aux semaines 16 et 52.
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>L'estimation de la taille de l'échantillon était basée sur le critère de jugement principal d'efficacité, c'est-à-dire le pourcentage de réponders PASI 75 à la semaine 16. Selon les données issues de la littérature, le pourcentage de réponders PASI 75 était de 10 % chez les patients traités par placebo et 35 % des patients traités par méthotrexate.</p> <p>La taille de l'échantillon était calculée à partir du test du Chi-2 de Pearson avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5 % et une puissance de 80 % pour la réponse PASI 75 dans chaque groupe.</p> <p>Selon ces hypothèses, la taille de l'échantillon était donc de 120 patients au total. En tenant compte du ratio 3 :1 de randomisation, un minimum de 90 patients étaient requis dans le groupe méthotrexate/méthotrexate et 30 patients étaient requis dans le groupe placebo/méthotrexate.</p> <p>Toutefois, peu de données relatives à une instauration de traitement à une dose élevée de méthotrexate sont disponibles. De ce fait, le nombre total de patients à randomiser a été augmenté de 25 % pour atteindre 150 patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements (méthotrexate ou placebo)</p> <p>Population Per-Protocol (PP) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements (méthotrexate ou placebo) dont les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité sont disponibles et ayant complété l'étude sans présenter de déviation majeure au protocole.</p> <p>Population de tolérance : patients ayant reçu au moins l'un des traitements (méthotrexate ou placebo)</p> <p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>L'analyse des résultats du critère de jugement principal a été effectuée sur les populations ITTm (analyse principale) et PP (exploratoire).</p> <p>Toutes les analyses d'efficacité secondaire devaient être réalisées sur la population ITTm et PP si la différence du nombre de patients était supérieure à 10 % entre les deux populations.</p> <p>Le critère de jugement principal d'efficacité évaluait la proportion de réponders PASI 75 à 16 semaines.</p> <p>Les hypothèses testées étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>H_0</math> : la proportion de réponders PASI 75 à 16 semaines était égale entre les groupes méthotrexate/méthotrexate et placebo/méthotrexate</li> <li>- <math>H_1</math> : la proportion de réponders PASI 75 à 16 semaines différait entre les deux groupes de traitement</li> </ul> <p>Un test du Chi-2 avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5% a été réalisé afin d'évaluer le caractère significatif de la différence.</p> <p>L'analyse des résultats relatifs aux critères d'efficacité secondaires PASI 50 et PASI 90 aux semaines 16 et 52 reposent sur la même méthode que celle décrite ci-dessus.</p>

<sup>13</sup> **Score DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie par le patient comportant 10 questions qui évaluent l'impact du psoriasis sur la qualité de vie globale ainsi que sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente tels que : ses symptômes et sentiments, ses activités quotidiennes, ses loisirs, son travail ou ses études, ses relations personnelles et son traitement. Le résultat du score DLQI se situe entre 0 et 30 points. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. La maladie est considérée sévère pour des scores  $\geq 10$ .

<sup>14</sup> **EQ-5D-5L (« EuroQol health questionnaire »)** : questionnaire non spécifique sur l'état de santé comportant 5 dimensions évaluées par échelle visuelle analogique (0 à 5) : mobilité, autonomie, activités quotidiennes, douleur/inconfort et anxiété/dépression.

**Dimension douleur/inconfort** : score de 1 (absence de douleur ou d'inconfort), à 5 (douleur extrême ou un inconfort extrême).

**Dimension anxiété/dépression** : score de 1 (absence d'anxiété ou de dépression) à 5 (anxiété extrême ou une dépression extrêmement sévère).

**Dimension perception du patient par rapport à son état de santé global** grâce l'Echelle Visuelle Analogique, échelle graduée de 0 à 100 (100 étant le meilleur état possible). À noter que ce score est considéré comme une évaluation subjective de l'état de santé intégrant les préférences de la population par rapport aux différents états de santé.

## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, 120 de patients ont été randomisés dont 91 dans le groupe méthotrexate et 29 dans le groupe placebo et ont constitué la population ITTm.

Parmi les 91 patients randomisés dans le groupe méthotrexate, 77 ont terminé la phase en double aveugle, 76 ont débuté la phase ouverte et 56 l'ont terminé.

Parmi les 29 patients randomisés dans le groupe placebo, 22 ont terminé la phase en double aveugle, 22 ont débuté la phase en ouverte et mis sous méthotrexate et 15 l'ont terminé.

Lors de la phase randomisée, les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été des événements indésirables dans les deux groupes : 10/91 (11 %) dans le groupe méthotrexate et 4/29 (13,8 %) dans le groupe placebo.

Il en a été de même dans la phase ouverte : 9/91 (9,9 %) dans le groupe méthotrexate et 4/29 (13,8 %) dans le groupe placebo.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Les patients avaient un PASI moyen > 10 (14,3 dans le groupe méthotrexate et 15,0 dans le groupe placebo). La majorité des patients avaient un psoriasis modéré (42,9 % dans le groupe méthotrexate et 41,4 % dans le groupe placebo) ou modéré à sévère (26,4 % dans le groupe méthotrexate et 31,0 % dans le groupe placebo).

Une grande majorité des patients avaient un psoriasis unguéal (68,1 % dans le groupe méthotrexate et 75,9 % dans le groupe placebo) et la surface corporelle atteinte moyenne était de 16,0 % dans le groupe méthotrexate et de 17,0 % dans le groupe placebo.

Un peu moins de 30 % des patients avait déjà reçu un traitement systémique.

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – étude METOP

	Méthotrexate (n = 91)	Placebo (n = 29)
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Âge médian (min-max)	48,0 (18-73)	43,0 (23-65)
Genre, n (%)		
Femmes	26 (28,6)	4 (13,8)
Hommes	65 (71,4)	25 (86,2)
Taille médian, cm (min-max)	176,0 (150-197)	179,0 (160-192)
Poids médian, kg (min-max)	89,0 (52-165)	92,0 (69-160)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 (19,6-59,2)	28,6 (22,4-45,3)
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
Score PASI		
- Moyenne (EC)	15,4 (5,9)	15,4 (5,3)
- Médiane	14,3	15,0
- Min-max)	5,3-32,7	4,4-26,9
Score PGA <sup>15</sup> , n (%)		
Léger	6 (6,6)	0 (0,0)
Léger à modéré	11 (12,1)	7 (24,1)
Modéré	39 (42,9)	12 (41,4)
Modéré à sévère	24 (26,4)	9 (31,0)
Sévère	11 (12,1)	1 (3,4)
% médian de surface corporelle atteinte (min-max)	16,0 (3,0-63,0)	17,0 (2,5-64,0)
Psoriasis de l'ongle, n (%)	62 (68,1)	22 (75,9)
Rhumatisme psoriasique, n (%)	11 (12,1)	2 (6,9)
<b>Antécédents médicaux, %</b>		
Corticoïdes	36,3	48,3
Anti-psoriasiques locaux	40,7	31,0
Anti-psoriasiques systémiques	29,7	27,6

## ► Critères de jugement principal

Dans la population ITTm, le pourcentage de patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe méthotrexate (41 %) que dans le groupe placebo (10 %,  $p = 0,0026$ ).

## ► Critères de jugement secondaires évalués à la semaine 16

En l'absence de hiérarchisation, les critères de jugements secondaires sont considérés comme exploratoires. Seuls les résultats concernant la période en double aveugle sont présentés dans le tableau 2. Les résultats sur le score PASI 50, très peu contraignant, ne sont pas présentés.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires à la semaine 16 (ITTm)

Critères de jugement secondaires	Méthotrexate N = 91	Placebo N = 29
Répondeurs PASI 90, n (%)	16 (18)	0 (0)
Répondeurs PGA 0 ou 1 <sup>16</sup> , n (%)	25 (27,5)	2 (6,9)
Pourcentage de surface corporelle atteinte, %	5	12
Score NAPSI médian :		
- Inclusion,	3,0	4,0
- S16	3,0	4,0
Index PSA, n (%) :		
- Amélioration légère	1 (1,1)	1 (1,1)
- Amélioration modérée	1 (1,1)	1 (1,1)
- Amélioration forte	6 (6,6)	6 (6,6)
Répondeurs DLQI ≤ 5, n (%) :		
- Inclusion	19,8	24,1
- S16	59,3	34,5
EQ-5D douleur/inconfort de 4 <sup>a</sup> ou 5 <sup>b</sup> :		
- Inclusion	5,5	10,3
- S16	0	10,3
EQ-5D anxiété/dépression de 4 <sup>c</sup> ou 5 <sup>d</sup> :		
- Inclusion, %	4,4	10,3
- S16, %	2,2	6,9
Score EQ-5D VAS médian :		
- Inclusion	70,0	70,0
- S16	85,0	69,0

a : douleur sévère ou inconfort ; b : douleur extrême ou inconfort ; c : anxiété sévère ou dépression ; d : anxiété extrême ou dépression.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude METOP à l'aide des questionnaires DLQI (échelle spécifique à la dermatologie) et EQ-5D (échelle non spécifique à la dermatologie).

Dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut être retenue et ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire (voir Tableau 2).

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude METOP

#### ► Phase en double aveugle

Au cours de l'étude, après 16 semaines de traitement, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 82,4 % des patients du groupe méthotrexate et 93,1 % des patients du groupe placebo. Parmi ces patients, respectivement 30,8 % et 24,1 % ont eu un EI jugé comme lié au traitement.

<sup>16</sup> PGA 0 ou 1 : lésions blanchies à presque blanchies.

Des EI graves ont été rapportés chez 1,1 % des patients du groupe méthotrexate, dont aucun n'a été jugé lié au traitement et chez 13,8 % dans le groupe placebo, qui ont été jugés liés au traitement dans 6,9 % des cas.

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe méthotrexate ont été une rhinopharyngite (27,5 %), des céphalées (13,2 %), des nausées (13,2 %), une fatigue (8,8 %), une douleur dorsale (6,6 %) et une augmentation des enzymes hépatiques (7,7 %). Dans le groupe placebo, les effets indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (27,6 %), les céphalées (17,2 %), un psoriasis (13,8 %), une douleur dorsale (10,3 %), une augmentation des enzymes hépatiques (6,9 %) et une douleur oropharyngée (6,9 %).

### ► Phase ouverte

Lors de la phase ouverte, les patients du groupe méthotrexate ont poursuivi leur traitement et les patients du groupe placebo ont reçu du méthotrexate en cas de réponse insuffisante à S16. Les EI ont été rapportés chez 64,8 % des patients traités par méthotrexate/méthotrexate (38,5 % liés au traitement) et 58,6 % des patients traités par placebo ± méthotrexate (41,4 % liés au traitement).

Des EI graves ont été rapportés chez 2,2 % des patients du groupe méthotrexate/méthotrexate et 3,4 % des patients du groupe placebo ± méthotrexate. Aucun des EI graves n'a été jugé comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe méthotrexate/méthotrexate ont été une rhinopharyngite (19,8 %), des douleurs dorsales, des nausées et une augmentation des enzymes hépatiques (7,7 % chacun) et les céphalées (5,5 %). Dans le groupe placebo/méthotrexate, les effets indésirables les plus fréquents étaient une rhinopharyngite et une grippe (17,2% chacun), une augmentation des enzymes hépatiques (13,8 %), l'arthrose, une myalgie, des nausées et une diarrhée (10,3 % chacun).

## 7.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données des rapports périodiques de pharmacovigilance portant sur la période allant du 01/07/2014 au 30/06/2017. Elles concernent l'ensemble des indications du méthotrexate.

Des nouveaux signaux de tolérance ont été mis en évidence au cours de cette période et ont conduit à la mise à jour du RCP 2018 (voir tableau en annexe) :

- sections 4.4 et 4.8 : ajout des hémorragies alvéolaires pulmonaires en tant effet indésirable ;
- sections 4.3, 4.4 et 4.6 : révision des mises en garde spéciales concernant la grossesse, la contraception (chez le femme et l'homme) et la fertilité ;
- section 4.5 : information sur la toxicité accrue lors de l'utilisation concomitante de méthotrexate et du protoxyde d'azote ;
- section 4.8 : ajout d'effets indésirables touchant différentes classes d'organes, tels que pancréatite, augmentation des enzymes hépatiques, ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à un trouble lymphoprolifératif), lymphome, syndrome lymphoprolifératif, méningite aseptique aiguë, encéphalopathie/leucoencéphalite.

## 7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La dernière version du PGR (V.7 du 31/05/2017) prévoit de continuer le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels ainsi que des informations identifiées comme manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Infections opportunistes (pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ) Lymphomes Troubles sanguins (leucocytopénie, thrombocytopénie, anémie, pancytopenie, agranulocytose)
--------------------------------------	--

	Troubles du système nerveux (leucoencéphalopathie, déficience visuelle) Alvéolites interstitielles, pneumonies, fibroses pulmonaires Hémorragies gastro-intestinales Pancréatites Troubles hépatobiliaires (transaminases élevées, hépatite, cirrhose et fibrose, dégénérescence graisseuse du foie) Ulcères de la peau Fractures de stress Troubles rénaux (dysfonction rénale, insuffisance rénale, oligurie, anurie) Tératogénicité (avortement et troubles congénitaux) Effets sur la fertilité
<b>Risques importants potentiels</b>	Risque d'overdose
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les enfants de moins de 3 ans

## 07.4 Résumé & discussion

### ► Résumé

L'efficacité et la tolérance du méthotrexate 50 mg/ml en solution injectable dans la modification de l'indication de l'AMM incluant l'extension d'indication aux formes modérées du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique ont été évaluées dans une étude clinique de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes ayant une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques, candidats à un traitement systémique. Un total de 120 patients a été inclus dont 91 dans le groupe méthotrexate et 29 dans le groupe placebo

A l'inclusion, la majorité des patients avaient un psoriasis modéré (42,9 % dans le groupe méthotrexate et 41,4 % dans le groupe placebo) ou modéré à sévère (26,4 % dans le groupe méthotrexate et 31,0 % dans le groupe placebo). La surface corporelle atteinte moyenne était de 16,0 % dans le groupe méthotrexate et de 17 % dans le groupe placebo et le score PASI moyen était de 15,4 dans les deux groupes.

L'analyse principale a été effectuée dans la population en intention de traitement modifiée (ITTm) correspondant à l'ensemble des patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement). Celle-ci était égale en nombre à la population en ITT. A l'issue des 16 semaines de traitement en double aveugle, le pourcentage de patients répondeurs PASI 75 (critère de jugement principal) a été plus important dans le groupe méthotrexate que dans le groupe placebo (respectivement 41 % versus 10 %,  $p = 0,0026$ ).

En l'absence de hiérarchisation, les critères de jugements secondaires sont considérés comme exploratoires et ne peuvent donc être retenus, notamment les résultats en termes de qualité de vie (score DLQI).

Concernant la tolérance au cours de la phase en double-aveugle, les EI les plus fréquemment observés dans le groupe méthotrexate ont été une rhinopharyngite (27,5 %), des céphalées (13,2 %), des nausées (13,2 %), une fatigue (8,8 %), une douleur dorsale (6,6 %) et une augmentation des enzymes hépatiques (7,7 %). Dans le groupe placebo, les effets indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (27,6 %), les céphalées (17,2 %), un psoriasis (13,8 %), une douleur dorsale (10,3 %), une augmentation des enzymes hépatiques (6,9 %) et une douleur oropharyngée (6,9 %). Chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par méthotrexate lors de la phase ouverte de l'étude (jusqu'à la semaine 52), les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux de la phase initiale. Le RCP a été mis à jour en 2018 pour ajouter notamment effets indésirables « pancréatite », « hémorragies alvéolaires pulmonaires », « ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à un trouble lymphoprolifératif) » et « dépression, confusion ». Une mention a également été ajoutée relative au risque de surdosage, la dose maximale ne devant pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité. Il n'y a pas de profil de tolérance du méthotrexate spécifique aux patients psoriasiques.

## ► Discussion

Le nouveau libellé de l'indication de METOJECT (méthotrexate) permet son utilisation dans la population des patients ayant une forme modérée de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique en plus de celle des patients ayant une forme sévère, déjà couverte par l'indication initiale. Cette indication, de même que les critères retenus dans l'étude METOP pour définir une forme modérée à sévère (PASI  $\geq 10$  ou surface corporelle atteinte  $\geq 10\%$ , DLQI  $\geq 10$ ), sont conformes aux recommandations de la SFD (2019)<sup>1</sup>. Il convient de noter que l'étude METOP fournie dans le dossier est la première étude réalisée avec la spécialité METOJECT chez les patients atteints de psoriasis.

Cette étude a montré la supériorité du méthotrexate injectable par rapport au placebo sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 mais on ne dispose pas de données par rapport aux autres traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> intention disponibles.

Le protocole prévoyait l'évaluation d'autres critères de jugement cliniquement pertinents (PASI 90, PGA 0 ou 1 et qualité de vie) en tant que critères de jugement secondaires. Les résultats sur ces critères de jugement ne peuvent être pris en compte dans la mesure où aucune procédure de gestion de l'inflation du risque alpha du fait de la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole.

Les données de tolérance n'ont pas mis en évidence un profil de tolérance du méthotrexate spécifique pour le traitement du psoriasis en plaques par rapport aux autres indications. Celui-ci est caractérisé principalement par une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux. Les nouveaux effets indésirables graves mentionnés dans le RCP sont rares (lymphome, syndrome lymphoprolifératif, méningite aseptique, encéphalopathie/leucoencéphalite), peu fréquents (pancréatite) ou de fréquence indéterminée (hémorragies alvéolaires pulmonaires et ostéonécrose de la mâchoire consécutive à un trouble lymphoprolifératif).

Compte tenu des données d'efficacité de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de METOJECT (méthotrexate) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie par rapport aux autres traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> intention.

En conséquence, METOJECT (méthotrexate) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.5 Programme d'études

Néant.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'arsenal thérapeutique du traitement du psoriasis comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : méthotrexate photothérapie, rétinoïdes, ciclosporine, et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

Les recommandations récentes de la Société Française de Dermatologie (2019)<sup>1</sup> sur le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère ont précisé la place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique.

En raison de sa faible efficacité, il n'est pas recommandé d'utiliser l'acitrétine en monothérapie, excepté chez les patients ayant une contre-indication au méthotrexate et à la ciclosporine.

La ciclosporine ne peut être utilisée sur le long terme du fait de sa toxicité. Elle est recommandée chez les patients qui nécessitent l'obtention d'un contrôle rapide de la maladie en alternative au méthotrexate (Grade B) et chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les patients désireux d'avoir un enfant (femmes et hommes) chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué (Grade A). La photothérapie UVB à bande étroite peut être utilisée en première intention en alternative au méthotrexate (Grade A), toutefois, cette thérapeutique n'est pas couramment disponible en France. Il est recommandé de la proposer, lorsqu'elle est disponible, aux patients adhérents au traitement qui ne peuvent suivre un protocole de PUVA thérapie.

La PUVA thérapie et l'association acitrétine-PUVA thérapie, plutôt que la photothérapie UVB à bande étroite, sont recommandés chez les patients ayant des plaques étendues et épaisses, excepté chez les jeunes femmes (Grade C).

L'association PUVA thérapie et acitrétine est recommandée en cas d'échec à la PUVA thérapie seule.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

### **Place de METOJECT (méthotrexate) dans la stratégie thérapeutique :**

Dans l'extension d'indication aux formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique, METOJECT (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, est un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> intention.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante et chez la femme et l'homme désirant procréer doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ METOJECT (méthotrexate) est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables dans les formes modérées de psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique est important.
- ▶ Dans les formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique, cette spécialité est un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie pouvant altérer la qualité de vie dans les formes modérées,
- la prévalence des formes modérées chez l'adulte estimée à un maximum de 135 000 patients,
- le besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- la contribution de METOJECT (méthotrexate), au même titre que les autres traitements systémiques de première intention, à la couverture du besoin médical identifié,

METOJECT (méthotrexate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METOJECT (méthotrexate) est **important** dans le traitement des formes modérées de psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au « traitement des formes modérées de psoriasis chez l'adulte candidat à un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du méthotrexate injectable par rapport au placebo chez des patients adultes ayant un psoriasis modéré à sévère en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75, candidats à un traitement systémique,
  - de l'absence de comparaison à d'autres traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> intention,
- la Commission de la transparence considère que METOJECT (méthotrexate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitement systémiques de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique.

## 010.4 Population cible

La population cible de METOJECT (méthotrexate) en stylo prérempli dans l'extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints des formes modérées du psoriasis candidats à un traitement systémique.

Une étude épidémiologique française réalisée en 2002<sup>17</sup> sur un échantillon représentatif de la population française a permis d'estimer la prévalence de psoriasis chronique à 5,6 % de la population générale française, ce qui représente à l'échelon français une population de 2,8 millions de personnes.

Selon la définition actuelle de la Société française de dermatologie (2019)<sup>1</sup>, les formes modérées à sévères du psoriasis sont caractérisé notamment par une surface corporelle atteinte >10 %. Dans l'étude épidémiologique de Dubertret et al (2006)<sup>18</sup>, elles représentaient 23 % des patients en France, soit une population de 644 000 patients.

Selon cette même étude 21 % des patients ayant un psoriasis avec une surface corporelle atteinte > 10 % (critère utilisé pour déterminer la sévérité du psoriasis dans l'étude) utiliseraient un traitement systémique soit 135 000 patients.

Ces données ne permettent pas de préciser l'estimation de la population cible chez les patients ayant une forme modérée compte tenu des recommandation actuelles de la SFD (2019). En effet, la limite entre les formes modérées à sévères est difficile à définir et cette distinction n'a pas été faite dans ces recommandations qui ont retenu, notamment, comme critère, une surface corporelle atteinte > 10 % pour l'ensemble de ces formes. Dans l'étude Dubertret et al (2006), il a été considéré que les formes modérées correspondaient à une surface corporelle atteinte plus faible, de 3 à 10 %. Dans ces formes moins sévères, le pourcentage de patients utilisant un traitement systémique a été similaire à celui des formes plus sévères estimé à 19 %.

Enfin, il faut considérer que dans cette population de patients recevant un traitement systémique, seuls une fraction utilise le méthotrexate. Dans l'étude Dubertret et al (2006), 4 à 7 % des patients ayant une forme modérée à sévère utilisaient le méthotrexate.

**Par conséquent, la population cible de METOJECT (méthotrexate) dans le traitement des formes modérées du psoriasis chez les adultes candidats à un traitement systémique est estimée au maximum à 45 000 patients.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>17</sup> <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>

<sup>18</sup> Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology* 2006;155:729-736.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Contribution de l'association France psoriasis
<b>Présentations concernées</b>	<p><u>METOJECT 7,5 mg/0,15ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,15 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 201 9 7)</p> <p><u>METOJECT 10 mg/0,20ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,20 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 202 5 8)</p> <p><u>METOJECT 12,5 mg/0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 202 9 6)</p> <p><u>METOJECT 15 mg/0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,30 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 2 6)</p> <p><u>METOJECT 17,5 mg/0,35 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,35 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 6 4)</p> <p><u>METOJECT 20 mg/0,40 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,40 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 9 5)</p> <p><u>METOJECT 22,5 mg/0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,45 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 3 2)</p> <p><u>METOJECT 25 mg/0,50 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,50 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 6 3)</p> <p><u>METOJECT 27,5 mg/0,55 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,55 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 9 4)</p> <p><u>METOJECT 30 mg/0,60 ml, solution injectable en stylo prérempli</u> 0,60 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 205 2 4)</p>
<b>Demandeur</b>	MEDAC S.A.S.
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure décentralisée) : METOJECT en stylo prérempli : 15/09/2015</p> <p>Dernier rectificatif : 06/04/2018 pour l'extension d'indication aux formes modérées de psoriasis chez l'adulte candidat à un traitement systémique.</p>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	L04AX03

Comparaison des deux dernières versions du RCP

RCP initial : 14/09/2015	Mise à jour RCP du 16/01/2018	Mise à jour RCP du 06/04/2018	Mise à jour RCP du 22/10/2018
--------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

RCP en vigueur lors du précédent examen (novembre 2017)	RCP en vigueur au 22 novembre 2018
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>METOJECT 7,5 mg / 0,15 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 10 mg / 0,20 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 12,5 mg / 0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 15 mg / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 17,5 mg / 0,35 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 20 mg / 0,40 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 25 mg / 0,50 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 27,5 mg / 0,55 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 30 mg / 0,60 ml, solution injectable en stylo prérempli</p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>METOJECT 7,5 mg / 0,15 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 10 mg / 0,20 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 12,5 mg / 0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 15 mg / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 17,5 mg / 0,35 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 20 mg / 0,40 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 25 mg / 0,50 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 27,5 mg / 0,55 ml, solution injectable en stylo prérempli            METOJECT 30 mg / 0,60 ml, solution injectable en stylo prérempli</p>
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Méthotrexate 7,5 mg pour un stylo prérempli avec 0,15 ml de solution.            Méthotrexate 50 mg pour un stylo prérempli avec 1 ml de solution.            Excipients à effet notoire : sodium.            Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Méthotrexate 7,5 mg pour un stylo prérempli avec 0,15 ml de solution.            Méthotrexate 50 mg pour un stylo prérempli avec 1 ml de solution.            Excipients à effet notoire : chlorure de sodium et hydroxyde de sodium.            Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Solution injectable en stylo prérempli.            Solution limpide, de couleur brun-jaune.</p>	<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Solution injectable en stylo prérempli.            Solution limpide, de couleur brun-jaune.</p>
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>METOJECT est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte,</li> <li>des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),</li> </ul>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>METOJECT est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte,</li> <li>des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes, et des formes sévères de l'arthrite psoriasique chez l'adulte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>des formes <del>sevères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes,</del> modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement <del>systematique</del> systémique et des formes sévères <del>de l'arthrite du rhumatisme</del> psoriasique chez l'adulte.</li> <li>des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.</li> </ul>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>METOJECT ne doit être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable. Il convient de procéder à la première injection par METOJECT sous contrôle médical. METOJECT est injecté <b>une fois par semaine</b>.</p> <p>Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration <b>hebdomadaire</b> de METOJECT. Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection à respecter chaque semaine.</p> <p>L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate (voir rubriques 5.2 et 4.4).</p> <p>Traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte : La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate <b>une fois par semaine</b>, administrée par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale pourra être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée après 4 à 8 semaines de traitement environ. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>METOJECT ne doit être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable. Il convient de procéder à la première injection par METOJECT sous contrôle médical. METOJECT est injecté <b>une fois par semaine</b>.</p> <p>Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration <b>hebdomadaire</b> de METOJECT. Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection à respecter chaque semaine.</p> <p>L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate (voir rubriques 5.2 et 4.4).</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>Traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte : La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate <b>une fois par semaine</b>, administrée par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale pourra être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée après 4 à 8 semaines de traitement environ. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.</p>

Traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans :

La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) **une fois par semaine**. Dans les cas réfractaires, la posologie hebdomadaire pourrait être augmentée jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle **une fois par semaine**. Toutefois, une surveillance plus fréquente serait alors recommandée.

Compte tenu des données limitées concernant l'administration intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent, l'administration parentérale doit être limitée à la voie sous-cutanée.

Les patients atteints d'AJI doivent toujours être adressés à un rhumatologue spécialisé dans le traitement des patients pédiatriques.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit dans cette population (voir rubrique 4.4).

Traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique :

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le début du traitement pour détecter des effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 6 semaines environ suivant le début du traitement. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Dose hebdomadaire maximale.

La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg.

**Population pédiatrique**

Traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans :

La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) **une fois par semaine**. Dans les cas réfractaires, la posologie hebdomadaire pourrait être augmentée jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle **une fois par semaine**. Toutefois, une surveillance plus fréquente serait alors recommandée.

Compte tenu des données limitées concernant l'administration intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent, l'administration parentérale doit être limitée à la voie sous-cutanée.

Les patients atteints d'AJI doivent toujours être adressés à un rhumatologue spécialisé dans le traitement des patients pédiatriques.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit dans cette population (voir rubrique 4.4).

Traitement du psoriasis en plaques et ~~de l'arthrite~~ **du rhumatisme psoriasique** :

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le début du traitement pour détecter des effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 6 semaines environ suivant le début du traitement. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Dose hebdomadaire maximale.

La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. **Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.**

Patients insuffisants rénaux :

METOJECT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	Ne pas utiliser METOJECT

Voir la rubrique 4.3.

Patients insuffisants hépatiques :

Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l). Pour la liste complète des contre-indications, voir rubrique 4.3.

Patients âgés :

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles chez ces patients.

Patients présentant un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite) :

La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement (voir rubriques 5.2 et 4.4).

**Durée du traitement et mode d'administration :**

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

**Traitement de la maladie de Crohn**

**Traitement d'induction :**

25 mg/semaine par voie sous-cutanée.

La réponse au traitement peut être attendue après 8 à 12 semaines environ.

**Traitement d'entretien :**

15 mg/semaine par voie sous-cutanée.

L'expérience chez la population pédiatrique n'est pas suffisante pour que puisse être recommandée l'utilisation de METOJECT pour le traitement de la maladie de Crohn chez cette population.

Patients insuffisants rénaux :

METOJECT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
≥ 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	Ne pas utiliser METOJECT

Voir la rubrique 4.3.

Patients insuffisants hépatiques :

Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l). Pour la liste complète des contre-indications, voir rubrique 4.3.

Patients âgés :

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles chez ces patients.

Patients présentant un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite) :

La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement (voir rubriques 5.2 et 4.4).

**Durée du traitement et Mode d'administration :**

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

<p>METOJECT, solution injectable en stylo prérempli, peut uniquement être administré par voie sous-cutanée.</p> <p>La durée globale du traitement doit être déterminée par le médecin.</p> <p>Des instructions concernant l'utilisation de METOJECT, solution injectable en stylo prérempli sont disponibles dans la rubrique 6.6. Notons que l'intégralité du contenu doit être utilisée lors de chaque administration.</p> <p>Remarque : En cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.</p> <p>Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.</p>	<p>METOJECT, solution injectable en stylo prérempli, peut uniquement être administré par voie sous-cutanée.</p> <p>La durée globale du traitement doit être déterminée par le médecin.</p> <p>Des instructions concernant l'utilisation de METOJECT, solution injectable en stylo prérempli sont disponibles dans la rubrique 6.6. Notons que l'intégralité du contenu doit être utilisée lors de chaque administration.</p> <p>Remarque : En cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.</p> <p>Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>METOJECT est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,</li> <li>- troubles sévères de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2),</li> <li>- alcoolisme,</li> <li>- troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4),</li> <li>- dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère,</li> <li>- infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience,</li> <li>- ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée,</li> <li>- grossesse, allaitement (voir rubrique 4.6),</li> <li>- administration concomitante de vaccins vivants.</li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>METOJECT est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypersensibilité <del>au principe actif</del> à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,</li> <li>- troubles sévères de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2),</li> <li>- alcoolisme,</li> <li>- troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20<del>30</del> ml/min, voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4),</li> <li>- dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère,</li> <li>- infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience,</li> <li>- ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée,</li> <li>- grossesse, <del>et</del> allaitement (voir rubrique 4.6),</li> <li>- administration concomitante de vaccins vivants.</li> </ul>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b>Protoxyde d'azote</b></p> <p>L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur les folates, et conduit à une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression sévère imprévisible et une stomatite. Tandis que cet effet peut être réduit en</p>

administrant du folinate de calcium, une utilisation concomitante doit être évitée.

#### **Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques**

Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

Une surveillance particulière s'impose chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de co-administration de médicaments hématotoxiques (léflunomide, azathioprine, rétinoïdes, sulfasalazine par exemple). L'incidence de pancytopenie et l'hépatotoxicité peuvent être augmentées en cas d'association du léflunomide avec le méthotrexate.

Le risque d'hépatotoxicité est majoré en cas d'administration concomitante de méthotrexate et de rétinoïdes tels que l'acitrétine ou l'étrétinate.

#### **Antibiotiques oraux**

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

#### **Antibiotiques**

Les antibiotiques de type pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine peuvent dans certains cas diminuer la clairance du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

#### **Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques**

Le méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques et il peut être déplacé par les autres médicaments liés aux protéines tels que les salicylés, les hypoglycémisants, les diurétiques, les sulfamides, les diphénylhydantoïnes, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide p-aminobenzoïque et les anti-inflammatoires acides, ce qui peut entraîner une toxicité accrue en cas d'administration concomitante.

#### **Probénécide, acides organiques faibles, pyrazolés et anti-inflammatoires non stéroïdiens**

#### **Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques**

Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

Une surveillance particulière s'impose chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de co-administration de médicaments hématotoxiques (léflunomide, azathioprine, rétinoïdes, sulfasalazine par exemple). L'incidence de pancytopenie et l'hépatotoxicité peuvent être augmentées en cas d'association du léflunomide avec le méthotrexate.

Le risque d'hépatotoxicité est majoré en cas d'administration concomitante de méthotrexate et de rétinoïdes tels que l'acitrétine ou l'étrétinate.

#### **Antibiotiques oraux**

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

#### **Antibiotiques**

Les antibiotiques de type pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine peuvent dans certains cas diminuer la clairance du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

#### **Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques**

Le méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques et il peut être déplacé par les autres médicaments liés aux protéines tels que les salicylés, les hypoglycémisants, les diurétiques, les sulfamides, les diphénylhydantoïnes, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide p-aminobenzoïque et les anti-inflammatoires acides, ce qui peut entraîner une toxicité accrue en cas d'administration concomitante.

#### **Probénécide, acides organiques faibles, pyrazolés et anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Le probénécide, les acides organiques faibles tels que les diurétiques de l'anse et les pyrazolés (phénylbutazone) peuvent diminuer l'élimination du méthotrexate et des concentrations sériques plus élevées sont susceptibles de majorer la toxicité hématologique. La toxicité peut également être augmentée en cas d'association de méthotrexate à faible dose et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés.

#### **Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse**

Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine).

#### **Médicament entraînant une carence en acide folique**

L'administration concomitante de produits qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

#### **Produits contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique**

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.

#### **Autres antirhumatismaux**

En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque METOJECT est co-administré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine).

#### **Sulfasalazine**

Bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse potentialiser l'efficacité du méthotrexate et par conséquent augmenter les effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que dans de rares cas isolés au cours de plusieurs études.

#### **Mercaptopurine**

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de méthotrexate et de mercaptopurine.

Le probénécide, les acides organiques faibles tels que les diurétiques de l'anse et les pyrazolés (phénylbutazone) peuvent diminuer l'élimination du méthotrexate et des concentrations sériques plus élevées sont susceptibles de majorer la toxicité hématologique. La toxicité peut également être augmentée en cas d'association de méthotrexate à faible dose et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés.

#### **Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse**

Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine).

#### **Médicament entraînant une carence en acide folique**

L'administration concomitante de produits qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

#### **Produits contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique**

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.

#### **Autres antirhumatismaux**

En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque METOJECT est co-administré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine).

#### **Sulfasalazine**

Bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse potentialiser l'efficacité du méthotrexate et par conséquent augmenter les effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que dans de rares cas isolés au cours de plusieurs études.

#### **Mercaptopurine**

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de méthotrexate et de mercaptopurine.

<p><b><u>Inhibiteurs de la pompe à protons</u></b> L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : la co-administration de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole a inhibé l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate et des myalgies et des tremblements ont été observés chez un sujet.</p> <p><b><u>Théophylline</u></b> Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.</p> <p><b><u>Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline</u></b> La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par le méthotrexate.</p>	<p><b><u>Inhibiteurs de la pompe à protons</u></b> L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : la co-administration de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole a inhibé l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate et des myalgies et des tremblements ont été observés chez un sujet.</p> <p><b><u>Théophylline</u></b> Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.</p> <p><b><u>Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline</u></b> La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par le méthotrexate.</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b> <b><u>Femmes en âge de procréer</u></b> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.</p>	<p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b> <b><u>Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes</u></b> <del>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.</del></p> <p><del>Chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avec certitude par les moyens appropriés, par exemple un test de grossesse, avant l'instauration du traitement.</del></p> <p>Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par méthotrexate et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associées au méthotrexate et il convient d'exclure toute grossesse avec certitude en prenant des mesures appropriées, par exemple en réalisant un test de grossesse. Pendant le traitement, il convient de faire de nouveaux tests de grossesse si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.</p> <p><b><u>Contraception masculine</u></b></p>

Chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avec certitude par les moyens appropriés, par exemple un test de grossesse, avant l'instauration du traitement.

### Grossesse

METOJECT est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate est tératogène chez l'homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés. L'utilisation du méthotrexate au cours d'un nombre limité de grossesses (42) a entraîné une incidence accrue (1/14) de malformations (crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités). Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate est arrêté avant la conception. Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par le méthotrexate.

En cas de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée et conseillée sur le risque d'effets indésirables du méthotrexate pour l'enfant. Par conséquent, les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par METOJECT et pendant au moins 6 mois suivant son arrêt (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été déterminé si le méthotrexate est présent dans le sperme. Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être complètement exclu. Des preuves cliniques limitées n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle au méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). A plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle.

Par mesure de précaution, il est recommandé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires de sexe féminin d'utiliser une contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par méthotrexate. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme en cours de traitement ou pendant 6 mois après l'interruption du traitement par méthotrexate.

### Grossesse

METOJECT Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). Les études En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par méthotrexate et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate est s'est avéré tératogène chez l'homme les humains ; des cas de mort fœtale et/ou, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales ont été rapportés (par exemple, cranio-faciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

~~d'anomalies congénitales~~ Le méthotrexate est un puissant «tératogène» humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations fœtales congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

Des avortements spontanés ont été rapportés. L'utilisation du méthotrexate au cours d'un nombre limité de grossesses (chez 42) a entraîné une incidence accrue (1/14), 5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux de 22,5 % rapporté chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques

comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

L'exposition pendant la grossesse à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine est insuffisamment documentée, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations (~~crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités~~) congénitales sont attendus.

Des ~~cas de~~ grossesses normales ont été ~~décrites~~ ~~rapportés~~ lorsque le méthotrexate ~~est~~ ~~était~~ arrêté avant la conception. ~~Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par le méthotrexate. Il a été signalé que le traitement par le méthotrexate pourrait provoquer un avortement.~~

~~En cas de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée et conseillée sur le risque d'effets indésirables du méthotrexate pour l'enfant. Par conséquent, les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par METOJECT et pendant au moins 6 mois suivant son arrêt (voir rubrique 4.4).~~

### **Allaitement**

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves pour le nourrisson allaité, le méthotrexate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

### **Fertilité**

Le méthotrexate pouvant être génotoxique, il est recommandé que toutes les femmes qui envisagent une grossesse consultent un centre de conseil génétique, avant l'instauration du traitement si possible, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant de débiter le traitement.

### **Allaitement**

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves pour le nourrisson allaité, ~~le méthotrexate~~ **METOJECT** est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

### **Fertilité**

Le méthotrexate ~~pouvant être génotoxique~~ affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut diminuer la fertilité. Chez les humains, il ~~est recommandé~~ a été constaté que ~~toutes les femmes qui envisagent~~ le méthotrexate pouvait entraîner une ~~grossesse consultent~~ oligospermie, un ~~centre de conseil génétique, avant l'instauration~~ dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée. Dans la plupart des cas, ces effets semblent être réversibles après l'interruption ~~du traitement si possible, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant de débiter le traitement.~~

<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement. METOJECT peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>	<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p><del>Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement.</del> METOJECT peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p>Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement.</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les effets indésirables les plus significatifs sont une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.</p> <p>Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention suivante :  Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b>Résumé du profil de sécurité</b></p> <p>La plupart des effets indésirables graves du méthotrexate comprennent : aplasie médullaire, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, toxicité rénale, neurotoxicité, accidents thromboemboliques, choc anaphylactique et syndrome de Stevens-Johnson.</p> <p>Les effets indésirables du méthotrexate ayant été observés le plus fréquemment (très fréquents) comprennent des affections gastro-intestinales (p. ex. stomatite, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (p. ex. élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables qui surviennent fréquemment (fréquents) sont la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, les céphalées, la fatigue, la somnolence, la pneumonie, l'alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, les ulcérations buccales, la diarrhée, l'exanthème, l'érythème et le prurit.</p> <p><b>Liste des effets indésirables</b></p> <p>Les effets indésirables les plus significatifs sont une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.</p> <p>Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention suivante :  Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><b>Infections et infestations</b></p> <p>Peu fréquent : pharyngite.</p>

### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)**

Très rare : des cas isolés de lymphomes, ayant régressé dans un certain nombre de cas après l'arrêt du traitement par le méthotrexate, ont été rapportés. Une étude récente n'a pas permis d'établir si le traitement par le méthotrexate augmentait l'incidence de lymphomes.

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.

Peu fréquent : pancytopenie.

Très rare : agranulocytose, aplasie médullaire d'évolution sévère.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent : apparition du diabète.

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.

Peu fréquent : étourdissements, confusion, dépression.

Très rare : troubles de la vision, algies, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, dysgueusie (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie.

### **Affections oculaires**

Rare : troubles visuels, qui peut être associées à la neuropathie optique.

Très rare : rétinopathie.

Rare : infection (y compris réactivation d'une infection chronique inactive), sepsis, conjonctivite.

### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)**

~~Très rare : des cas isolés de lymphomes, ayant régressé dans un certain nombre de cas après l'arrêt du traitement par le méthotrexate, ont été rapportés. Une étude récente n'a pas permis d'établir si le traitement par le méthotrexate augmentait l'incidence de lymphomes.~~

Très rare : lymphome (voir la « description » ci-après).

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.

Peu fréquent : pancytopenie.

Très rare : agranulocytose, aplasie médullaire d'évolution sévère, syndrome lymphoprolifératif (voir la « description » ci-après).

Fréquence indéterminée : éosinophilie.

### **Affections du système immunitaire**

Rare : réactions allergiques, choc anaphylactique, hypogammaglobulinémie.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent : apparition du diabète.

### **Affections psychiatriques**

Peu fréquent : dépression, confusion.

Rare : altérations de l'humeur.

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.

Peu fréquent : étourdissements, ~~confusion, dépression.~~

Très rare : ~~troubles de la vision,~~ algies, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, dysgueusie (goût métallique), convulsions, méningisme, ~~méningite aseptique aiguë,~~ paralysie.

Fréquence indéterminée : encéphalopathie/leucoencéphalite.

### **Affections oculaires**

Rare : troubles visuels, qui peut être associées à la neuropathie optique.

Très rare : ~~baisse de la vision,~~ rétinopathie.

### **Affections cardiaques**

Rare : péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.

### **Affections vasculaires**

Rare : hypotension, accidents thromboemboliques.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent : pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.

Rare : fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit.

Fréquent : ulcérations buccales, diarrhées.

Peu fréquent : pharyngite, entérite, vomissements.

Rare : ulcères gastro-intestinaux.

Très rare : hématurie, hémorragies abondantes, colectasie.

### **Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.4)**

Très fréquent : élévation des transaminases.

Peu fréquent : cirrhose, fibrose et stéatose hépatique, hypoalbuminémie.

Rare : hépatite aiguë.

Très rare : insuffisance hépatique.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : exanthème, érythème, prurit.

Peu fréquent : photosensibilisation, alopecie, augmentation des nodosités rhumatismales, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.

Rare : hyperpigmentation, acné, ecchymoses.

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell), hyperpigmentation des ongles, panaris aigu, furonculose, télangiectasies.

### **Affections cardiaques**

Rare : péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.

### **Affections vasculaires**

Rare : hypotension, accidents thromboemboliques.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent : pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.

Rare : fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.

Fréquence indéterminée : épistaxis, hémorragie alvéolaire pulmonaire.

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales.

Fréquent : ulcérations buccales, diarrhées.

Peu fréquent : pharyngite, ulcères et saignements gastro-intestinaux, entérite, vomissements, pancréatite.

Rare : ulcères gastro-intestinaux, gingivite.

Très rare : hématurie, hémorragies abondantes, colectasie.

### **Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.4)**

Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique (élévation des transaminases — l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).

Peu fréquent : cirrhose, fibrose et stéatose hépatique, hypoalbuminémie.

Rare : hépatite aiguë.

Très rare : insuffisance hépatique.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : exanthème, érythème, prurit.

Peu fréquent : photosensibilisation, alopecie, augmentation des nodosités rhumatismales, ulcères cutanés, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.

Rare : hyperpigmentation, acné, pétéchies, ecchymoses, vascularite allergique.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent : inflammation et ulcération de la vessie, diminution de la fonction rénale, troubles de la miction.

Rare : insuffisance rénale, oligurie, anurie, déséquilibres électrolytiques.

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Peu fréquent : inflammation et ulcération vaginales.

Très rare : diminution de la libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, aménorrhées, pertes vaginales.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Rare : réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, sepsis, difficultés de cicatrisation, hypogammaglobulinémie.

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Cependant, des effets indésirables sévères pouvant même survenir à faibles doses, une surveillance régulière et fréquente des patients s'avère indispensable.

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell), hyperpigmentation des ongles, panaris aigu, furonculose, télangiectasies.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.

Rare : fracture de fatigue.

Fréquence indéterminée : ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lymphoprolifératif).

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent : inflammation et ulcération de la vessie, diminution de la fonction rénale, troubles de la miction.

Rare : insuffisance rénale, oligurie, anurie, déséquilibres électrolytiques.

Fréquence indéterminée : protéinurie.

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Peu fréquent : inflammation et ulcération vaginales.

Très rare : diminution de la libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, aménorrhées, pertes vaginales.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Rare : ~~réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique,~~ fièvre, ~~conjonctivite, infection, sepsis,~~ difficultés de cicatrisation, ~~hypogammaglobulinémie.~~

Fréquence indéterminée : asthénie.

### **Description de certains effets indésirables**

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Cependant, des effets indésirables sévères pouvant même survenir à faibles doses, une surveillance régulière et fréquente des patients s'avère indispensable.

Lymphome/syndrome lymphoprolifératif : des cas particuliers de lymphomes et d'autres syndromes lymphoprolifératifs, qui ont diminué dans un certain nombre de cas après l'interruption du traitement par méthotrexate, ont été rapportés.

L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (telles que sensations de cuisson, érythème, œdème, décoloration, prurit, démangeaisons sévères et douleurs) régressant pendant le traitement, ont été observées.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

[...]

L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (telles que sensations de cuisson, érythème, œdème, décoloration, prurit, démangeaisons sévères et douleurs) régressant pendant le traitement, ont été observées.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (~~Ansm~~ **ANSM**) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

[...]