



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} mars 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

LEDERTREXATE 25 mg, solution injectable
Ampoule de 1 ml (316 021-8)

LEDERTREXATE 5 mg, solution injectable
Ampoule de 2 ml (315 012-5)

LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable
Ampoule de 2 ml (315 014-8)

Laboratoire BIODIM

méthotrexate

Date de l'AMM : Validation le 15/09/1999

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

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

LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable: Visa le 25/07/1977

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1.1. Principe actif

méthotrexate

1.2. Indications

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

A haute dose essentiellement

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

1.3. Posologie

Voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire

- **Doses conventionnelles**

- Choriocarcinome placentaire : de 15 à 30 mg/m²/jour pendant 3 jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.

- Autres tumeurs solides : 30 à 50 mg/m², les intervalles entre les cures varient de 1 semaine à 1 mois. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé en association.

- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement de maintenance à la dose de 15 à 50 mg/m². La fréquence d'administration est fonction du type de leucémie et du protocole choisi.

- **Hautes doses**

L'administration du méthotrexate à haute dose se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Le dosage du méthotrexate sanguin peut être utile pour conduire cette thérapeutique.

- Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : le méthotrexate est principalement utilisé au cours du traitement de consolidation et de prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central : à la dose de 3 g/m²/jour pouvant aller jusqu'à 8 g/m².

- Ostéosarcome : administration en pré-opératoire de cures hebdomadaires en perfusion de 8 à 12 g/m². En cas de bonne réponse, il est pratiqué 6 cycles en postopératoire.

- Lymphome malin non hodgkinien : le méthotrexate est principalement utilisé à forte dose de 1 à 3 g/m².

Voie intra-artérielle

Elle est réservée à certaines variétés de tumeurs, notamment en fonction de leur localisation anatomique. Dose usuelle : 25 à 50 mg par 24 heures, en dilution dans 1000 à 1500 ml de solution glucosée isotonique.

Voie intra-rachidienne

Prévention et traitement des localisations méningées : habituellement 10 mg/m² sans dépasser 15 mg.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 14 février 2001-Réévaluation

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01B	: ANTIMETABOLITES
L01BA	: ANALOGUES DE L'ACIDE FOLIQUE
L01BA01	: Méthotrexate

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres spécialités à base de méthotrexate utilisées en oncologie.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités ayant des indications comparables à celles de LEDERTREXATE.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les études fournies n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier le service médical rendu par ces spécialités dans les indications suivantes :

- Choriocarcinomes placentaires
- Adénocarcinomes mammaires : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes vésicaux.
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.
- A haute dose essentiellement
 - o Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
 - o Lymphomes malins non hodgkiniens.
 - o Ostéosarcomes.

Concernant les indications ci dessous :

- Adénocarcinomes ovariens : traitement adjuvant ou après rechute :

La firme a fourni un abstract qui ne peut être pris en compte par la Commission de Transparence.

- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures VADS) :

Cinq études ont été fournies dans le dossier :

- o Etude GUPTA & al¹ et l'étude RODRIGUEZ-CALINDO & al² :

ces études ne sont pas prises en compte car la posologie de méthotrexate utilisée est supérieure à celles indiquées par l'AMM en France.

- o Etude PIVOT et al³ :

Cette étude n'a pas été prise en compte car elle compare le méthotrexate au nolatrexed (THYMITAQ), spécialité non commercialisée en France.

- o Les études de phase II (OKUNO & al⁴ et MORONI & al⁵) :

Ces études non comparatives ne peuvent pas être prises en compte par la Commission de Transparence.

- Carcinomes bronchiques à petites cellules :

Aucune étude clinique n'a été fournie dans cette indication.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment utilisée en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

¹ GUPTA N.K., SWINDELL R. Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001;13(5):339-44.

² RODRIGUEZ-GALINDO C, WOLFORD M, CASTELBERRY RP, SWANSON GP, LONDON WB, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2005 Feb 15;103(4):850-7.

³ PIVOT X, WADLER S, KELLY C, ROXER R, TORTOCHAUX J, STERN J et al. Result of two randomized trials comparing nolatrexed (Thymitaq) versus methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Ann Oncol 2001 Nov;12(11):1595-9.

⁴ OKUNO SH, MAILLIARD JA, SUMAN VJ, EDMONSON JH, CREAGAN ET, et al. Phase II study of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory or alimentary passages of the head and neck. Cancer 2002 Apr 15;94(8):2224-31.

⁵ MORONI M, GIANNETTA L, GELOSA G, SECONDINO S, CHILLURA G, et al. Second-line chemotherapy with bleomycin, methotrexate, and vinorelbine (BMV) for patients with squamous cell carcinoma of the head, neck and oesophagus (SCC-HN&E) pretreated with a cisplatin-containing regimen: a phase II study. J Chemother 2003 Aug;15(4):394-9.

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- **CHORIOCARCINOMES PLACENTAIRES⁶ :**

La maladie trophoblastique gravidique (MTG) est une forme rare de tumeur maligne. Il en existe plusieurs types : la môle hydatiforme, la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur trophoblastique placentaire.

Le choriocarcinome est une urgence médicale, la croissance tumorale est très rapide. Il existe un haut risque hémorragique et un risque d'insuffisance respiratoire aiguë⁷.

- **ADENOCARCINOMES MAMMAIRE ET OVARIEN : TRAITEMENT ADJUVANT OU APRES RECHUTE.**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il engage le pronostic vital. Les facteurs de risque sont multiples, à composante hormonale, génétique et environnementale. Les cancers du sein in situ sont confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobules. D'autres tumeurs du sein sont invasives ou infiltrantes et sont considérées comme des stades localement avancés. Ces cancers débutent dans les canaux galactophores ou dans les lobules du sein, mais ont déjà attaqué les parois des canaux ou des glandes pour envahir le tissu adipeux mammaire avoisinant.

La gravité du cancer du sein invasif est fortement déterminée par le stade de la maladie.

Le cancer de l'ovaire est la 5ème cause de décès par cancer chez la femme et premier des cancers gynécologiques⁸

- **CARCINOMES DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES^{9,10} :**

Ces cancers entraînent plus de 10 000 décès annuels, ils déterminent chez l'homme 15% et chez la femme 2% de la mortalité par cancer. Les facteurs de risque essentiels sont le tabagisme et l'alcoolisme chronique.

- **CARCINOMES VESICAUX¹¹ :**

Le cancer de la vessie est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme.

La localisation vésicale représente 90% de l'ensemble des tumeurs urothéliales. Ces tumeurs constituent un groupe hétérogène, tant par leur mode de révélation, que par leur potentiel évolutif et leur réponse aux traitements

L'âge moyen de survenue est de 65 ans.

- **CARCINOMES BRONCHIQUES A PETITES CELLULES.**

Cette tumeur, d'origine neuro-endocrine favorisée par le tabagisme, représente 10 à 20% des carcinomes bronchiques. Deux stades sont définis de façon pragmatique, en fonction d'un critère de faisabilité thérapeutique: un stade localisé et un stade étendu.

⁶ A.H.Gerulath.Maladie trophoblastique gravidique. JOGC, mai 2002 ;1-6

⁷ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Maladies trophoblastiques.

⁸ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- cancer de l'ovaire

⁹ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

¹⁰ BRUGERE J , Voies aérodigestives supérieures, FNCLCC, le dictionnaire des cancers.

¹¹L. Zelek. Réseaux Cancer N°13, mars 2003

- LOCALISATIONS MENINGEES TUMORALES¹² :

La localisation méningée tumorale est la cause de décès dans 40% des cas.

20% des tumeurs solides se compliquent de métastases cérébrales symptomatiques.

50% des métastases cérébrales symptomatiques sont multiples.

- LEUCEMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Elles prédominent chez l'enfant et représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. En 2000 l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France¹³. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de 15 ans et moins et de 47% pour les patients de plus de 15 ans¹⁴.

- LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS:

Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des cancers liés à une prolifération maligne des cellules lymphoïdes et dont la localisation tumorale est ganglionnaire.

Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes.

Ils atteignent aussi bien le sujet âgé que l'adulte jeune, l'adolescent et l'enfant. Ils représentent le 3^{ème} cancer de l'enfant en fréquence³. En 2000 près de 10000 cas de lymphome non hodgkinien ont été diagnostiqués en France³. Leur pronostic dépend du type de lymphome et de l'âge du patient. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un lymphome malin non hodgkinien, tous âges confondus, est de 55%³.

- OSTEOSARCOME^{15,16} :

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse survenant surtout au niveau de la métaphyse des os longs et plus particulièrement au niveau des genoux. Il concerne majoritairement l'adolescent. L'âge moyen de survenue de l'ostéosarcome chez l'enfant est de 14 ans.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités sont à visée curative.

- CHORIOCARCINOMES PLACENTAIRES¹⁷ :

Les patientes à faible risque (score OMS ≤4) souffrant de maladie métastatique ou non sont traitées par chimiothérapie à agent unique soit le méthotrexate ou la dactinomycine.

Les patientes à risque moyen (score OMS : 5 à 7) sont habituellement traitées par chimiothérapie à agents multiples, soit MAC (méthotrexate, dactinomycine, cyclophosphamide ou chlorambucil) ou EMA (étoposide, méthotrexate, dactinomycine). On peut aussi recourir à une chimiothérapie à agent unique.

Les patientes à risque élevé (score OMS ≥ 8) sont habituellement traitées par chimiothérapie à agents multiples EMA/CO (étoposide, méthotrexate, dactinomycine alternant à intervalles hebdomadaires avec vincristine et cyclophosphamide) et recours sélectif à la chirurgie et à la radiothérapie.

En cas d'échec, on a recours au protocole EP/EMA (étoposide, cisplatine ;étoposide, méthotrexate, dactinomycine) et à la chirurgie.

La tumeur trophoblastique placentaire non métastatique est traitée par hystérectomie. La maladie métastatique est traitée par chimiothérapie, le plus couramment par EMA/CO.

Ces spécialités possèdent une toxicité hématopoïétique, rénale, hépatique, digestive, cutanéomuqueuse, pulmonaire, et neurotoxique. Peuvent s'ajouter à cela des

¹² GERCOR - Recommandations Thérapeutiques- Référentiels- Métastases cérébrales des tumeurs solides

¹³ BEH N°41-42/2003. Surveillance du cancer

¹⁴ F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

¹⁵ E. Fabre – Guillevin, L. Zelek. Réseaux Cancer n°08 Dec 2001

¹⁶ Bulletin du cancer vol 86,N°2,159-76.février 1999

¹⁷ A.H.Gerulath.Maladie trophoblastique gravidique. JOGC, mai 2002 ;1-6

manifestations allergiques ou des manifestations toxiques générales sévères qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans cette indication.

- ADENOCARCINOMES MAMMAIRE ET OVARIEN : TRAITEMENT ADJUVANT OU APRES RECHUTE.

Traitement adjuvant du carcinome mammaire :

Dans le cancer du sein localisé avec des récepteurs hormonaux (oestrogènes et/ou progestatifs) positifs, le traitement adjuvant comporte une hormonothérapie faisant suite dans la majorité des cas à une chimiothérapie^{18, 19}.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards garde encore une place dans cette indication, dans le cadre du protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile).

Traitement adjuvant du carcinome ovarien :

Rechute plus de 6 mois après la dernière administration de platine : reprise d'un protocole à base de platine.

Rechute moins de 6 mois après la dernière administration de platine : topotecan, doxorubicine, 5 fluoro-uracile, gemcitabine, altretamine.²⁰

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards n'a plus de place dans le traitement adjuvant ou après rechute des adénocarcinomes. Les taxanes, Hycamtin, Caelyx sont utilisés dans cette indication.

- CARCINOMES DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES:

Les indications thérapeutiques dépendent étroitement de la localisation tumorale, du stade TNM, de l'âge et du terrain, et de l'histologie de la tumeur. Si l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie d'une tumeur de la tête et du cou peuvent chacune avoir à elle seule une visée curative dans de nombreux cas, la chimiothérapie est un traitement d'appoint qui est associé à la chirurgie ou à la radiothérapie dans des indications limitées²¹.

La radiothérapie est le traitement de base des tumeurs et des adénopathies pour lesquelles la chirurgie n'est pas réalisable ou jugée trop mutilante.

Les médicaments oncostatiques les plus utilisés en cancérologie ORL sont le cisplatine, le carboplatine et le 5-fluoro-uracile²².

Les autres médicaments actifs sont les taxanes, la mitomycine C et le méthotrexate²³.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards garde une place importante dans cette indication.

¹⁸ J. Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 684-90

¹⁹ J Clin Oncol. 2003 June 15;21(12):2276-81

²⁰ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- cancer de l'ovaire

²¹ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

²² J-J. Mazon. Réseaux Cancer N°14, juin 2003

²³ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

▪ CARCINOMES VESICAUX²⁴ :

Traitement des formes superficielles

On rappelle que 15 à 20% de ces tumeurs qui représentent près de 80% de l'ensemble des tumeurs de vessie peuvent évoluer vers un cancer infiltrant. Pour ces tumeurs le traitement de référence reste la résection transurétrale.

L'indication d'un traitement complémentaire pour ces TSV dépend du risque de récurrence et de progression tumorale.

Pour les TSV de faible risque,, uniques, la résection seule est suffisante si elle est suivie d'une surveillance endoscopique.

Puis en fonction du risque attribué à la tumeur, la prise en charge est la suivante :

- ❖ pour les tumeurs à faible risque, le traitement conservateur doit être suivi d'une surveillance régulière (cystoscopie et/ou cytologie urinaire). Une IPOP unique d'Amétycine est le seul traitement adjuvant de la résection à envisager.
- ❖ pour les tumeurs à risque intermédiaire, une instillation immédiate d'Amétycine dans les 24 heures suivant la résection, semble réduire de 50 % le taux de récurrence et diminuer la durée du traitement préventif par instillation. Les instillations d'IMMUCYST peuvent être discutées dans le traitement de ce type de tumeurs. Cependant, pour les tumeurs de risque intermédiaire, le BCG n'a pas montré de supériorité par rapport à Amétycine.
- ❖ pour les tumeurs à haut risque, le traitement repose sur la résection endoscopique complète suivie à 3 ou 4 semaines d'un traitement adjuvant par instillation endovésicale de BCG de préférence à la chimiothérapie intravésicale par Amétycine. La persistance ou la réapparition d'un cancer superficiel peut conduire à la cystectomie en cas d'échec d'un deuxième traitement intravésical. Ces tumeurs sont en suite surveillées au long cours par cytologie, échographie et cystoscopie.

Traitement des formes infiltrantes

La cystectomie, la radiothérapie et la chimiothérapie avec le protocole M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine).

Ce schéma tend à être supplanté par de nouveaux agents (gemcitabine, paclitaxol)

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards garde une place dans cette indication. Il représente une des 4 molécules du protocole MVAC, qui garde une indication chez les patients jeunes, de bon pronostic, sans métastase viscérale.

▪ CARCINOMES BRONCHIQUES A PETITES CELLULES.

Une polychimiothérapie à base de sels de platine est préférable à une monothérapie. La survie et les symptômes sont améliorés.

L'irradiation thoracique apporte un bénéfice sur la survie des formes localisées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards n'a plus de place dans le traitement des carcinomes bronchiques à petites cellules. Il ne fait plus partie des protocoles standards (Cisplat-VP16,CDE...) utilisés actuellement.

▪ LOCALISATIONS MENINGEES TUMORALES²⁵ :

Les localisations méningées des tumeurs sont traitées par radiothérapie et chimiothérapies intrathécales : méthotrexate, cytarabine et thiotepa.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

²⁴L. Zelek. Réseaux Cancer N°13, mars 2003

²⁵ Chamberlain.MC. Neoplastic meningitis. Semin Neurol 2004 Dec, 24(4) :363-74

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans cette indication.

▪ LEUCEMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES :

Leur prise en charge comporte trois phases :

- o l'induction qui vise à une rémission complète, comporte anthracycline, vincristine et prednisone ; l'asparaginase et/ou le cyclophosphamide peuvent être associés. Ils permettent d'obtenir des rémissions complètes dans 75 à 90% des cas.
- o la consolidation, comporte mercaptopurine, cyclophosphamide et cytarabine.

Une prophylaxie neuroméningée, généralement par administration de méthotrexate intrathécale, est réalisée. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie en consolidation a été utilisée dans le but de réduire les phénomènes de résistance aux agents cytotoxiques et d'obtenir des taux thérapeutiques plus élevés dans le liquide céphalorachidien²⁶.

- l'entretien, associe de la mercaptopurine et du méthotrexate à intervalles réguliers, en alternance avec les médicaments utilisés lors du traitement d'induction. La durée du traitement d'entretien est classiquement de 2 ans. Elle tend cependant à être prolongée dans la plupart des études récentes, compte-tenu de la survenue de rechutes au-delà de 2 ans de rémission complète.

L'allogreffe de moelle doit être envisagée chez les sujets jeunes avec donneur HLA compatible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa:

- ✓ le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans le traitement d'entretien des LAL.
- ✓ le méthotrexate à hautes doses garde une place majeure dans le traitement de consolidation et dans la prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central.

▪ LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS :

Leur traitement en première intention fait appel à deux types d'association de plusieurs cytotoxiques, selon le type de lymphomes : l'association CHOP qui comporte le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone, ou l'association ACVBP qui comporte l'adriamycine, le cyclophosphamide, la vindésine, la bléomycine et la prednisone.

L'anticorps anti-CD 20, le rituximab peut également être employé seul ou en association dans certains types de lymphomes de type B.

Le traitement des lymphomes lymphoblastiques comporte de l'asparaginase en association avec d'autres cytotoxiques.

Le traitement intensif par autogreffe de cellules souches est parfois indiqué, soit en première ligne, soit en cas de rechute. La radiothérapie ne conserve que quelques indications de plus en plus limitées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à hautes doses garde une place majeure dans cette indication.

²⁶ Thomas X, Le Q.H. Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës de l'adulte. Bull. Cancer 2003 ; 90 (10) : 833-50.

- **OSTEOSARCOMES²⁷** :

Les molécules les plus utilisées en chimiothérapie sont le méthotrexate, l'adriamycine, le cisplatine et l'ifosfamide.

En ce qui concerne la radiothérapie, elle est limitée aux cas inopérables.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, le méthotrexate à hautes doses garde une place majeure dans cette indication.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est **important** dans les indications suivantes :

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

A haute dose essentiellement

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

Le service médical rendu par ces spécialités est **faible** dans les indications suivantes :

- Adénocarcinomes ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes bronchiques à petites cellules.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100%

²⁷ E. Fabre – Guillevin, L. Zelek. Réseaux Cancer n°08 Dec 2001