



AVIS

1^{er} mars 2006

1

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

méthotrexate

1.2. Indications

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

Oncologie

- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

Rhumatologie

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.

Dermatologie

- Psoriasis de l'adulte :
Rhumatisme psoriasique, psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes), érythrodermie psoriasique, psoriasis pustuleux généralisé.

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg, solution injectable

Oncologie

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : 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.

À 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.

Rhumatologie :

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.

Dermatologie :

- Psoriasis vulgaire sévère et généralisé, particulièrement le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique de l'adulte, ne répondant pas aux traitements conventionnels.

METHOTREXATE 50 mg, solution injectable

Oncologie :

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : 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.

À 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

Pour chaque indication, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

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

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg comprimé

Avis de la commission du 14 février 2001 - réévaluation

Service médical rendu insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles dans les indications suivantes :

- choriocarcinome placentaire
- adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute
- carcinomes bronchiques à petites cellules
- leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.
- carcinomes des voies aérodigestives supérieures
- carcinomes vésicaux

Avis de la commission du 4 janvier 2006

Service médical rendu important dans les extensions d'indications suivantes :

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.

- Psoriasis de l'adulte :
 - rhumatisme psoriasique,
 - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
 - érythrodermie psoriasique,
 - psoriasis pustuleux généralisé.

METHOTREXATE BELLON 5 mg, solution injectable

Avis de la commission du 05 mai 1999

(substitution du dosage 5 mg lyophilisat et solution pour usage parentéral par 5 mg/2ml solution injectable)

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Taux de remboursement : 100%

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Service médical rendu important dans les indications suivantes :

- Choriocarcinome placentaire
- Adénocarcinome mammaire : traitement adjuvant ou après rechute
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement d'entretien
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales

Avis de la commission du 4 janvier 2006

Service médical rendu important dans les extensions d'indications suivantes :

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte, ne répondant pas aux traitements conventionnels.
- Psoriasis vulgaire sévère et généralisé particulièrement le psoriasis en plaques

METHOTREXATE BELLON 25 mg, solution injectable

Avis de la commission du 05 mai 1999

(substitution du dosage 20 mg lyophilisat par 25 mg solution injectable)

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités.

Rappel : inscription du dosage initial 20 mg au J.O du 31 juillet 1986.

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Service médical rendu important dans les indications suivantes :

- Choriocarcinome placentaire
- Adénocarcinome mammaire : traitement adjuvant ou après rechute
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement d'entretien
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales

Avis de la commission du 7 mai 2003

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

- Choriocarcinome placentaire
- Adénocarcinomes mammaire : traitement adjuvant ou après rechute
- Carcinomes vésicaux
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement d'entretien
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales

Taux de remboursement : 100%

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- Adénocarcinome ovarien : traitement adjuvant ou après rechute
- Carcinome bronchique à petites cellules
- Carcinomes des voies aéro-digestives supérieures

Avis de la commission du 4 janvier 2006

Service médical rendu important dans les extensions d'indications suivantes :

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte, ne répondant pas aux traitements conventionnels.
- Psoriasis vulgaire sévère et généralisé particulièrement le psoriasis en plaques

METHOTREXATE BELLON 50 mg, solution injectable

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Service médical rendu important dans les indications suivantes :

- Choriocarcinome placentaire
- Adénocarcinome mammaire : traitement adjuvant ou après rechute
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement d'entretien

À 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.

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

3.2.1. Médicaments de comparaison

ONCOLOGIE

Ce sont les spécialités à base de méthotrexate utilisées en oncologie :

- LEDERTREXATE 25 mg, solution injectable
- LEDERTREXATE 5 mg, solution injectable
- LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable
- NOVATREX 2,5 mg, comprimé

RHUMATOLOGIE

Polyarthrite rhumatoïde

Une seule spécialité à base de méthotrexate est indiquée dans la polyarthrite rhumatoïde : NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Arthropathie idiopathique juvénile

Néant. Aucune spécialité à base de méthotrexate n'est indiquée dans l'arthropathie idiopathique juvénile.

DERMATOLOGIE

Psoriasis

Une seule spécialité à base de méthotrexate est indiquée dans le psoriasis : NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Rhumatisme psoriasique

Néant. Aucune autre spécialité à base de méthotrexate n'est indiquée dans le rhumatisme psoriasique.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

ONCOLOGIE

Ce sont les médicaments antinéoplasiques prescrits dans des indications similaires.

RHUMATOLOGIE

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte :

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

Arthropathie idiopathique juvénile :

ENBREL 25 mg poudre et solvant pour solution injectable

L'ALLOCHRYSSINE (aurothiopropanolsulfonate) est également indiqué chez l'enfant dans le traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires, notamment de la polyarthrite rhumatoïde.

DERMATOLOGIE

Psoriasis :

Les traitements locaux :

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

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitrétine), ENBREL (étanercept), RAPTIVA (efalizumab), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine).

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB.

Rhumatisme psoriasique :

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

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée susceptible de modifier les avis de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

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

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. ONCOLOGIE

6.1.1.1. Caractère habituel de gravité

▪ CHORIOCARCINOMES PLACENTAIRES¹ :

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 aiguë².

▪ 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 gynécologiques³

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

² GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Maladies trophoblastiques.

³ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- cancer de l'ovaire

▪ **CARCINOMES DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES^{4,5} :**

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 VESICAUX⁶ :**

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.

▪ **PREVENTION ET TRAITEMENT DES LOCALISATIONS MENINGEES TUMORALES⁷ :**

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 AIGUËS 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 France⁸. 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 ans⁹.

▪ **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.

⁴ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

⁵ BRUGERE J , Voies aérodigestives supérieures, FNCLCC, le dictionnaire des cancers.

⁶ L. Zelek. Réseaux Cancer N°13, mars 2003

⁷ GERCOR - Recommandations Thérapeutiques- Référentiels- Métastases cérébrales des tumeurs solides

⁸ BEH N°41-42/2003. Surveillance du cancer

⁹ 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

▪ **OSTEOSARCOME^{10,11}** :

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.

6.1.1.2. Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités sont à visée curative.

▪ **CHORIOCARCINOMES PLACENTAIRES¹²** :

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 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.

D'après 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^{13, 14}.

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

D'après l'expertise de l'INCa¹⁵, le méthotrexate à doses standards garde encore une place dans cette indication, dans le cadre du protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile).

¹⁰ E. Fabre – Guillevin, L. Zelek. Réseaux Cancer n°0 8 Dec 2001

¹¹ Bulletin du cancer vol 86,N°2,159-76.février 1999

¹² A.H.Gerulath.Maladie trophoblastique gravidique. JOGC, mai 2002 ;1-6

¹³ J. Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 684-90

¹⁴ J Clin Oncol. 2003 June 15;21(12):2276-81

¹⁵ Institut National du Cancer : Place en pratique clinique des molécules anticancéreuses commercialisées depuis plus de 10 ans. 14 décembre 2005.

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.¹⁶

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

D'après 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 limitées¹⁷.

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-uracile¹⁸.

Les autres médicaments actifs sont les taxanes, la mitomycine C et le méthotrexate¹⁹.

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

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

▪ **CARCINOMES VESICAUX²⁰ :**

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. Plusieurs médicaments ont été testés en instillations vésicales dont le thiotépa, les anthracyclines et la mitomycine.

IMMUCYST est également utilisé.

Les instillations peuvent être utilisées dans les formes superficielles de grade 1-2 récidivantes et diminuent le risque de rechute.

Par contre 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).

¹⁶ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- cancer de l'ovaire

¹⁷ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

¹⁸ J-J. Mazeron. Réseaux Cancer N°14, juin 2003

¹⁹ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Tête et cou

²⁰ L. Zelek. Réseaux Cancer N°13, mars 2003

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

D'après 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.

D'après 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 TUMORALES²¹ :**

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.

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

▪ **LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES :**

Leur prise en charge comporte trois phases :

- 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.
- 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 céphalorachidien²².

- 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.

D'après l'expertise de l'INCa:

- ✓ le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans le traitement d'entretien des LAL.

²¹ Chamberlain.MC. Neoplastic meningitis. Semin Neurol 2004 Dec, 24(4) :363-74

²² Thomas X, Le Q.H. Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës de l'adulte. Bull. Cancer 2003 ; 90 (10) : 833-50.

- ✓ 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.

Le rituximab peut également être employé seul ou en association dans certains types de lymphomes.

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.

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

▪ **OSTEOSARCOMES²³ :**

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.

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

6.1.1.3. 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 le traitement des :

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

6.1.2. RHUMATOLOGIE

▪ **POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ARTHROPATHIE IDIOPATHIQUE JUVENILE**

Caractère habituel de gravité

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

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables dans ces indications est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités dans ces indications est important.

6.1.3. DERMATOLOGIE

▪ **PSORIASIS SEVERE NECESSITANT UN TRAITEMENT PAR VOIE SYSTEMIQUE**

Caractère habituel de gravité

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

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est important

▪ **RHUMATISME PSORIASIQUE**

Caractère habituel de gravité

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

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

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 : Adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %