



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

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

laboratoires NORDIC PHARMA

méthotrexate disodique

liste I

Date de l'AMM : 11 janvier 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

méthotrexate disodique

1.2. Originalité

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

1.3. Indications

Metobject est indiqué dans le traitement :

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

1.4. Posologie

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

Posologie destinée aux patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, à administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

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

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

Patients atteints d'insuffisance rénale :

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

Clairance de la créatinine (ml/min) :

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

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

Utilisation chez les patients âgés :

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

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

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

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Spécialités à base de méthotrexate indiquées dans la polyarthrite rhumatoïde :

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Remarque :

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

Médicaments à même visée thérapeutique

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

Arthropathie idiopathique juvénile

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Médicaments à même visée thérapeutique

ENBREL 25 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

Psoriasis

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

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

Les traitements systémiques :

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

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB.

Rhumatisme psoriasique

Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

METHOTREXATE BELLON 5 mg et 25 mg solution injectable

Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude double aveugle a comparé l'efficacité du METOJECT en administration sous-cutanée à celle du méthotrexate administré par voie orale chez 384 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Une analyse intermédiaire non prévue au protocole portant sur 294 patients a été présentée. Cette analyse ne peut être retenue par la commission de la transparence.

3.2. Effets indésirables

Une étude de phase II, ouverte non comparative a évalué la tolérance locale de METOJECT chez 69 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont été traités pendant 6 semaines. Le profil de tolérance du METOJECT a été satisfaisant dans cette étude.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Polyarthrite rhumatoïde et Arthropathie idiopathique juvénile

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

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

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par la polyarthrite rhumatoïde (PR) est important. Celui induit par l'arthropathie juvénile sévère et active est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

La prise en charge des patients atteints de PR et d'arthropathie idiopathique juvénile est un besoin de santé publique. Au vu des données disponibles, il

* en cours d'évaluation par la commission de la transparence.

est possible de considérer que le méthotrexate répond en partie à ce besoin qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la population des malades atteints de PR ou d'arthropathie idiopathique juvénile. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, le méthotrexate présente, pour ces indications, un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par le rhumatisme psoriasique de forme active est modéré.

Au vu des données disponibles, il est possible de considérer que le méthotrexate répond en partie au besoin de prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la population des malades atteints de rhumatisme psoriasique. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, le méthotrexate présente pour cette indication, un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par METOJECT est important.

Psoriasis sévère nécessitant un traitement par voie systémique

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

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

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population susceptible de bénéficier du traitement dans la mesure où celle-ci ne concerne qu'un sous groupe de patients.

La prise en charge des patients atteints de psoriasis sévère est un besoin de santé publique. Au vu des données disponibles, il est possible de considérer que le méthotrexate répond en partie à ce besoin qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la population des malades atteints de psoriasis sévère. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, le méthotrexate présente pour cette indication, un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Cette spécialité est un médicament de première intention.
Le service médical rendu par METOJECT est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'ensemble des indications de l'AMM, METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate.

La commission souligne que METOJECT a la particularité de permettre une administration par voie sous cutanée et de ne pas nécessiter une préparation extemporanée par un personnel qualifié.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique.

Les AINS et les corticoïdes sont utilisés durant les phases cliniquement actives de la maladie : ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace et, si nécessaire, leur usage peut être prolongé sous réserve d'une tolérance satisfaisante.

Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond. Le méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde.

Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse.

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

Arthropathie idiopathique juvénile

La stratégie thérapeutique dépend de la forme de l'arthropathie idiopathique juvénile (systémique, oligo ou polyarticulaire) et fait systématiquement appel aux AINS et aux injections intra-articulaires corticoïdes.

Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention.

Il a démontré son efficacité dans les formes oligo et polyarticulaires.

En cas d'inefficacité ou de non réponse au méthotrexate, il est recommandé d'utiliser l'étanercept.

Psoriasis

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Les traitements systémiques dans le traitement des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), le méthotrexate, la ciclosporine et les agents biologiques (étanercept, efalizumab).

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

Selon les experts, le méthotrexate en dépit de ses effets indésirables hépatiques graves, constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. Il doit être utilisé de préférence à la ciclosporine sauf chez le sujet jeune, compte tenu des risques sur la fertilité.

Le méthotrexate présente moins de risque de carcinomes cutanés à long terme, d'atteinte rénale et d'HTA que la ciclosporine.

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

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

Chez les patients adultes non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, un traitement par l'étanercept, l'efalizumab ou l'infliximab peut être envisagé.

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

4.4. Population cible

Polyarthrite rhumatoïde

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients. Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate soit 58 000 à 156 000 patients.

Par ailleurs, selon les experts, environ 20% des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde traités par le méthotrexate sont susceptibles de relever d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable.

Par conséquent, la population cible de METOJECT serait comprise entre 12 000 et 32 000 patients.

Arthropathie idiopathique juvénile

Il y aurait environ 3000 enfants souffrant d'arthropathie idiopathique juvénile (Orphanet). Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond type méthotrexate.

La population cible du méthotrexate est donc environ de 1000 patients.

Selon les experts, la proportion de patients traités par le méthotrexate susceptibles de relever d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable serait d'environ 20%.

Par conséquent, la population cible de METOJECT serait de l'ordre de 200 patients.

Psoriasis

La fréquence du psoriasis serait d'environ 1,5 % en France, soit 675 000 adultes¹. Le nombre de patients justifiables du méthotrexate est probablement limité et difficilement quantifiable en l'absence de données épidémiologiques précises.

Rhumatisme psoriasique

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

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

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

Selon les experts, la proportion de patients traités par le méthotrexate susceptibles de relever d'un traitement par méthotrexate sous forme injectable serait d'environ 20%.

Par conséquent, la population cible de METOJECT serait comprise entre 8 800 et 10 600 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

5.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

5.5.2 Taux de remboursement : 65%

¹ S. Perrot- André et al. Epidémiologie et génétique du rhumatisme psoriasique. Rev. Rhum. 2002 ; 69 : 604-7.