



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

méthotrexate

METHOTREXATE BIODIM 5 mg, solution injectable

Ampoule de 2 ml (CIP : 34009 315 012 5 1)

METHOTREXATE BIODIM 25 mg, solution injectable

Ampoule de 1 ml (CIP : 34009 316 021 8 7)

LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable

Ampoule de 2 ml (CIP : 34009 315 014 8 0)

Laboratoire BIODIM

Code ATC	L01BA01 (analogue de l'acide folique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Pour les spécialités <u>METHOTREXATE BIODIM 5 mg et 25 mg, solution injectable</u> : « ONCOLOGIE : • Choriocarcinome placentaire. • Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute. • Carcinomes de bronches à petites cellules. • Carcinomes des voies aérodigestives supérieures. • Carcinomes vésicaux. • Prévention et traitement des localisations méningées tumorales. • Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien. <i>A haute dose essentiellement :</i> • 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 sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

DERMATOLOGIE :

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

Pour la spécialité LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable :

« ONCOLOGIE :

- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Visa : 25/07/1977 Date initiale (procédure nationale) : 15/09/1999 Dernier rectificatif : 04/02/2014	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 L L01 L01B L01BA L01BA01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Antimétabolites Analogues de l'acide folique Méthotrexate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} janvier 2006 (arrêté publié au JO du 31 janvier 2008) puis pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 1^{er} janvier 2011.

Il est à noter que les spécialités LEDERTREXATE 5 et 25 mg ont changé de nom suite au rectificatif d'AMM du 04 février 2014 et s'appellent désormais METHOTREXATE BIODIM 5 et 25 mg.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1^{er} mars 2006, la Commission a considéré que le SMR de la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE était **important** dans toutes les indications de l'AMM en **oncologie sauf dans le traitement des carcinomes bronchiques à petites cellules et des adénocarcinomes ovariens** pour lesquelles le SMR était **faible**.

Dans son avis d'inscription du 18 novembre 2009, la Commission a considéré que le SMR de la gamme METHOTREXATE BIODIM/ LEDERTREXATE était **important** dans les indications de **rhumatologie et de dermatologie**.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription de la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Pour les spécialités METHOTREXATE BIODIM 5 mg et 25 mg, solution injectable :

« ONCOLOGIE :

- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- 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.

RHUMATOLOGIE :

- Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,
- Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

DERMATOLOGIE :

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

Pour la spécialité LEDERTREXATE 50 mg, solution injectable :

« ONCOLOGIE :

- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues de la littérature. Seules ont été prises en compte les données pertinentes, en rapport avec les indications de l'AMM et réalisées aux posologies recommandées.

Les 3 études retenues sont présentées brièvement ci-dessous. Elles n'apportent pas de nouvelles informations concernant l'utilisation du méthotrexate.

- o L'étude de Asselin et al (2011)¹ avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de 4 cycles de méthotrexate (MTX) à haute dose (perfusion de 24h de 5g/m² aux semaines 4, 7, 10 et 13) en complément de la polychimiothérapie habituelle en termes de « survie sans événement » (event free survival, EFS) chez 436 patients âgés de 1 à 21 ans atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL-T) ou d'un lymphome lymphoblastique avancé (LL-T).
Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur l'EFS à 5 ans (critère de jugement principal) : 80,2% (± 2,8%) dans le groupe de patients traités par MTX haute dose versus 73,6% (± 3,1%) dans le groupe de patients non traités par MTX à haute dose (NS). Dans une analyse en sous-groupe, il a été observé une meilleure EFS à 5 ans chez les patients atteints d'une LAL-T traités par MTX par rapport à ceux non traités par MTX à haute dose. Cependant, aucune différence significative n'a été observée en termes d'EFS à 5 ans chez les patients atteints d'un LL-T, traités ou non par MTX à haute dose.
- o L'étude de Aebi et al (2011)² rapporte les résultats du suivi au long cours (suivi médian de 13,1 ans) des patientes incluses dans l'essai *International Breast Cancer Study Group, IBCSG IX*. Cet essai avait pour objectif principal d'évaluer le bénéfice de l'ajout de 3 cycles de 28 jours d'une polychimiothérapie CMF (cyclophosphamide PO 100 mg/m² de J1 à J14, méthotrexate IV 40 mg/m² à J1 et J8, 5-fluorouracile IV 600 mg/m² à J1 et J8) à un traitement par tamoxifène (20 mg/j) versus tamoxifène seul (20 mg/j) pendant 5 ans en termes de survie sans progression (SSP) chez 1669 patientes atteintes d'un cancer du sein exprimant ou non le récepteur d'estrogène (ER).
Après un suivi de 13 ans, les résultats confirment ceux de l'essai IBCSG IX (suivi médian à 5,9 ans), montrant un bénéfice de l'ajout de 3 cycles de CMF au tamoxifène uniquement chez les patientes post ménopausées ER négatives.
- o L'étude de phase II de Leone et al. (2014)³, randomisée, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante en termes de réponse objective (OR, rémission complète ou partielle) après 3 cycles soit du protocole FAC (fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) toutes les 3 semaines soit du protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile) toutes les 4 semaines chez 126 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade III. Après la phase d'induction, de nombreux examens médicaux ont été réalisés avant de procéder à la chirurgie pour les patientes dont la tumeur était opérable. Le protocole de l'étude prévoyait une radiothérapie puis à nouveau 6 cycles de chimiothérapie (FAC ou CMF). Les patientes dont les tumeurs étaient sensibles aux hormones étaient traitées par tamoxifène pendant 5 ans.
L'âge moyen était de 52 ans, 64% des patientes étaient ménopausées et 60% ER+. Cinquante-trois patientes (42%) ont été suivies pendant 16 ans.

¹ Asselin BL et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood*. 2011 Jul 28;118:874-83.

² Aebi S et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol*. 2011; 22:1981-7.

³ Leone JP et al. Sixteen years follow-up results of a randomized phase II trial of neoadjuvant fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) compared with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in stage III breast cancer: GOCS experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143:313-23.

Sur le critère principal de jugement, il n'a pas été observé de différence significative avec 61% d'OR dans le groupe de patients traités par FAC versus 66% d'OR dans le groupe CMF. Une incidence plus importante de leucopénie de grade 3-4, de thrombocytopénie et de stomatite a été observée dans le groupe de patients traités par CMF alors que l'alopécie a été plus souvent rapportée avec le protocole FAC.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil d'efficacité connu pour ces spécialités.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni une étude⁴ issue de la littérature dont l'objectif principal était de comparer la prévalence d'anomalies neurocognitives chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde appartenant à l'un des deux registres d'un groupe d'oncologie pédiatrique (*Pediatric Oncology Group*, POG) suivants P9605 (enfants à risque standard) ou P9201 (enfants à faible risque). Compte tenu du faible nombre de patients (total de 66 patients inclus, 38 issus du registre P9605 et 28 du registre P9201), du biais de sélection et de la clôture prématurée de l'étude (pour cause de faible recrutement), les données de cette étude ne sont pas détaillées.

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2009 au 30 juin 2013). Une synthèse bénéfice/risque couvrant la période du 1^{er} juillet 2013 au 31 mai 2015.

Sur la base de l'analyse des données du PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013, aucun nouveau risque potentiel important ou information potentielle importante n'ont été identifiés. Les nouveaux risques identifiés ont été les suivants :

- Interaction médicamenteuse avec le midazolam, induisant une hépatotoxicité liée au méthotrexate,
- Interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de la pompe à protons, induisant une augmentation des niveaux sanguins de méthotrexate,
- Interaction médicamenteuse avec les anti-TNF α , induisant une augmentation de l'immunosuppression,
- Risque de myélite après administration intrathécale.

Dans la dernière synthèse, aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été retenue. Les trois derniers risques identifiés cités ci-dessus font toujours l'objet d'une évaluation en cours.

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans le cadre d'une harmonisation de l'information produit sur les rubriques « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », « grossesse et allaitement » et « effets indésirables » sans apporter de nouvelles informations.

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

⁴ Duffner PK et al. Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36:8-15.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), METHOTREXATE BIODIM a fait l'objet de 4070 prescriptions (3591 prescriptions de METHOTREXATE BIODIM 5 mg). Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données LEDERTREXATE 50mg n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Les données de vente de METHOTREXATE BIODIM et LEDERTREXATE, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre février 2014 et janvier 2016 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Nom du produit et dosage		Données de vente GERS (unité)	
		CMA 02/2014	CMA 02/2015
METHOTREXATE BIODIM 5 mg inj	hôpital	417	361
	ville	46 852	40 489
TOTAL		47 269	40 850
METHOTREXATE BIODIM 25 mg inj	hôpital	19 679	20 069
	ville	63 793	53 437
TOTAL		83 472	73 506
LEDERTREXATE 50 mg inj	hôpital	6231	3674
	ville	2096	2000
TOTAL		8327	5674
TOTAL toute présentation		139 068	120 030

CMA = cumul mobile annuel

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Oncologie

Les données acquises de la science en oncologie, notamment sur les choriocarcinomes placentaires^{5,6}, les adénocarcinomes mammaires^{7,8,9} et ovariens^{10,11,12}, les carcinomes des voies aérodigestives supérieures^{13,14,15}, les carcinomes vésicaux^{16,17}, les carcinomes bronchiques à

⁵ Seckl MJ et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;00: 1–12.

⁶ Recommandations de bonne pratique. Maladies trophoblastiques gestationnelles : diagnostic et prise en charge. INCa/HAS. Avril 2010.

⁷ Senkus et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26:8-30.

⁸ Cardoso F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of Oncology 2014;00: 1–18.

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 1. 2016

¹⁰ Ledermann JA et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24:vi24–vi32.

¹¹ Golombo N et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012;23: vii20–vii26.

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 2.2015

¹³ Chan ATC et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012;23:vii83–vii85.

¹⁴ Gregoire V et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010;21:v184–v186.

¹⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck cancers. Version 1. 2015.

¹⁶ Bellmunt J et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25: iii40–iii48.

¹⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 2. 2015.

petites cellules^{18,19}, les localisations méningées tumorales^{20,21}, les leucémies aiguës lymphoblastiques^{22,23}, les lymphomes malins non hodgkiniens^{24,25} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} mars 2006, la place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

4.4.2 Rhumatologie et dermatologie

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte^{26,27}, l'arthrite juvénile idiopathique^{28,29}, le rhumatisme psoriasique de l'adulte^{30,31} et le psoriasis³² ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 novembre 2009, la place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹⁸ Früh M et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24:vi99–vi105.

¹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. Version 1. 2016.

²⁰ GERCOR - Recommandations Thérapeutiques- Référentiels- Métastases cérébrales des tumeurs solides

²¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System cancers. Version 1. 2015.

²² Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Leucémies aiguës de l'adulte – Guide ALD de la HAS - Novembre 2011

²³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. Version 2. 2015

²⁴ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte – Guide ALD de la HAS - Mars 2012

²⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin's lymphoma. Version 2.2016.

²⁶ Gaujoux-Viala C et al. Recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2014.

²⁷ Smolen SJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.

²⁸ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Arthrite juvénile idiopathique. Juillet 2009.

²⁹ 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2013;65:2499–512.

³⁰ Smolen JS et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis*. 2014;1:73:6-16.

³¹ European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:4–12.

³² Nast et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *JEADV* 2015, 29, 2277–94.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis du 1^{er} mars 2006 doivent être modifiées et que celles de son avis du 18 novembre 2009 ne sont pas modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Oncologie

o Adénocarcinome mammaire : traitement adjuvant ou après rechute

- ▮ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et engage le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est **moyen**.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Le méthotrexate à doses standards garde encore une place dans cette indication, dans le cadre du protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile).

o Choriocarcinome placentaire, carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VAS), carcinomes vésicaux, les localisations méningées tumorales, leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), ostéosarcomes

- ▮ Il s'agit de cancers qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est **important**.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans le traitement des choriocarcinomes placentaires, des carcinomes des VAS et dans le traitement et la prévention des localisations méningées tumorales.

Le méthotrexate à doses standards garde une place dans le traitement des carcinomes vésicaux. Il représente une des 4 molécules du protocole MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine), indiqué chez les patients jeunes, de bon pronostic, sans métastase viscérale.

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

Le méthotrexate à hautes doses garde une place majeure dans le traitement des LMNH et des ostéosarcomes.

o Adénocarcinome ovarien et carcinomes bronchiques à petites cellules

- ▮ Le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon engagent le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est **insuffisant**.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le méthotrexate à doses standards n'a plus de place dans le traitement adjuvant ou après rechute des adénocarcinomes ovariens et dans les carcinomes de bronches à petites cellules.

5.1.2 Rhumatologie

▮ La polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) sont des maladies chroniques graves et invalidantes. Le rhumatisme psoriasique (RP) de l'adulte est une maladie chronique qui, dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est **important**.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention dans la PR de l'adulte, dans le RP de l'adulte et dans l'AJI (notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signe systémique).

5.1.3 Dermatologie

- Le psoriasis en plaques 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.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est **important**.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE, solution injectable, reste important dans les indications de rhumatologie, de dermatologie et d'oncologie **sauf dans les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes bronchiques à petites cellules.**

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE est insuffisant dans les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes bronchiques à petites cellules.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications de l'AMM **sauf dans les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes bronchiques à petites cellules.**

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE, solution injectable, dans les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes bronchiques à petites cellules et au vu des raisons ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans ces deux indications uniquement.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de la gamme METHOTREXATE BIODIM/LEDERTREXATE.