



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

méthotrexate disodique

METOJECT 7,5 mg/0,15 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 268 886 8 8)

METOJECT 10 mg/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 268 890 5 0)

METOJECT 15 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 267 749 7 4)

METOJECT 20 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 268 894 0 1)

METOJECT 25 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 268 899 2 0)

METOJECT 7,5 mg/0,15ml, solution injectable en stylo prérempli

0,15 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 201 9 7)

METOJECT 10 mg/0,20ml, solution injectable en stylo prérempli

0,20 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 202 5 8)

METOJECT 12,5 mg/0,25ml, solution injectable en stylo prérempli

0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 202 9 6)

METOJECT 15 mg/0,30ml, solution injectable en stylo prérempli

0,30 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 2 6)

METOJECT 17,5 mg/0,35ml, solution injectable en stylo prérempli

0,35 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 6 4)

METOJECT 20 mg/0,40ml, solution injectable en stylo prérempli

0,40 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 203 9 5)

METOJECT 22,5 mg/0,45ml, solution injectable en stylo prérempli

0,45 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 3 2)

METOJECT 25 mg/0,50ml, solution injectable en stylo prérempli

0,50 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 6 3)

METOJECT 27,5 mg/0,55ml, solution injectable en stylo prérempli

0,55 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 204 9 4)

METOJECT 30 mg/0,60ml, solution injectable en stylo prérempli

0,60 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé. Boite de 1 stylo (CIP : 34009 300 205 2 4)

Laboratoire MEDAC SAS

Code ATC	L01BA01 (analogues de l'acide folique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	L'ensemble des indications de l'AMM : « polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile, psoriasis, rhumatisme psoriasique ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Procédure nationale); METOJECT en seringue préremplie 15 mg/0,3 ml : 21/12/2012 METOJECT en seringue préremplie 7,5 mg/0,15 ml, 10 mg/0,2 ml, 20 mg/0,4 ml et 25 mg/0,5 ml : 25/01/2013 METOJECT en stylo prérempli 15/09/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	L L01 L01B L01BA L01BA01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Antimétabolites Analogues de l'acide folique Méthotrexate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/04/2013 par arrêté du 28/03/2013 (JO du 04/04/2013).

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 9 mai 2012 et ses avis d'inscription (complément de gamme) du 6 février 2013 et du 16 mars 2016, la Commission a considéré que le SMR de METOJECT était important dans ses indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« METOJECT, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active 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 et du rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications, réalisées aux posologies recommandées :

Dans la polyarthrite rhumatoïde, une revue systématique et méta-analyse¹ ayant servi de base à l'élaboration des recommandations EULAR a été fournie.

Dans le psoriasis, deux méta-analyses^{2, 3} ont été fournies.

Dans le rhumatisme psoriasique, une revue systématique⁴ ayant servi de base à l'élaboration des recommandations EULAR pour cette indication a été fournie. Une seule étude clinique évaluant l'efficacité du MTX à la posologie de 15 mg/semaine versus placebo a été prise en compte dans cette revue systématique.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 22 août 2013 au 30 juin 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées, elles ont concerné notamment les rubriques :

- « posologie » : avec l'ajout suivant : « Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité. »
- « mises en garde et précautions d'emploi », ajout des mentions suivantes : « Des cas d'encéphalopathie/de leucoencéphalite ont été signalés chez des patients en oncologie recevant un traitement par le méthotrexate et la survenue de tels événements ne peut pas être exclue dans le cas d'un traitement par le méthotrexate dans les indications non oncologiques. »
- « Population pédiatrique », ajout de la mention suivante : « Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit chez cette population »
- « effets indésirables », mise à jour de la fréquence et de la nature des effets indésirables
- « grossesse », ajout de l'information suivante : « Il a été signalé que le traitement par le méthotrexate pourrait provoquer un avortement ».

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

¹ Gaujoux-Viala et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:510–15.

² West et al. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *Plos One* 2016; 11 (5):e0153740. doi:10.1371/journal.pone.0153740

³ Schmitt et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* 2014; 274–303

⁴ Ramiro et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité METOJECT est estimé à 113 145 majoritairement dans la PR.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde^{5,6}, le rhumatisme psoriasique⁷, l'arthrite juvénile^{8,9,10,11,12} et le psoriasis et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 9 mai 2012, 6 février 2013 et 16 mars 2016, la place de METOJECT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

5 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- publication en ligne 18 avril 2014.

6 Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs Ann Rheum doi:10.1136/annrheumdis-2016-

7 Wendling et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.

8 Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Octobre 2017.

9 Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : définition et classification. Arch Pédiatrie 2016;23:437-41.

10 Orphanet. Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avec facteur rhumatoïde [Internet].

11 Hinze C et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:290-300

12 Ferrara G et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol* 2018;16-46.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 9 mai 2012, 6 février 2013 et du 16 mars 2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Ces spécialités restent un traitement de fond de référence de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.

Rhumatisme psoriasique

- ▮ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Ces spécialités restent un traitement de fond de référence de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

- ▮ L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une affection chronique grave et invalidante.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Ces spécialités restent un traitement de fond de référence de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Psoriasis sévère

- ▮ 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.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate reste important.
- ▮ Le méthotrexate demeure le traitement de référence des formes étendues ou sévères.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METOJECT reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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 les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

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